

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202191188** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2021.11.29

(22) Дата подачи заявки
2019.12.16

(51) Int. Cl. *C07D 403/12* (2006.01)
C07D 401/02 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/00 (2006.01)
C07D 405/00 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(54) **БЕНЗАМИДЫ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАЗОЛИЛ-АМИНО-ПИРИМИДИНИЛА,
КОМПОЗИЦИИ НА ИХ ОСНОВЕ И СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ**

(31) PCT/CN2018/121165

(32) 2018.12.14

(33) CN

(86) PCT/CN2019/125552

(87) WO 2020/119819 2020.06.18

(71) Заявитель:

**ЛИНК ФАРМАСЬЮТИКАЛС КО.
ЛТД. (CN)**

(72) Изобретатель:

**Вань Чжаокуй, Васкес Майкл
Лоуренс, Ли Сяодун (CN)**

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) Изобретение обеспечивает новый класс перорально и/или местно доступных, селективных и мощных ингибиторов JAK в качестве безопасных и эффективных терапевтических средств против различных заболеваний и расстройств. Изобретение также относится к фармацевтической композиции на основе этих соединений и способам их получения и применения.

A1

202191188

202191188

A1

БЕНЗАМИДЫ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАЗОЛИЛ-АМИНО- ПИРИМИДИНИЛА, КОМПОЗИЦИИ НА ИХ ОСНОВЕ И СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ

Приоритет и родственные патентные заявки

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет по международной заявке РСТ № РСТ/CN2018/121165, поданной 14 декабря 2018 года, полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки для всех целей.

Область техники

[0002] Настоящее изобретение в целом относится к новым соединениям и способам их терапевтического применения. Более конкретно, изобретение относится к новому классу терапевтических средств, которые представляют собой безопасные и эффективные ингибиторы JAK. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям на основе указанных соединений и способам их получения и применения для лечения различных заболеваний и расстройств.

Уровень техники

[0003] Янус-киназа (JAK) представляет собой семейство внутриклеточных нерцепторных тирозинкиназ, которые трансдуцируют опосредованные цитокинами сигналы по сигнальному пути Янус-киназа - сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции (JAK-STAT). Семейство ферментов JAK у человека состоит из четырех членов, т.е., JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2. Семейство определяется наличием двух смежных киназных доменов, JH1 и JH2, при этом JH1 осуществляет фосфорилирование, участвующее в активации пути, тогда как JH2 регулирует функцию JH1. (Thomas, *et al.*, **2015** *British Journal of Cancer* 113, 365–371.)

[0004] Эти цитоплазматические тирозинкиназы связаны с мембранными цитокиновыми рецепторами, такими как общие рецепторы гамма-цепи и трансмембранные белки

гликопротеина 130 (gp130). (Murray, et al. **2007** *Immunol.* 178(5): 2623-2629.) Примерно 40 цитокиновых рецепторов передают сигналы при помощи комбинаций этих четырех JAK и их 7 нижележащих субстратов: членов семейства STAT. (Ghoreschi et al. **2009** *Immunol Rev.* 228(1):273-287.)

[0005] Сигнальный путь JAK-STAT играет важную роль во многих фундаментальных биологических процессах, таких как апоптоз и воспаление, посредством передачи химических сигналов вне клетки к ядру клетки, что приводит к активации генов посредством транскрипции. Дисфункция пути JAK-STAT может привести к возникновению ряда заболеваний, таких как рак и заболевания, влияющие на иммунную систему.

[0006] Растет интерес к ингибиторам JAK в качестве лекарственного средства, ингибирующего активность одного или более членов семейства JAK и тем самым препятствующего сигнальному пути JAK-STAT. Было показано, что некоторые ингибиторы JAK обладают терапевтическими преимуществами при лечении рака или воспалительных заболеваний, таких как ревматоидный артрит. (Kontzias, et al. **2012** *Current Opinion in Pharmacology* 12 (4): 464–70; Pesu, et al. **2008** *Immunological Reviews* 223: 132–42; Norman **2014** *Expert Opinion on Investigational Drugs* 23 (8): 1067–77; Forster, et al. **2017** *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 27 (18): 4229–4237.)

[0007] Разработка ингибиторов JAK для лечения рака с низкой чувствительностью к лекарственной устойчивости остается сложной задачей, но это необходимо для повышения долгосрочной эффективности этого класса лекарственных средств. В широкой терапевтической области существует острая потребность в ингибиторах JAK с улучшенной активностью и минимальными побочными эффектами, которые также были бы менее подвержены лекарственной устойчивости, чем существующие терапевтические средства, или могли ее преодолеть.

Сущность изобретения

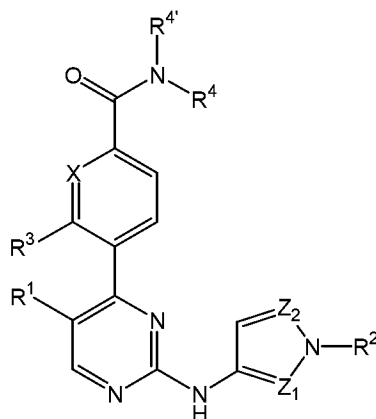
[0008] Изобретение относится к новым селективным и сильнодействующим соединениям, которые доступны при пероральном и/или местном применении и/или подходят для ограниченного и/или местного введения через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Эти терапевтические агенты представляют собой безопасные и эффективные

ингибиторы JAK и могут проявлять меньшие и/или менее частые побочные эффекты, чем доступные в настоящее время лекарственные средства. В настоящем изобретении также предложены фармацевтические композиции на основе этих соединений и способы их получения и применения.

[0009] В настоящем документе описана серия новых ингибиторов JAK, которые были специально разработаны так, что они соответствуют профилям, потенциально подходящим для (I) перорального введения или (II) введения через ЖКТ и/или местного применения на коже. Что касается соединений, предназначенных для перорального введения, они являются эффективными в отношении JAK2 с массивом селективности по отношению к другим киназам JAK и с хорошими общими профилями лекарственного средства. Что касается соединений, которые потенциально подходят для ограниченного ЖКТ или местного применения на коже, они предназначены для демонстрации сильной пан-JAK-активности, включая JAK1 и/или TYK2. В частности, эти соединения разработаны так, чтобы демонстрировать минимальную пероральную абсорбцию, чтобы ограничить системное воздействие, но при этом показывать оказывать сильное воздействие непосредственно в месте действия, в частности, в желудочно-кишечном тракте.

[0010] Этот новый класс ингибиторов демонстрирует исключительные профили активности со значениями ИК₅₀ JAK2 в низком наномолярном диапазоне при концентрации К.М. АТФ. Некоторые из этих соединений также продемонстрировали исключительно высокую активность в отношении JAK1 и/или TYK2.

[0011] В одном аспекте настоящее изобретение в целом относится к соединению, имеющему структурную формулу (I):



(I)

где

X представляет собой N или CR^x, где R^x представляет собой R', галоген, CN или OR';

каждый из Z₁ и Z₂ независимо выбран из N и CR', при условии, что один из Z₁ и Z₂ представляет собой N, а другой представляет собой CR';

R¹ представляет собой Cl;

R² представляет собой C₁-C₁₆ алифатическую группу, необязательно содержащую один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, где указанная алифатическая группа необязательно замещена одним или более из галогена, OR', NRR', CN, CONRR', NRCOR' и C₁-C₆ алкила, который в свою очередь необязательно замещен F, OR' или NRR';

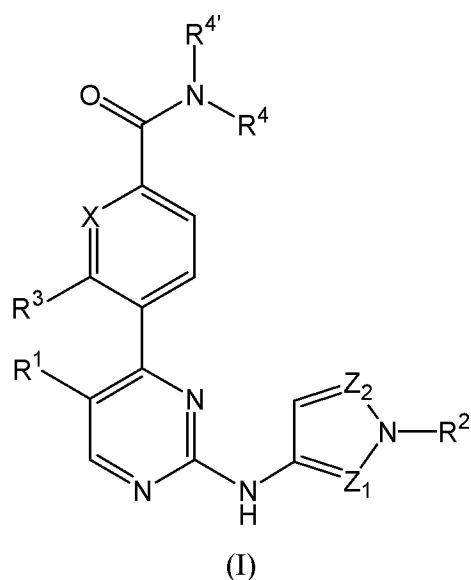
R³ представляет собой R', галоген или CN;

R⁴ представляет собой H или C₁-C₆ алкил;

R⁴ представляет собой -CHR''-R⁵, где R'' представляет собой H или C₁-C₆ алкил, и R⁵ представляет собой CN, CF₃, OR' или C₁-C₁₁ алифатическую группу с 0-4 атомами углерода, замененными одним или более гетероатомами, выбранными из N, O и S, где алифатическая группа необязательно замещена одним или более атомами галогена, OR', NRR', CN, CONRR', NRCOR' и C₁-C₆ алкилом, который, в свою очередь, необязательно замещен F, OR' или NRR'; и

каждый R и R' независимо представляет собой водород или C₁-C₁₂ незамещенную или замещенную алкильную группу, или его фармацевтически приемлемой форме или изотопному производному.

[0012] В другом аспекте изобретение в целом относится к соединению, имеющему структурную формулу (I):



где

X представляет собой N или CR^x, где R^x представляет собой R', галоген, CN или OR';

каждый из Z₁ и Z₂ независимо выбран из N и CR', при условии, что один из Z₁ и Z₂ представляет собой N, а другой представляет собой CR';

R¹ представляет собой CH₃;

R² представляет собой C₁-C₁₆ алифатическую группу, необязательно содержащую один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, где указанная алифатическая группа замещена одним или более из CN, CONRR' или NRCOR', который в свою очередь необязательно замещен F, OR' или NRR';

R³ представляет собой R', галоген или CN;

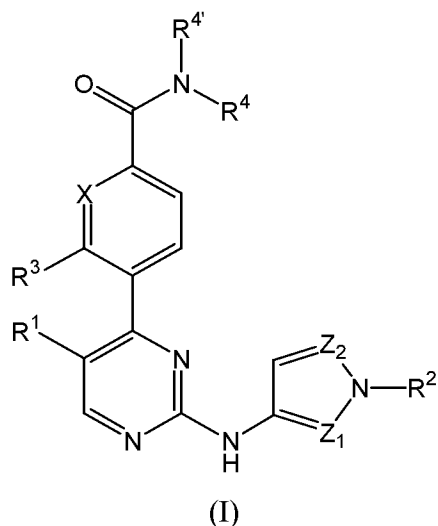
R⁴ представляет собой H или C₁-C₆ алкил;

R⁴ представляет собой -CHR''-R⁵, где R'' представляет собой H или C₁-C₆ алкил, и R⁵ представляет собой CN, CF₃, OR' или C₁-C₁₁ алифатическую группу с 0-4 атомами углерода, замененными одним или более гетероатомами, выбранными из N, O и S, где алифатическая группа необязательно замещена одним или более атомами галогена, OR', NRR', CN, CONRR', NRCOR' и C₁-C₆ алкилом, который, в свою очередь, необязательно замещен F, OR' или NRR'; и

каждый R и R' независимо представляет собой водород или C₁-C₁₂ незамещенную или замещенную алкильную группу,

или его фармацевтически приемлемой форме или изотопному производному.

[0013] В еще одном аспекте изобретение в целом относится к соединению, имеющему структурную формулу (I):



где

X представляет собой N или CR^x, где R^x представляет собой R', галоген, CN или OR';

каждый из Z₁ и Z₂ независимо выбран из N и CR', при условии, что один из Z₁ и Z₂ представляет собой N, а другой представляет собой CR';

R¹ представляет собой CH₃;

R² представляет собой C₃-C₁₆ алифатическую группу, необязательно содержащую один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, где указанная алифатическая группа замещена 0-4 C₁-C₆ алкильными группами;

R³ представляет собой R', галоген или CN;

R⁴ представляет собой H или C₁-C₆ алкил;

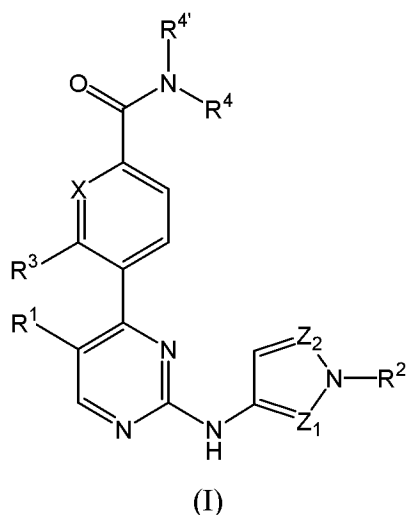
R⁴ представляет собой -CHR''-R⁵, где R'' представляет собой H или C₁-C₆ алкил, и R⁵ представляет собой CN, CF₃, OR' или C₁-C₁₁ алифатическую группу с 0-4 атомами углерода, замененными одним или более гетероатомами, выбранными из N, O и S, где алифатическая группа необязательно замещена одним или более атомами галогена, OR', NRR', CN, CONRR', NRCOR' и C₁-C₆ алкилом, который, в свою очередь, необязательно замещен F, OR' или NRR'; и

каждый R и R' независимо представляет собой водород или C₁-C₁₂ незамещенную или замещенную алкильную группу,

или его фармацевтически приемлемой форме или изотопному производному.

[0014] Согласно еще одному аспекту настоящее изобретение в целом относится к фармацевтической композиции, содержащей описанное в настоящем документе соединение, эффективное для лечения или уменьшения одного или более заболеваний или расстройств у млекопитающего, включая человека, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

[0015] В еще одном аспекте изобретение в целом относится к фармацевтической композиции, содержащей количество соединения, имеющего структурную формулу (I):



где

X представляет собой N или CR^x, где R^x представляет собой R', галоген, CN или OR';

каждый из Z₁ и Z₂ независимо выбран из N и CR', при условии, что один из Z₁ и Z₂ представляет собой N, а другой представляет собой CR';

R¹ представляет собой Cl;

R² представляет собой C₁-C₁₆ алифатическую группу, необязательно содержащую один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, где указанная алифатическая группа необязательно замещена одним или более из галогена, OR', NRR', CN, CONRR', NRCOR' и C₁-C₆ алкила, который в свою очередь необязательно замещен F, OR' или NRR';

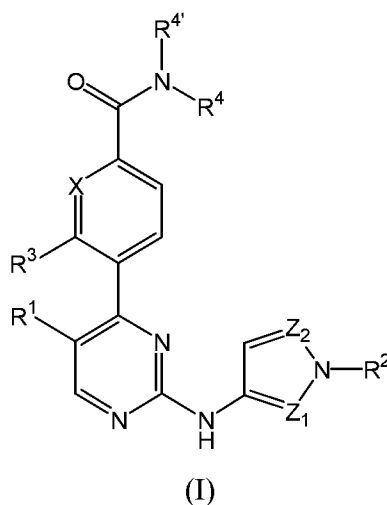
R³ представляет собой R', галоген или CN;

R^4 представляет собой H или C_1-C_6 алкил;

R^4 представляет собой $-CHR''-R^5$, где R'' представляет собой H или C_1-C_6 алкил, и R^5 представляет собой CN, CF_3 , OR' или C_1-C_{11} алифатическую группу с 0-4 атомами углерода, замененными одним или более гетероатомами, выбранными из N, O и S, где алифатическая группа необязательно замещена одним или более атомами галогена, OR' , NRR' , CN, $CONRR'$, $NRCOR'$ и C_1-C_6 алкилом, который, в свою очередь, необязательно замещен F, OR' или NRR' ; и

каждый R и R' независимо представляет собой водород или C_1-C_{12} незамещенную или замещенную алкильную группу, или его фармацевтически приемлемой формы или изотопного производного, эффективного для лечения или уменьшения одного или более заболеваний или расстройств у млекопитающего, включая человека, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

[0016] В еще одном аспекте изобретение в целом относится к фармацевтической композиции, содержащей количество соединения, имеющего структурную формулу (I):



где

X представляет собой N или CR^x , где R^x представляет собой R' , галоген, CN или OR' ;

каждый из Z_1 и Z_2 независимо выбран из N и CR' , при условии, что один из Z_1 и Z_2 представляет собой N, а другой представляет собой CR' ;

R^1 представляет собой CH_3 ;

R^2 представляет собой C_1-C_{16} алифатическую группу, необязательно содержащую один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, где указанная алифатическая группа замещена одним или более из CN, CONRR' или NRCOR', который в свою очередь необязательно замещен F, OR' или NRR';

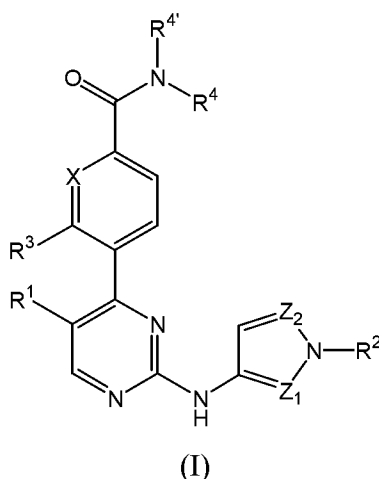
R^3 представляет собой R', галоген или CN;

R^4 представляет собой H или C_1-C_6 алкил;

R^4 представляет собой $-CHR''-R^5$, где R'' представляет собой H или C_1-C_6 алкил, и R^5 представляет собой CN, CF_3 , OR' или C_1-C_{11} алифатическую группу с 0-4 атомами углерода, замененными одним или более гетероатомами, выбранными из N, O и S, где алифатическая группа необязательно замещена одним или более атомами галогена, OR', NRR', CN, CONRR', NRCOR' и C_1-C_6 алкилом, который, в свою очередь, необязательно замещен F, OR' или NRR'; и

каждый R и R' независимо представляет собой водород или C_1-C_{12} незамещенную или замещенную алкильную группу, или его фармацевтически приемлемой формы или изотопного производного, эффективного для лечения или уменьшения одного или более заболеваний или расстройств у млекопитающего, включая человека, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

[0017] В еще одном аспекте изобретение в целом относится к фармацевтической композиции, содержащей количество соединения, имеющего структурную формулу (I):



где

X представляет собой N или CR^x, где R^x представляет собой R', галоген, CN или OR';

каждый из Z₁ и Z₂ независимо выбран из N и CR', при условии, что один из Z₁ и Z₂ представляет собой N, а другой представляет собой CR';

R¹ представляет собой CH₃;

R² представляет собой C₃-C₁₆ алифатическую группу, необязательно содержащую один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, где алифатическая группа замещена от 0 до 4 C₁-C₆ алкильными группами;

R³ представляет собой R', галоген или CN;

R⁴ представляет собой H или C₁-C₆ алкил;

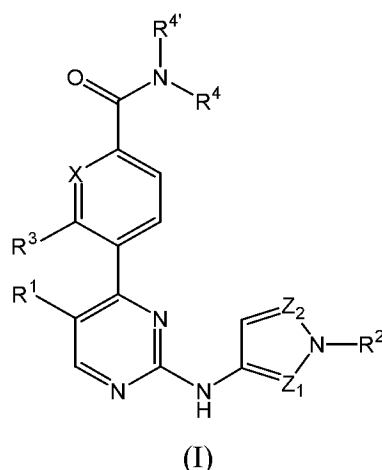
R⁴ представляет собой -CHR''-R⁵, где R'' представляет собой H или C₁-C₆ алкил, и R⁵ представляет собой CN, CF₃, OR' или C₁-C₁₁ алифатическую группу с 0-4 атомами углерода, замененными одним или более гетероатомами, выбранными из N, O и S, где алифатическая группа необязательно замещена одним или более атомами галогена, OR', NRR', CN, CONRR', NRCOR' и C₁-C₆ алкилом, который, в свою очередь, необязательно замещен F, OR' или NRR'; и

каждый R и R' независимо представляет собой водород или C₁-C₁₂ незамещенную или замещенную алкильную группу,

или его фармацевтически приемлемой формы или изотопного производного, эффективного для лечения или уменьшения одного или более заболеваний или расстройств у млекопитающего, включая человека, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

[0018] В еще одном аспекте изобретение в целом относится к единичной лекарственной форме, содержащей фармацевтическую композицию, описанную в настоящем документе.

[0019] В еще одном аспекте изобретение в целом относится к способу лечения или уменьшения заболевания или расстройства, включающему: введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, содержащей соединение, имеющее структурную формулу (I):



где

X представляет собой N или CR^x, где R^x представляет собой R', галоген, CN или OR';

каждый из Z₁ и Z₂ независимо выбран из N и CR', при условии, что один из Z₁ и Z₂ представляет собой N, а другой представляет собой CR';

R¹ представляет собой Cl;

R² представляет собой C₁-C₁₆ алифатическую группу, необязательно содержащую один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, где указанная алифатическая группа необязательно замещена одним или более из галогена, OR', NRR', CN, CONRR', NRCOR' и C₁-C₆ алкила, который в свою очередь необязательно замещен F, OR' или NRR';

R³ представляет собой R', галоген или CN;

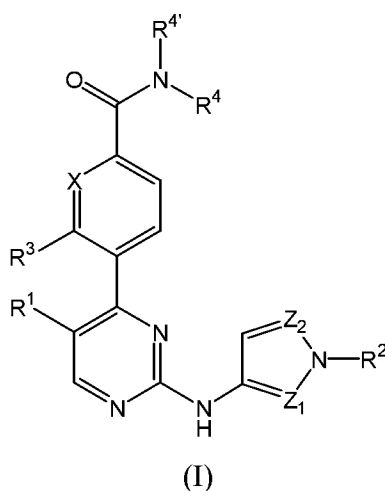
R⁴ представляет собой H или C₁-C₆ алкил;

R⁴ представляет собой -CHR''-R⁵, где R'' представляет собой H или C₁-C₆ алкил, и R⁵ представляет собой CN, CF₃, OR' или C₁-C₁₁ алифатическую группу с 0-4 атомами углерода, замененными одним или более гетероатомами, выбранными из N, O и S, где алифатическая группа необязательно замещена одним или более атомами галогена, OR', NRR', CN, CONRR', NRCOR' и C₁-C₆ алкилом, который, в свою очередь, необязательно замещен F, OR' или NRR'; и

каждый R и R' независимо представляет собой водород или C₁-C₁₂ незамещенную или замещенную алкильную группу, или его фармацевтически приемлемую форму или изотопное производное, эффективное для лечения, предотвращения или снижения одного или более из воспалительных

заболеваний, иммуноопосредованных заболеваний, рака или связанного с ними заболевания или расстройства у млекопитающего, включая человека, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

[0020] В еще одном аспекте изобретение в целом относится к способу лечения или уменьшения заболевания или расстройства, включающему: введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, содержащей соединение, имеющее структурную формулу (I):



где

X представляет собой N или CR^x, где R^x представляет собой R', галоген, CN или OR';

каждый из Z₁ и Z₂ независимо выбран из N и CR', при условии, что один из Z₁ и Z₂ представляет собой N, а другой представляет собой CR';

R¹ представляет собой CH₃;

R² представляет собой C₁-C₁₆ алифатическую группу, необязательно содержащую один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, где указанная алифатическая группа замещена одним или более из CN, CONRR' или NRCOR', который в свою очередь необязательно замещен F, OR' или NRR';

R³ представляет собой R', галоген или CN;

R⁴ представляет собой H или C₁-C₆ алкил;

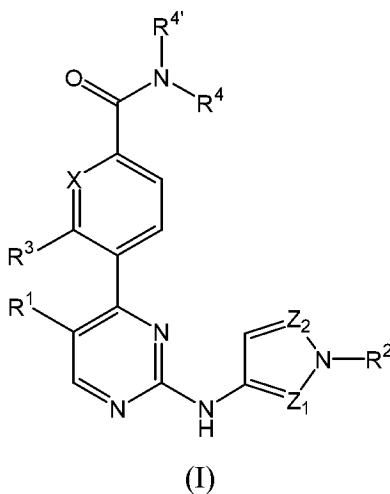
R⁴ представляет собой -CHR''-R⁵, где R'' представляет собой H или C₁-C₆ алкил, и R⁵ представляет собой CN, CF₃, OR' или C₁-C₁₁ алифатическую группу с 0-4 атомами углерода, замененными одним или более гетероатомами, выбранными из N, O и S, где

алифатическая группа необязательно замещена одним или более атомами галогена, OR', NRR', CN, CONRR', NRCOR' и C₁-C₆ алкилом, который, в свою очередь, необязательно замещен F, OR' или NRR'; и

каждый R и R' независимо представляет собой водород или C₁-C₁₂ незамещенную или замещенную алкильную группу,

или его фармацевтически приемлемую форму или изотопное производное, эффективное для лечения, предотвращения или снижения одного или более из воспалительных заболеваний, иммуноопосредованных заболеваний, рака или связанного с ними заболевания или расстройства у млекопитающего, включая человека, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

[0021] В еще одном аспекте изобретение в целом относится к способу лечения или уменьшения заболевания или расстройства, включающему: введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, содержащей соединение, имеющее структурную формулу (I):



где

X представляет собой N или CR^x, где R^x представляет собой R', галоген, CN или OR';

каждый из Z₁ и Z₂ независимо выбран из N и CR', при условии, что один из Z₁ и Z₂ представляет собой N, а другой представляет собой CR';

R¹ представляет собой CH₃;

R^2 представляет собой C_3 - C_{16} алифатическую группу, необязательно содержащую один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, где указанная алифатическая группа замещена 0-4 C_1 - C_6 алкильными группами;

R^3 представляет собой R' , галоген или CN;

R^4 представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

R^4 представляет собой $-CHR''-R^5$, где R'' представляет собой H или C_1 - C_6 алкил, и R^5 представляет собой CN, CF_3 , OR' или C_1 - C_{11} алифатическую группу с 0-4 атомами углерода, замененными одним или более гетероатомами, выбранными из N, O и S, где алифатическая группа необязательно замещена одним или более атомами галогена, OR' , NRR' , CN, $CONRR'$, $NRCOR'$ и C_1 - C_6 алкилом, который, в свою очередь, необязательно замещен F, OR' или NRR' ; и

каждый R и R' независимо представляет собой водород или C_1 - C_{12} незамещенную или замещенную алкильную группу, или его фармацевтически приемлемую форму или изотопное производное, эффективное для лечения, предотвращения или снижения одного или более из воспалительных заболеваний, иммуноопосредованных заболеваний, рака или связанного с ними заболевания или расстройства у млекопитающего, включая человека, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

[0022] В еще одном аспекте настоящее изобретение в целом относится к применению соединения, описанного в настоящем документе, и фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества, носителя или разбавителя для получения лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства.

Определения

[0023] Если явным образом не сказано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понятно специалисту в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Общие принципы органической химии, а также специфические функциональные фрагменты и реактивность описаны в "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 2006

[0024] Некоторые соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в

определенных геометрических или стереоизомерных формах. Настоящее изобретение предусматривает, что все такие соединения, включая *цис*- и *транс*-изомеры, атропоизомеры, *R*- и *S*-энантиомеры, диастереомеры, (D)-изомеры, (L)-изомеры, их рацемические смеси и другие их смеси, входят в объем настоящего изобретения. Дополнительные асимметричные атомы углерода могут присутствовать в заместителе, таком как алкильная группа. Все такие изомеры, а также их смеси включены в объем настоящего изобретения.

[0025] Изомерные смеси с любым из различных изомерных соотношений могут быть использованы в соответствии с настоящим изобретением. Например, если в смесь входят только два изомера, в настоящем изобретении рассматриваются смеси, содержащие соотношения изомеров 50:50, 60:40, 70:30, 80:20, 90:10, 95:5, 96:4, 97:3, 98:2, 99:1 или 100:0. Специалистам в данной области техники будет понятно, что аналогичные соотношения предусмотрены для более сложных изомерных смесей.

[0026] Если, например, необходим определенный энантиомер соединения согласно настоящему изобретению, он может быть получен асимметричным синтезом или за счет применения хирального вспомогательного вещества, где полученную диастереомерную смесь разделяют и вспомогательную группу отщепляют с получением чистых желаемых энантиомеров. В альтернативном варианте, когда молекула содержит основную функциональную группу, такую как амина, или кислотную функциональную группу, такую как карбоксил, диастереомерные соли образуются с соответствующей оптически активной кислотой или основанием, с последующим разделением диастереомеров, образованных таким образом, при помощи фракционной кристаллизации или хроматографическими способами, хорошо известными в данной области техники, и последующим выделением чистых энантиомеров.

[0027] Сольваты и полиморфы соединений согласно настоящему изобретению также рассматриваются в настоящем документе. Сольваты соединений согласно настоящему изобретению включают, например, гидраты.

[0028] Более подробные определения конкретных функциональных групп и химических терминов приведены ниже. Когда указан диапазон значений, он должен охватывать каждое значение и поддиапазон в пределах диапазона. Например, “C₁₋₆ алкил” охватывает C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁₋₆, C₁₋₅, C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₅, C₂₋₄, C₂₋₃, C₃₋₆, C₃₋₅, C₃₋₄, C₄₋₆, C₄₋₅ и

C₅₋₆ алкил.

[0029] Если группы заместителей определены при помощи своих обычных химических формул, записанных слева направо, они в равной степени охватывают химически идентичные заместители, которые могут возникнуть в результате написания структуры справа налево, например, -C(=O)-O- эквивалентно -O-C(=O)-.

[0030] Структуры соединений согласно настоящему изобретению ограничены принципами химического связывания, известными специалистам в данной области техники. Соответственно, если группа может быть замещена одним или более из ряда заместителей, такие замены выбраны таким образом, чтобы соответствовать принципам химического связывания и давать соединения, которые по своей природе не являются неустойчивыми и/или они не известны специалистам в данной области техники как способные быть неустойчивыми в условиях окружающей среды (например, в водных, нейтральных и нескольких известных физиологических условиях).

[0031] В настоящем документе термин "алкил" относится к неразветвленному или разветвленному углеводородному радикалу, состоящему исключительно из атомов углерода и водорода, не содержащему ненасыщенных связей, содержащему от одного до десяти атомов углерода (например, C₁₋₁₀ алкил). Всякий раз при появлении в настоящем документе числовой диапазон, такой как "от 1 до 10", относится к каждому целому числу в данном диапазоне; например, "от 1 до 10 атомов углерода" означает, что алкильная группа может состоять из 1 атома углерода, 2 атомов углерода, 3 атомов углерода и т. д., вплоть до 10 атомов углерода включительно, хотя настоящее определение также охватывает термин "алкил", где числовой диапазон не обозначен. В некоторых вариантах реализации "алкил" может представлять собой C₁₋₆ алкильную группу. В некоторых вариантах реализации алкильные группы содержат от 1 до 10, от 1 до 8, от 1 до 6 или от 1 до 3 атомов углерода. Иллюстративные насыщенные алкилы с неразветвленной цепью включают, но не ограничиваются ими, -метил, этил, -н-пропил, -н-бутил, -н-пентил и -н-гексил; в то время как насыщенные разветвленные алкилы включают, но не ограничиваются ими, -изопропил, -втор-бутил, -изобутил, трет-бутил, -изопентил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 2-метилгексил, 3-метилгексил, 4-метилгексил, 5-метилгексил, 2,3-диметилбутил и тому подобное. Алкил присоединен к исходной молекуле одинарной связью. Если в описании не указано иное,

алкильная группа необязательно замещена одним или большим количеством заместителей, которые независимо включают: ацил, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкиларил, циклоалкил, аралкил, арил, арилокси, амино, амидо, амидино, имино, азид, карбонат, карбамат, карбонил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклоалкил, гидроксид, циано, галоген, галогеналкокси, галогеналкил, сложный эфир, простой эфир, меркапто, тио, алкилтио, арилтио, тиокарбонил, нитро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфинат, силлил, сульфинил, сульфонил, сульфонамидил, сульфоксил, сульфонат, мочевины, $-\text{Si}(\text{R}^a)_3$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (где t представляет собой 1 или 2), $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^a)(\text{R}^a)$ или $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$, где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, карбоциклил, карбоциклилалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждый из этих фрагментов может быть необязательно замещен, как определено в настоящем документе. В неограничивающем варианте реализации замещенный алкил может быть выбран из фторметила, дифторметила, трифторметила, 2-фторэтила, 3-фторпропила, гидроксиметила, 2-гидроксиэтила, 3-гидроксипропила, бензила и фенетила.

[0032] В настоящем документе термин "алкокси" относится к группе -O-алкил, содержащие от 1 до 10 атомов углерода (C_{1-10}) прямой, разветвленной, насыщенной циклической конфигурации и их комбинаций, присоединенных к исходной молекулярной структуре через атом кислорода. Примеры включают метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, трет-бутокси, пентокси, циклопропилокси, циклогексилокси и тому подобное. Термин «низший алкокси» относится к алкоксигруппам, содержащим от одного до шести атомов углерода. Согласно некоторым вариантам реализации C_{1-3} алкокси представляет собой алкоксигруппу, которая включает алкилы как с неразветвленной, так и с разветвленной цепью, содержащие от 1 до 3 атомов углерода. Если в описании не указано иное, алкоксигруппа может быть необязательно замещена одним или более заместителями, которые независимо включают: ацил, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкиларил, циклоалкил, аралкил, арил, арилокси, амино, амидо, амидино, имино, азид, карбонат, карбамат, карбонил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклоалкил, гидроксид, циано, галоген, галогеналкокси, галогеналкил, сложный

эфир, простой эфир, меркапто, тио, алкилтио, арилтио, тиокарбонил, нитро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфинат, силлил, сульфинил, сульфони́л, сульфонамидил, сульфоксил, сульфонат, мочеви́ну, $-\text{Si}(\text{R}^a)_3$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (где t представляет собой 1 или 2), $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^a)(\text{R}^a)$ или $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$, где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, карбоциклл, карбоцикллалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждый из этих фрагментов может быть необязательно замещен, как определено в настоящем документе.

[0033] В настоящем документе термины "ароматический" или "арил" относятся к радикалу с 6-14 атомами в кольце (например, C_{6-14} ароматический или C_{6-14} арил), содержащему по меньшей мере одно кольцо, имеющее сопряженную систему π -электронов, которая является карбоциклической (например, фенил, флуоренил и нафтил). Согласно некоторым вариантам реализации арил представляет собой C_{6-10} арильную группу. Например, двухвалентные радикалы, образованные из замещенных производных бензола и имеющие свободные валентности в кольцевых атомах, называют замещенными фениленовыми радикалами. В других вариантах реализации названия двухвалентных радикалов, полученных из одновалентных полициклических углеводородных радикалов, названия которых заканчиваются на «-ил», удалением одного атома водорода от атома углерода со свободной валентностью, образуют добавлением "-иден" к названию соответствующего одновалентного радикала, например, нафтильная группа с двумя точками присоединения называется нафтилиденом. Всякий раз при появлении в настоящем документе числовой диапазон, такой как "6-14 арил", относится к каждому целому числу в данном диапазоне; *например*, "6-14 кольцевых атомов" означает, что арильная группа может состоять из 6 кольцевых атомов, 7 кольцевых атомов и т. д., вплоть до 14 кольцевых атомов включительно. Термин включает моноциклические или полициклические группы с конденсированными кольцами (т.е. кольцами, которые имеют общие пары соседних атомов в кольце). Полициклические арильные группы включают бициклические, трициклические, тетрациклические и тому подобное. В многокольцевой группе только одно кольцо должно быть ароматическим, поэтому определение арила охватывает такие группы, как инданил. Неограничивающие примеры арильных групп

включают фенил, феналенил, нафталинил, тетрагидронафтил, фенантренил, антраценил, флуоренил, индолил, инданил и тому подобное. Если в описании не указано иное, арильный фрагмент может быть необязательно замещен одним или более заместителями, которые независимо включают: ацил, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкиларил, циклоалкил, аралкил, арил, арилокси, амина, амидо, амидино, имино, азид, карбонат, карбамат, карбонил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклоалкил, гидроксид, циано, галоген, галогеналкокси, галогеналкил, сложный эфир, простой эфир, меркапто, тио, алкилтио, арилтио, тиокарбонил, нитро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфинат, силан, сульфенил, сульфонил, сульфонамидил, сульфоксил, сульфонат, мочевины, $-\text{Si}(\text{R}^a)_3$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (где t представляет собой 1 или 2), $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^a)(\text{R}^a)$ или $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$, где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, карбоциклил, карбоциклилалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждый из этих фрагментов может быть необязательно замещен, как определено в настоящем документе.

[0034] В настоящем документе каждый из терминов "циклоалкил" и "карбоциклил" относится к моноциклическому или полициклическому радикалу, который содержит только атомы углерода и водорода и может быть насыщенным или частично ненасыщенным. Частично ненасыщенные циклоалкильные группы могут быть названы "циклоалкенилом", если указанный карбоцикл содержит по меньшей мере одну двойную связь, или "циклоалкинилом", если указанный карбоцикл содержит по меньшей мере одну тройную связь. Циклоалкильные группы включают группы, содержащие от 3 до 13 атомов в кольце (т.е., C_{3-13} циклоалкил). Всякий раз при появлении в настоящем документе числовой диапазон, такой как "от 3 до 10", относится к каждому целому числу в данном диапазоне; например, "от 3 до 13 атомов углерода" означает, что циклоалкильная группа может состоять из 3 атомов углерода, 4 атомов углерода, 5 атомов углерода и т. д., вплоть до 13 атомов углерода включительно. Термин "циклоалкил" также включает мостиковые и спиро-конденсированные циклические структуры, не содержащие гетероатомов. Термин включает моноциклические или полициклические группы с конденсированными кольцами (т.е. кольцами, которые имеют общие пары соседних атомов в кольце). Полициклические

арильные группы включают бициклические, трициклические, тетрациклические и тому подобное. В некоторых вариантах реализации “циклоалкил” может представлять собой C₃₋₈ циклоалкильный радикал. В некоторых вариантах реализации “циклоалкил” может представлять собой C₃₋₅ циклоалкильный радикал. Иллюстративные примеры циклоалкильных групп включают, но не ограничиваются ими, следующие фрагменты: C₃₋₆ карбоциклические группы включают, без ограничения, циклопропил (C₃), циклобутил (C₄), циклопентил (C₅), циклопентенил (C₅), циклогексил (C₆), циклогексенил (C₆), циклогексадиенил (C₆) и тому подобное. Примеры C₃₋₇ карбоциклических групп включают норборнил (C₇). Примеры C₃₋₈ карбоциклических групп включают вышеупомянутые C₃₋₇ карбоциклические группы, а также циклогептил (C₇), циклогептадиенил (C₇), циклогептатриенил (C₇), циклооктил (C₈), бицикло[2.2.1]гептанил, бицикло[2.2.2]октанил и тому подобное. Примеры C₃₋₁₃ карбоциклических групп включают вышеупомянутые C₃₋₈ карбоциклические группы, а также октагидро-1Н инденил, декагидронафтаденил, спиро[4.5]деканил и тому подобное. Если в описании не указано иное, циклоалкильная группа может быть необязательно замещена одним или более заместителями, которые независимо включают: ацил, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкиларил, циклоалкил, аралкил, арил, арилокси, амина, амидо, амидино, имино, азид, карбонат, карбамат, карбонил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклоалкил, гидроксид, циано, галоген, галогеналкокси, галогеналкил, сложный эфир, простой эфир, меркапто, тио, алкилтио, арилтио, тиокарбонил, нитро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфинат, силлил, сульфинил, сульфонил, сульфонамидил, сульфоксил, сульфонат, мочевины, -Si(R^a)₃, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂, -N(R^a)S(O)_tN(R^a)₂ (где t представляет собой 1 или 2), -P(=O)(R^a)(R^a) или -O-P(=O)(OR^a)₂, где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, карбоциклил, карбоциклилалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждый из этих фрагментов может быть необязательно замещен, как определено в настоящем документе. Термины “циклоалкенил” и “циклоалкинил” подобны приведенному выше определению “циклоалкила”, где префикс «алк-» заменен на “алкен” или “алкин”, соответственно, и исходные термины “алкенил” или “алкинил” являются такими, как описано в настоящем документе. Например, циклоалкенильная группа может

содержать от 3 до 13 атомов в кольце, например, от 5 до 8 атомов в кольце. Согласно некоторым вариантам реализации циклоалкинильная группа может содержать от 5 до 13 кольцевых атомов.

[0035] В настоящем документе термин "галоген" относится к фтору (F), хлору (Cl), бромю (Br) или йоду (I). В настоящем документе термин "галид" или «гало-" означает фтор, хлор, бром или йод. Термины "галогеналкил", "галогеналкенил", "галогеналкинил" и "галогеналкокси" включают алкильные, алкенильные, алкинильные и алкоксиструктуры, которые замещены одной или более галогенными группами или их комбинациями.

Например, термины "фторалкил" и "фторалкокси" включают галогеналкильную группу и галогеналкоксигруппу, соответственно, в которых галоген представляет собой фтор, такие как, но не ограничиваясь ими, трифторметил, дифторметил, 2,2,2-трифторэтил, 1-фторметил-2-фторэтил и тому подобное. Каждая из алкильной, алкенильной, алкинильной и алкоксигрупп является такой, как определено в настоящем документе, и может быть необязательно дополнительно замещена, как определено в настоящем документе.

[0036] В настоящем документе термин "гетероатом" относится к атому кислорода (O), азота (N), серы (S) и фосфора (P).

[0037] В настоящем документе термин "гетероалкил" относится к алкильному радикалу, который содержит один или более атомов скелетной цепи, выбранных из атома, отличного от углерода, например, атома кислорода, азота, серы, фосфора или их комбинаций. Можно задать числовой диапазон, *например*, C₁₋₄ гетероалкил, и указанный диапазон относится к длине цепи в целом, которая в данном примере составляет 4 атома в длину. Например, радикал -CH₂OCH₂CH₃ называется "C₄" гетероалкилом, что включает центр гетероатома в описании длины цепи атома. Присоединение к исходной молекулярной структурой может проходить через гетероатом или через атом углерода в гетероалкильной цепи. Например, N-содержащий гетероалкильный фрагмент относится к группе, в которой по меньшей мере один из скелетных атомов представляет собой атом азота. Один или более гетероатомов в гетероалкильном радикале могут быть необязательно окислены. Один или более атомов азота, если они присутствуют, также могут быть необязательно кватернизованы. Например, гетероалкил также включает скелетные цепи, замещенные одним или более заместителями оксида азота (-O-). Иллюстративные гетероалкильные группы включают, без ограничения, простые эфиры, такие как метоксиэтанол (-

CH₂CH₂OCH₃), этоксиметанил (-CH₂OCH₂CH₃), (метоксиметокси)этанол (-CH₂CH₂OCH₂OCH₃), (метоксиметокси)метанил (-CH₂OCH₂OCH₃) и (метоксиэтокси)метанил (-CH₂OCH₂CH₂OCH₃) и тому подобные; амины, такие как (-CH₂CH₂NHCH₃, -CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂NHCH₂CH₃, -CH₂N(CH₂CH₃)(CH₃)) и тому подобные.

[0038] В настоящем документе термин "гетероарил" или, в альтернативном варианте, "гетероароматический" относится к радикалу 5-18-членной моноциклической или полициклической (*например*, бициклической, трициклической, тетрациклической и т. п.) ароматической кольцевой системы (например, содержащей 6, 10 или 14 π электронов, общих в циклическом массиве), содержащей атомы углерода в кольце и 1-6 гетероатомов в кольце, представленных в ароматической кольцевой системе, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода, фосфора и серы ("5-18-членный гетероарил"). Гетероарильные полициклические кольцевые системы могут содержать один или более гетероатомов в одном или обоих кольцах. Всякий раз при появлении в настоящем документе числовой диапазон, такой как "от 5 до 18", относится к каждому целому числу в данном диапазоне; *например*, "от 5 до 18 кольцевых атомов" означает, что гетероарильная группа может состоять из 5 кольцевых атомов, 6 кольцевых атомов и т. д., вплоть до 18 кольцевых атомов включительно. В некоторых случаях гетероарил может содержать от 5 до 14 атомов в кольце. В некоторых вариантах реализации гетероарил имеет, например, двухвалентные радикалы, полученные из одновалентных гетероарильных радикалов, названия которых заканчиваются на «-ил», удалением одного атома водорода от атома со свободной валентностью, и их названия образованы добавлением "-ен" к названию соответствующего одновалентного радикала, *например*, пиридинильная группа с двумя точками присоединения называется пиридилен.

[0039] Например, N-содержащий "гетероароматический" или "гетероарильный" фрагмент представляет собой ароматическую группу, в которой по меньшей мере один из скелетных атомов кольца представляет собой атом азота. Один или более гетероатомов в гетероарильном радикале могут быть необязательно окислены. Один или более атомов азота, если они присутствуют, также могут быть необязательно кватернизованы. Гетероарил также включает кольцевые системы, замещенные одним или более заместителями оксида азота (-O-), такие как пиридинил-N-оксиды. Гетероарил

присоединен к исходной молекулярной структуре через любой атом в кольце(кольцах).

[0040] Термин “гетероарил” также включает кольцевые системы, где гетероарильное кольцо, как определено выше, конденсировано с одной или более арильными группами, при этом точка присоединения к исходной молекулярной структуре находится на арильном или на гетероарильном кольце, или где гетероарильное кольцо, как определено выше, конденсировано с одной или более циклоалкильными или гетероцильными группами, при этом точка присоединения к исходной молекулярной структуре находится на гетероарильном кольце. Для полициклических гетероарильных групп, в которых одно кольцо не содержит гетероатом (*например*, индолил, хинолинил, карбазолил и т. п.), точка присоединения к исходной молекулярной структуре может находиться на любом кольце, то есть на кольце, содержащем гетероатом (*например*, 2-индолил), или на кольце, не содержащем гетероатома (*например*, 5-индолил). В некоторых вариантах реализации гетероарильная группа представляет собой 5-10-членную ароматическую кольцевую систему, содержащую атомы углерода в кольце и 1-4 гетероатома в кольце, представленных в ароматической кольцевой системе, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода, фосфора и серы (“5-10-членный гетероарил”). В некоторых вариантах реализации гетероарильная группа представляет собой 5-8-членную ароматическую кольцевую систему, содержащую атомы углерода в кольце и 1-4 гетероатома в кольце, представленных в ароматической кольцевой системе, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода, фосфора и серы (“5-8-членный гетероарил”). В некоторых вариантах реализации гетероарильная группа представляет собой 5-6-членную ароматическую кольцевую систему, содержащую атомы углерода в кольце и 1-4 гетероатома в кольце, представленных в ароматической кольцевой системе, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода, фосфора и серы (“5-6-членный гетероарил”). В некоторых вариантах реализации 5-6-членный гетероарил содержит 1-3 гетероатома в кольце, выбранные из азота, кислорода, фосфора и серы. В некоторых вариантах реализации 5-6-членный гетероарил содержит 1-2 гетероатома в кольце, выбранные из азота, кислорода, фосфора и серы. В некоторых вариантах реализации 5-6-членный гетероарил содержит 1 гетероатом в кольце, выбранный из азота, кислорода, фосфора и серы.

[0041] Примеры гетероариллов включают, но не ограничиваются ими, азепинил,

акридинил, бензимидазолил, бензиндолил, 1,3-бензодиоксолил, бензофуранил, бензоксазолил, бензо[d]тиазолил, бензотиадиазолил, бензо[b][1,4]диоксепинил, бензо[b][1,4]оксазинил, 1,4-бензодиоксанил, бензонафтофуранил, бензоксазолил, бензодиоксолил, бензодиоксонил, бензодиоксинил, бензоксазолил, бензопиранил, бензопиранонил, бензофуранил, бензопиранонил, бензофуразанил, бензотиазолил, бензотиенил (бензотиофенил), бензотиено[3,2-d]пиримидинил, бензотриазолил, бензо[4,6]имидазо[1,2-a]пиридинил, карбазолил, циннолинил, циклопента[d]пиримидинил, 6,7-дигидро-5H-циклопента[4,5]тиено[2,3-d]пиримидинил, 5,6-дигидробензо[h]хиназолинил, 5,6-дигидробензо[h]циннолинил, 6,7-дигидро-5H бензо[6,7]циклогепта[1,2-c]пиридазинил, дибензофуранил, дибензотиофенил, фуранил, фуразанил, фуранонил, фуро[3,2-c]пиридинил, 5,6,7,8,9,10-гексагидроциклоокта[d]пиримидинил, 5,6,7,8,9,10-гексагидроциклоокта[d]пиридазинил, 5,6,7,8,9,10-гексагидроциклоокта[d]пиридинил, изотиазолил, имидазолил, индазолил, индолил, индазолил, изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, изохинолил, индолизинил, изоксазолил, 5,8-метано-5,6,7,8-тетрагидрохиназолинил, нафтиридинил, 1,6-нафтиридинонил, оксадиазолил, 2-оксоазепинил, оксазолил, оксиранил, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-октагидробензо[h]хиназолинил, 1-фенил-1H-пирролил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пиранил, пирролил, пиразолил, пиразоло[3,4-d]пиримидинил, пиридинил, пиридо[3,2-d]пиримидинил, пиридо[3,4-d]пиримидинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, пирролил, хиназолинил, хиноксалинил, хинолинил, изохинолинил, тетрахинолинил, 5,6,7,8-тетрагидрохиназолинил, 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидинил, 6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[4,5]тиено[2,3-d]пиримидинил, 5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,5-c]пиридазинил, тиазолил, тиadiaзолил, тиapiранил, триазолил, тетразолил, триазинил, тиено[2,3-d]пиримидинил, тиено[3,2-d]пиримидинил, тиено[2,3-c]придинил и тиофенил (т.е. тиенил). Если в описании не указано иное, гетероарильный фрагмент может быть необязательно замещен одним или более заместителями, которые независимо включают: ацил, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкиларил, циклоалкил, аралкил, арил, арилокси, аминоксид, амидо, амидино, имино, азид, карбонат, карбамат, карбонил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклоалкил, гидроксид, циано, галоген, галогеналкокси, галогеналкил, сложный эфир, простой эфир, меркапто, тио, алкилтио,

арилтио, тиокарбонил, нитро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфинат, силил, сульфинил, сульфонил, сульфонамидил, сульфоксил, сульфонат, мочевиная, $-\text{Si}(\text{R}^a)_3$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (где t равен 1 или 2), $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^a)(\text{R}^a)$ или $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$, где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, карбоцикллил, карбоциклилалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждый из этих фрагментов может быть необязательно замещен, как определено в данном документе.

[0042] В настоящем документе термин "введение" относится к пероральному введению, введению в виде суппозитория, местному контакту, внутривенному, парентеральному, внутрибрюшинному, внутримышечному, внутриочаговому, интратекальному, внутричерепному, интраназальному или подкожному введению или имплантации субъекту устройства с замедленным высвобождением, *например*, мини-осмотического насоса. Подходящие пути введения для конкретного пациента будут зависеть от природы и тяжести заболевания или состояния, подлежащего лечению, или от применяемой терапии и от активного соединения.

[0043] Введение можно осуществлять любым подходящим способом, включая парентеральное и трансмукозальное (*например*, буккальное, сублингвальное, небное, десневое, назальное, вагинальное, ректальное или трансдермальное). Парентеральное введение включает, *например*, внутривенное, внутримышечное, внутриартериальное, внутрикожное, подкожное, внутрибрюшинное, внутрижелудочковое и внутричерепное. Другие способы доставки включают, но не ограничиваются ими, применение липосомальных составов, внутривенную инфузию, трансдермальные пластыри и *т.д.*

[0044] Под "совместным введением" подразумевается, что композицию, описанную в настоящем документе, вводят одновременно, непосредственно перед или сразу после введения одной или более дополнительных терапий.

[0045] Соединение по изобретению можно вводить пациенту отдельно или совместно. Подразумевается, что совместное введение включает одновременное или последовательное введение соединения по отдельности или в комбинации (более одного соединения или агента). Таким образом, при желании препараты также можно объединять с другими активными веществами (*например*, для снижения метаболической деградации).

[0046] Композиции согласно настоящему изобретению могут быть доставлены трансдермально, местным путем, они могут быть приготовлены в виде палочек-аппликаторов, растворов, суспензий, эмульсий, гелей, кремов, мазей, паст, желе, красок, порошков и аэрозолей. Препараты для перорального приема включают таблетки, пилюли, порошок, драже, капсулы, жидкости, таблетки для рассасывания, крахмальные облатки, гели, сиропы, взвеси, суспензии и т.д., подходящие для приема пациентом внутрь. Твердые препараты включают порошки, таблетки, пилюли, капсулы, крахмальные облатки, суппозитории и диспергируемые гранулы. Жидкие препараты включают растворы, суспензии и эмульсии, гели, например, водные растворы или растворы воды/пропиленгликоля.

[0047] Композиции по настоящему изобретению могут дополнительно содержать компоненты для обеспечения устойчивого высвобождения и/или комфорта. Такие компоненты включают высокомолекулярные, анионные мукомиметические полимеры, гелеобразующие полисахариды и тонкодисперсные субстраты-носители лекарственных средств. Эти компоненты более подробно обсуждаются в патентах США № 49121920; 5403841; 5212162 и 4861760. Полное содержание этих патентов включено в настоящий документ при помощи ссылки во всей их полноте для всех целей. Композиции согласно настоящему изобретению также могут быть доставлены в виде микросфер для замедленного высвобождения в организме. Например, микросферы можно вводить при помощи внутрикожной инъекции содержащих лекарственное средство микросфер, которые под кожей медленно высвобождаются (см. Rao, **1995** *J. Biomater Sci. Polym. Ed.* 7:623-645; в виде биоразлагаемых и инъекционных гелевых составов (см., например, Gao **1995** *Pharm. Res.* 12:857-863); или в качестве микросфер для перорального введения (см., например, Eyles **1997** *J. Pharm. Pharmacol.* 49:669-674).

[0048] В настоящем документе термины "заболевание", "патологическое состояние" и "расстройство" используются взаимозаменяемо и относятся к состоянию здоровья пациента или субъекта, которого можно лечить соединением, фармацевтической композицией или способом, предложенными в настоящем документе.

[0049] В настоящем документе термин "эффективное количество" активного агента относится к количеству, достаточному для получения желаемого биологического ответа. Как будет понятно специалистам в данной области техники, эффективное количество

соединения по изобретению может варьироваться в зависимости от таких факторов, как желаемая биологическая конечная точка, фармакокинетика соединения, заболевание, подлежащее лечению, способ введения и пациент.

[0050] В настоящем документе термины «ингибирование», «ингибировать» и «ингибирующий» и т. п. в отношении взаимодействия биологической мишени (*например*, JAK) с ингибитором обозначает негативное влияние (*например*, снижение) на активность или функцию белка относительно активности или функции белка в отсутствие ингибитора. В вариантах реализации изобретения ингибирование означает негативное влияние (*например*, снижение) на концентрацию или уровни белка относительно концентрации или уровня белка в отсутствие ингибитора. В вариантах реализации ингибирование относится к уменьшению заболевания или симптомов заболевания. В вариантах реализации ингибирование относится к снижению активности определенной белковой мишени. Ингибирование включает полное или по меньшей мере частичное блокирование стимуляции, снижение, предотвращение или задержку активации или инактивацию, десенсибилизацию или подавление трансдукции сигнала или ферментативной активности или количества белка. В вариантах реализации изобретения ингибирование обозначает снижение активности целевого белка в результате прямого взаимодействия (*например*, ингибитор связывается с целевым белком). В вариантах реализации изобретения ингибирование относится к снижению активности целевого белка в результате косвенного взаимодействия (*например*, ингибитор связывается с белком, который активирует целевой белок, тем самым предотвращая активацию целевого белка).

[0051] В настоящем документе термины "выделенный" или "очищенный" относятся к материалу, который по существу или в основном не содержит компонентов, которые обычно сопровождают его в его нативном состоянии. Чистоту и однородность обычно определяют с использованием аналитических химических методов, таких как электрофорез в полиакриламидном геле или высокоэффективная жидкостная хроматография.

[0052] Используемая в настоящем документе "фармацевтически приемлемая форма" описанного соединения включает, но не ограничивается ими, фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, гидраты, сольваты, изомеры, пролекарства и их изотопно меченые производные. Согласно одному из вариантов реализации

"фармацевтически приемлемая форма" включает, но не ограничивается ими, фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, пролекарства и их изотопно меченые производные. Согласно некоторым вариантам реализации "фармацевтически приемлемая форма" включает, но не ограничивается ими, фармацевтически приемлемые изомеры и стереоизомеры, пролекарства и их изотопно меченые производные.

[0053] Согласно некоторым вариантам реализации фармацевтически приемлемая форма представляет собой фармацевтически приемлемую соль. Используемый в настоящем документе термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к солям, которые, в рамках обоснованного медицинского суждения, подходят для применения в контакте с тканями субъектов без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и тому подобного, и соизмеримы с разумным соотношением польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Например, фармацевтически приемлемые соли подробно описаны в Berge et al., *J. Pharmaceutical Sciences* (1977) 66:1-19. Фармацевтически приемлемые соли соединений, предложенных в настоящем документе, включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примерами фармацевтически приемлемых нетоксичных солей присоединения кислот являются соли аминогруппы, образованной неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и перхлоратная кислота, или органическими кислотами, такими как уксусная кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или с использованием других способов, используемых в данной области техники, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипинат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бесилат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанепропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогоптонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гепаноат, гексаноат, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, п-толуолсульфонат, ундеканоат, валератные соли и тому подобное. В

некоторых вариантах реализации органические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, молочную кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту и тому подобное.

[0054] Соли могут быть получены *in situ* во время выделения и очистки описанных соединений или отдельно, например, путем взаимодействия свободного основания или свободной кислоты исходного соединения с подходящим основанием или кислотой, соответственно. Фармацевтически приемлемые соли, полученные из соответствующих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и $N^+(C_{1-4}\text{алкил})_4$. Репрезентативные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и т. п. Дополнительные фармацевтически приемлемые соли включают, при необходимости, нетоксичные катионы аммония, четвертичного аммония и амины, образованные при помощи противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат. Органические основания, из которых могут быть получены соли, включают, например, первичные, вторичные и третичные амины, замещенные амины, включая природные замещенные амины, циклические амины, основные ионообменные смолы и тому подобное, такие как изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин и этаноламин. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемая соль присоединения оснований может быть выбрана из солей аммония, калия, натрия, кальция и магния.

[0055] В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемая форма представляет собой “сольват” (*например*, гидрат). В настоящем документе термин “сольват” относится к соединениям, которые дополнительно включают стехиометрическое или нестехиометрическое количество растворителя, связанного нековалентными межмолекулярными силами. Сольват может быть сольватом соединения, описанного в настоящем документе, или сольватом его фармацевтически приемлемой соли. Если растворителем является вода, сольват является “гидратом”. Фармацевтически

приемлемые сольваты и гидраты представляют собой комплексы, которые, например, могут содержать от 1 до примерно 100, или от 1 до примерно 10, или от 1 до примерно 2, примерно 3 или примерно 4 молекулы растворителя или воды. Следует понимать, что термин "соединение", используемый в настоящем документе, охватывает соединение и сольваты соединения, а также их смеси.

[0056] В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемая форма представляет собой пролекарство. В настоящем документе термин "пролекарство" относится к соединениям, которые трансформируются *in vivo* с получением описанного соединения или фармацевтически приемлемой формы соединения. Пролекарство может быть неактивным при введении субъекту, но превращается *in vivo* в активное соединение, например, путем гидролиза (*например*, гидролиза в крови). В некоторых случаях пролекарство обладает улучшенными физическими свойствами и/или свойствами доставки по сравнению с исходным соединением. Пролекарства могут увеличивать биодоступность соединения при введении субъекту (*например*, обеспечивая усиленную абсорбцию в кровь после перорального введения) или улучшать доставку в представляющий интерес биологический компартмент (*например*, головной мозг или лимфатическую систему) по сравнению с исходным соединением. Иллюстративные пролекарства включают производные соединения, описанного в настоящем документе, с повышенной растворимостью в воде или активным транспортом через кишечную мембрану относительно исходного соединения.

[0057] Пролекарственное соединение часто обладает преимуществом, выражающемся в улучшенной растворимости, совместимости с тканями или замедленном высвобождении в организме млекопитающего (см., *например*, Bundgard, H., *Design of Prodrugs* (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam). Обсуждение пролекарств представлено в Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," *A.C.S. Symposium Series*, Vol. 14, и в документе *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, полное содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

[0058] Пролекарственные формы часто обладают преимуществами, выражающимися в растворимости, совместимости с тканями или замедленном высвобождении в организме млекопитающего. (См. Bundgard, *Design of Prodrugs*, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam

1985 и Silverman, *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, pp. 352-401, Academic Press, San Diego, Calif., 1992.) Пролекарства, широко известные в данной области техники, включают хорошо известные производные кислот, такие как, например, сложные эфиры, полученные реакцией исходных кислот с подходящим спиртом, амиды, полученные реакцией исходного кислотного соединения с амином, основные группы, взаимодействующие с образованием ацилированного производного основания и *т.д.* Другие пролекарственные производные можно комбинировать с другими признаками, описанными в настоящем документе, для повышения биодоступности. Специалистам в данной области техники будет понятно, что некоторые из описанных в настоящем документе соединений, содержащих свободные амина, амидо, гидроксид или карбоновые группы, могут быть превращены в пролекарства. Пролекарства включают соединения, содержащие карбонатный, карбаматный, амидный или алкиловый эфирный фрагмент, ковалентно связанный с любым из заместителей, описанных в настоящем документе.

[0059] Иллюстративные преимущества пролекарства могут включать, но не ограничиваются ими, его физические свойства, такие как повышенная растворимость в воде для парентерального введения при физиологическом pH по сравнению с исходным соединением, или пролекарство может усиливать абсорбцию из пищеварительного тракта, или оно может повышать стабильность лекарственного средства при долгосрочном хранении.

[0060] В настоящем документе термин "фармацевтически приемлемое" вспомогательное вещество, носитель или разбавитель относится к фармацевтически приемлемому материалу, композиции или носителю, такому как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или инкапсулирующий материал, участвующий в переносе или транспортировке рассматриваемого фармацевтического агента из одного органа или части тела в другой орган или часть тела. Каждый носитель должен быть "приемлемым" в смысле совместимости с другими ингредиентами состава и не наносить вреда пациенту. Некоторые примеры материалов, которые могут служить фармацевтически приемлемыми носителями, включают: сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошкообразный трагакант; солод; желатин; тальк;

вспомогательные вещества, такие как масло какао и суппозиторные воски; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль; полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновую кислоту; апирогенную воду; изотонический солевой раствор; раствор Рингера; этиловый спирт; фосфатный буферный раствор; и другие нетоксичные вещества, используемые в фармацевтических составах. Смачивающие агенты, эмульгаторы и смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия, стеарат магния и сополимер полиэтиленоксида-полипропиленоксида, а также красители, высвобождающие агенты, покрывающие агенты, подсластители, вкусо-ароматические агенты и ароматизаторы, консерванты и антиоксиданты также могут присутствовать в композициях.

[0061] Используемый в настоящем документе термин "субъект" относится к любому животному (*например*, млекопитающему), включая, но не ограничиваясь ими, людей, приматов, отличных от человека, грызунов и т. п., которое будет реципиентом конкретного лечения. Субъект, которому предназначено введение, включает, но не ограничивается ими, людей (*например*, мужчину или женщину из любой возрастной группы, *например*, педиатрического субъекта (*например*, младенца, ребенка, подростка) или взрослого субъекта (*например*, взрослого человека молодого возраста, взрослого человека среднего возраста или взрослого человека старшего возраста)) и/или других животных, не являющихся человеком, например, млекопитающих (*например*, приматов (*например*, яванских макаков, макаков-резус); коммерчески значимых млекопитающих, таких как крупный рогатый скот, свиньи, лошади, овцы, козы, кошки и/или собаки), грызунов (*например*, крыс и/или мышей) и т.д. Согласно некоторым вариантам реализации животное, не являющееся человеком, представляет собой млекопитающее. Животное, не являющееся человеком, может представлять собой самца или самку на любой стадии развития. Животное, не являющееся человеком, может быть трансгенным животным. Как правило, термины "субъект" и "пациент" используются в настоящем документе взаимозаменяемо в отношении субъекта-человека.

[0062] В настоящем документе термины "лечение" или "лечить" заболевание или

расстройство относятся к способу уменьшения, отсрочки или облегчения такого состояния до или после его возникновения. Лечение может быть направлено на один или более эффектов или симптомов заболевания и/или основной патологии. Лечение может представлять собой любое снижение и может представлять собой, но не ограничивается этим, полную абляцию заболевания или симптомов заболевания. Лечение, таким образом, относится к любым изменениям в лучшую сторону при терапии или облегчении травмы, заболевания, патологии или патологического состояния, включая любой объективный или субъективный параметр, такой как снижение; ремиссия; уменьшение симптомов или улучшение переносимости травмы, патологии или патологического состояния для пациента; замедление скорости дегенерации или снижения; уменьшение конечной точки дегенерации; улучшение физического или психического благополучия пациента. Лечение или облегчение симптомов может быть основано на объективных или субъективных параметрах, например, результатах физического обследования, нейропсихиатрических обследований и/или психиатрической оценки. По сравнению с эквивалентным необработанным контролем, такое снижение или степень улучшения может составлять по меньшей мере 5%, 10%, 20%, 40%, 50%, 60%, 80%, 90%, 95% или 100% при измерении любым стандартным способом.

[0063] Способы лечения включают введение субъекту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения. Стадия введения может представлять собой однократное введение или может включать серию введений. Длительность периода лечения зависит от множества факторов, таких как тяжесть состояния, возраст пациента, концентрация соединения, активность композиций, используемых в лечении, или их комбинация. Также будет понятно, что эффективную дозировку агента, применяемого для лечения, можно увеличивать или уменьшать в течение курса лечения в конкретном режиме. Изменения в дозировке могут стать очевидными по результатам стандартных диагностических анализов, известных в данной области техники. В некоторых случаях может потребоваться постоянное введение. Например, композиции вводят субъекту в том количестве и в течение того времени, которые будут достаточными для лечения пациента.

Подробное описание изобретения

[0064] Настоящее изобретение основано на неожиданном обнаружении новых, селективных и высокоактивных соединений, которые доступны при пероральном и/или местном применении и/или подходят для ограниченного введения через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). В настоящем документе описана серия новых ингибиторов JAK, которые были разработаны таким образом, чтобы быть потенциально подходящими для (I) перорального введения или (II) местного применения в ЖКТ и/или на коже. Что касается соединений, предназначенных для перорального введения, они являются эффективными в отношении JAK2 с диапазоном селективности по отношению к другим киназам JAK и с хорошими общими профилями лекарственного средства. Что касается соединений, которые потенциально подходят для ограниченного ЖКТ или местного применения на коже, они предназначены для демонстрации сильной пан-JAK-активности, включая JAK1 и/или TYK2. В частности, эти соединения разработаны так, чтобы демонстрировать минимальную пероральную абсорбцию, чтобы ограничить системное воздействие, но при этом показывать оказывать сильное воздействие непосредственно в месте действия, в частности, в желудочно-кишечном тракте.

[0065] Ингибирование Янус-киназ неизбежно ингибирует иммунную функцию и потенциально увеличивает риск инфекций, как бактериальных, так и вирусных. За счет того, что ингибирование JAK ограничено желудочно-кишечным трактом в случае соединений, ограниченных ЖКТ, или происходит местно в случае соединений, предназначенных для наружного применения на коже, системное воздействие соединений значительно снижается или устраняется, что позволяет сохранить иммунную функцию. При онкологических показаниях, при которых JAK2 является движущей силой рака, а ингибирование JAK2 является подходящим лечением, селективные ингибиторы JAK2 сохраняют иммунную функцию, которая не зависит от передачи сигналов JAK2.

[0066] Выбранные соединения по изобретению подходят для перорального введения против рака. Эти соединения предназначены для того, чтобы демонстрировать хорошую активность в отношении JAK2 и обладать хорошей пероральной абсорбцией и хорошей стабильностью *in vivo*. Кроме того, соединения могут обладать селективностью по отношению к другим киназам JAK (*например*, JAK1).

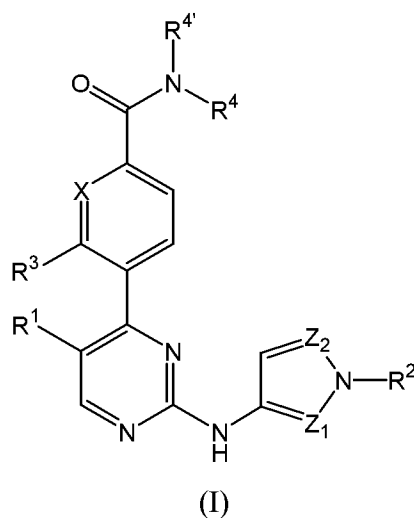
[0067] Выбранные соединения изобретения подходят для лечения заболеваний ЖКТ с ограниченным системным воздействием после перорального введения. Эти соединения

обладают хорошей активностью в отношении JAK-киназ (*например*, JAK1, TYK2 и JAK2) и благодаря ограниченной абсорбции демонстрируют более высокое воздействие в месте действия.

[0068] Выбранные соединения изобретения подходят для местного введения через кожу. Эти соединения демонстрируют хорошую активность в отношении JAK-киназ (*например*, JAK1, TYK2 и JAK2) с ограниченным системным воздействием и более высоким воздействием в дерме/эпидермисе и, следовательно, в месте действия на кожу.

[0069] Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям указанных соединений и способам их получения и применения. Ингибиторы JAK, описанные в настоящем документе, продемонстрировали исключительные профили активности, при этом они обладают благоприятными фармакокинетическими профилями и свойствами лекарственного средства, которые подходят для целевых показаний.

[0070] В одном аспекте изобретение в целом относится к соединению, имеющему структурную формулу (I):



где

X представляет собой N или CR^x, где R^x представляет собой R', галоген (*например*, Cl, F), CN или OR';

каждый из Z₁ и Z₂ независимо выбран из N и CR', при условии, что один из Z₁ и Z₂ представляет собой N, а другой представляет собой CR';

R¹ представляет собой водород, галоген (*например*, Cl, F), CN, незамещенный или замещенный C₁-C₆ (*например*, C₁-C₃) алкил или OR';

R^2 представляет собой C_1-C_{16} (например, C_1-C_6 , C_7-C_{16}) алифатическую группу (например, линейную или циклическую), необязательно содержащую один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, при этом указанная алифатическая группа необязательно замещена одним или более атомами галогена (например, Cl, F), OR', NRR', CN, CONRR', NRCOR' и C_1-C_6 (например, C_1-C_3) алкилом, который, в свою очередь, необязательно замещен F (например, CH_2F , CHF_2 , or CF_3), OR' или NRR';

R^3 представляет собой R', галоген (например, Cl, F) или CN;

каждый из R^4 и $R^{4'}$ независимо выбран из водорода и C_1-C_{12} (например, C_1-C_6 , C_7-C_{12}) алифатических групп, необязательно содержащих один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, и R^4 и $R^{4'}$ совместно могут образовывать 3-7-членное (например, 3- или 4-членное) кольцо, содержащее от 0 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, и где каждый из R^4 и $R^{4'}$ необязательно замещен CN, CF_3 или OR'; при условии, что, если один из R^4 и $R^{4'}$ представляет собой водород, другой не представляет собой водород; и

каждый R и R' независимо представляет собой водород или C_1-C_{12} (например, C_1-C_6 , C_7-C_{12}) незамещенную или замещенную алкильную группу (например, CH_2F , CHF_2 или CF_3),

или его фармацевтически приемлемой форме или изотопному производному.

[0071] В некоторых вариантах реализации

X представляет собой CR^x , где R^x представляет собой R', галоген (например, Cl, F), CN или OR';

Z_1 представляет собой CR' и Z_2 представляет собой N;

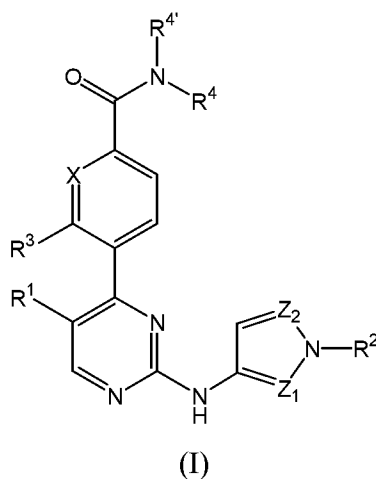
R^1 представляет собой галоген (например, Cl, F), CN, C_1-C_6 (например, C_1-C_3) незамещенный или замещенный алкил или OR';

R^2 представляет собой C_1-C_{16} (например, C_1-C_6 , C_7-C_{16}) алифатическую группу (например, линейную или циклическую), необязательно содержащую один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, при этом указанная алифатическая группа необязательно замещена одним или более атомами галогена (например, Cl, F), OR', NRR', CN, CONRR', NRCOR' и C_1-C_6 (например, C_1-C_3) алкилом, который в свою очередь необязательно замещен F (например, CH_2F , CHF_2 или CF_3), OR' или NRR';

R^3 представляет собой R', галоген (например, Cl, F) или CN;

каждый из R^4 и $R^{4'}$ независимо выбран из водорода и C_1 - C_{12} (например, C_1 - C_6 , C_7 - C_{12}) алифатических групп, необязательно содержащих один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, и R^4 и $R^{4'}$ совместно могут образовывать 3-7-членное (например, 3- или 4-членное) кольцо, содержащее от 0 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S, и где каждый из R^4 и $R^{4'}$ необязательно замещен CN, CF_3 или OR' ; при условии, что, если один из R^4 и $R^{4'}$ представляет собой водород, другой не представляет собой водород; и каждый R и R' независимо представляет собой водород или C_1 - C_{12} (например, C_1 - C_6 , C_7 - C_{12}) незамещенную или замещенную алкильную группу (например, CH_2F , CHF_2 или CF_3).

[0072] В другом аспекте изобретение в целом относится к соединению, имеющему структурную формулу (I):



где

X представляет собой N или CR^x , где R^x представляет собой R' , галоген (например, Cl, F), CN или OR' ;

каждый из Z_1 и Z_2 независимо выбран из N и CR' , при условии, что один из Z_1 и Z_2 представляет собой N, а другой представляет собой CR' ;

R^1 представляет собой Cl;

R^2 представляет собой C_1 - C_{16} (например, C_1 - C_6 , C_7 - C_{16}) алифатическую группу (например, линейную или циклическую), необязательно содержащую один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, где указанная алифатическая группа необязательно замещена одним или более атомами галогена (например, Cl, F), OR' , NRR' , CN, $CONRR'$,

NRCOR' и C₁-C₆ (например, C₁-C₃) алкилом, который в свою очередь необязательно замещен F (например, CH₂F, CHF₂ или CF₃), OR' или NRR';

R³ представляет собой R', галоген (например, Cl, F) или CN;

R^{4'} представляет собой H или C₁-C₆ (например, C₁-C₃) алкил;

R⁴ представляет собой -CHR''-R⁵, где R'' представляет собой H или C₁-C₆ (например, C₁-C₃) алкил и R⁵ представляет собой CN, CF₃, OR' или C₁-C₁₁ алифатическую группу с 0-4 атомами углерода, замененными одним или более гетероатомами, выбранными из N, O и S, где указанная алифатическая группа необязательно замещена одним или более атомами галогена (например, Cl, F), OR', NRR', CN, CONRR', NRCOR' и C₁-C₆ (например, C₁-C₃) алкилом, который в свою очередь необязательно замещен F (например, CH₂F, CHF₂ или CF₃), OR' или NRR'; и

каждый R и R' независимо представляет собой водород или C₁-C₁₂ (например, C₁-C₆, C₇-C₁₂) незамещенную или замещенную алкильную группу (например, CH₂F, CHF₂ или CF₃),

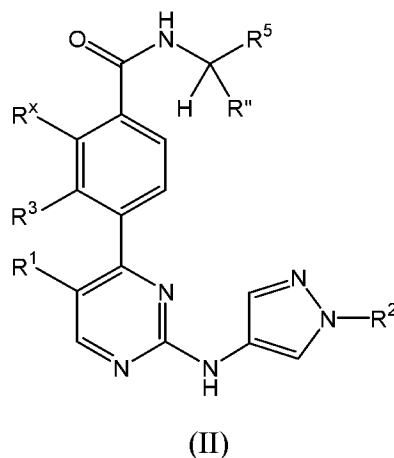
или его фармацевтически приемлемой форме или изотопному производному.

[0073] Согласно некоторым вариантам реализации X представляет собой CR^x.

[0074] Согласно некоторым вариантам реализации X представляет собой N.

[0075] Согласно некоторым вариантам реализации R^x представляет собой H.

[0076] Согласно некоторым вариантам реализации R^{4'} представляет собой H, X представляет собой CR^x, Z₁ представляет собой CH и Z₂ представляет собой N, структурная формула (II):



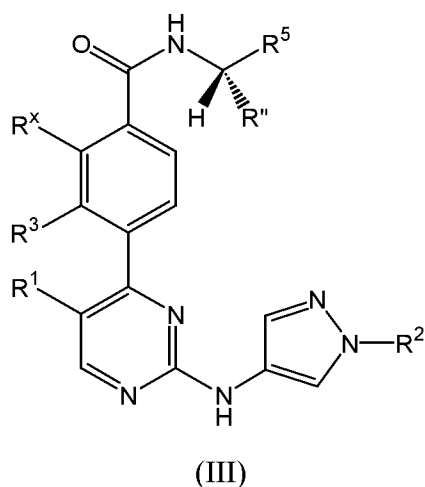
[0077] Согласно некоторым вариантам реализации R^x представляет собой водород,

галоген (*например*, Cl, F), C₁-C₆ (*например*, C₁-C₃) незамещенный или замещенный алкил или алкокси.

[0078] Согласно некоторым вариантам реализации R³ представляет собой H.

[0079] Согласно некоторым вариантам реализации R³ представляет собой F, CH₃ или Cl.

[0080] Согласно некоторым вариантам реализации X представляет собой CR^x, R^{4'} представляет собой H, Z₁ представляет собой CH и Z₂ представляет собой N, структурная формула (III):



[0081] Согласно некоторым вариантам реализации R^x представляет собой H, R^{4'} представляет собой CH₃, R³ представляет собой H и R⁵ представляет собой CN.

[0082] Согласно некоторым вариантам реализации R² представляет собой C₁-C₆ (*например*, C₁-C₃) алифатическую (*например*, линейную или циклическую) группу с 0-2 атомами углерода, замененными одним или более гетероатомами, выбранными из N, O и S, необязательно замещенную группой CN или CF₃.

[0083] Согласно некоторым вариантам реализации R² представляет собой C₇-C₁₆ алифатическую группу (*например*, линейную или циклическую) с 0-3 атомами углерода, замененными одним или более гетероатомами, выбранными из N, O и S, необязательно замещенную группой CN или CF₃.

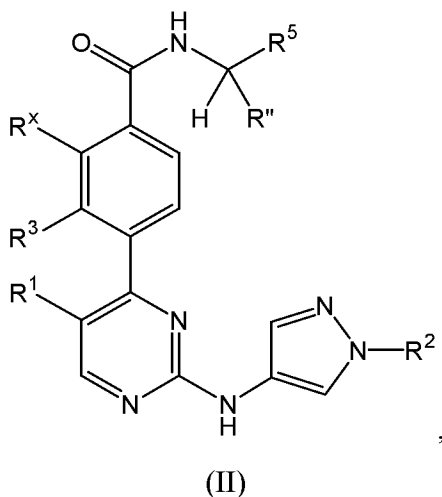
[0084] Согласно некоторым вариантам реализации R² содержит C₃-C₁₆ циклический алкил с 0-8 атомами углерода, замененными одним или более гетероатомами, выбранными из N, O и S, необязательно замещенную группой CN или CF₃.

[0085] Согласно некоторым вариантам реализации R² содержит C₃-C₆ циклический

алкил.

[0086] Согласно некоторым вариантам реализации R^2 представляет собой циклопропил.

[0087] Согласно некоторым вариантам реализации соединение имеет структурную формулу (II):



где

R^2 представляет собой C_1-C_6 (например, C_1-C_3) алкил;

R^3 представляет собой R' ;

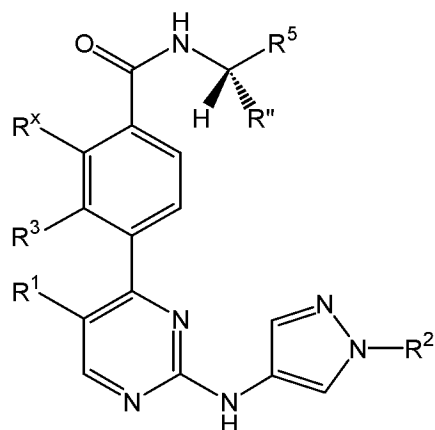
R^5 содержит CN;

R^x представляет собой R' , галоген (например, Cl, F), CN или OR' ;

R' представляет собой водород или C_1-C_{12} (например, C_1-C_6 , C_7-C_{12}) незамещенную или замещенную алкильную группу (например, CH_2F , CHF_2 или CF_3); и

R'' представляет собой H, C_1-C_6 (например, C_1-C_3) алкил, или его фармацевтически приемлемой форме или изотопному производному.

[0088] Согласно некоторым вариантам реализации R'' находится в *S*-конфигурации, и соединение имеет структурную формулу (III):



(III)

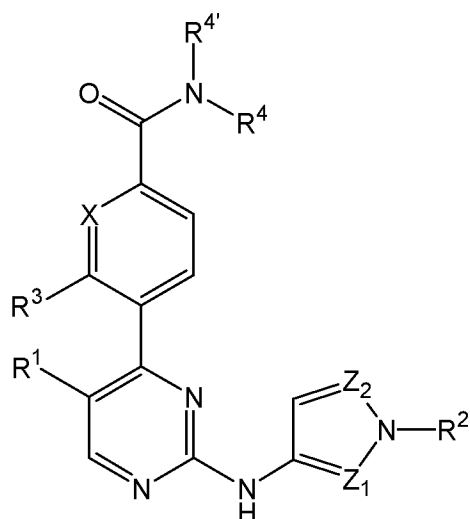
[0089] Согласно некоторым вариантам реализации R'' представляет собой метил.

[0090] Согласно некоторым вариантам реализации R^x представляет собой H, R^3 представляет собой H и R^5 представляет собой CN.

[0091] Согласно некоторым вариантам реализации R^2 содержит C_3 - C_6 циклический алкил.

[0092] Согласно некоторым вариантам реализации R^2 представляет собой циклопропил.

[0093] В другом аспекте изобретение в целом относится к соединению, имеющему структурную формулу (I):



(I)

где

X представляет собой N или CR^x , где R^x представляет собой R' , галоген (например, Cl, F), CN или OR' ;

каждый из Z_1 и Z_2 независимо выбран из N и CR', при условии, что один из Z_1 и Z_2 представляет собой N, а другой представляет собой CR';

R^1 представляет собой CH_3 ;

R^2 представляет собой C_1-C_{16} (например, C_1-C_6 , C_7-C_{16}) алифатическую группу (например, линейную или циклическую), необязательно содержащую один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, где указанная алифатическая группа замещена одним или более из CN, CONRR' или NRCOR', который в свою очередь необязательно замещен F (например, CH_2F , CHF_2 или CF_3), OR' или NRR';

R^3 представляет собой R', галоген (например, Cl, F) или CN;

R^4 представляет собой H или C_1-C_6 (например, C_1-C_3) алкил;

R^4 представляет собой $-CHR''-R^5$, где R'' представляет собой H или C_1-C_6 (например, C_1-C_3) алкил и R^5 представляет собой CN, CF_3 , OR' или C_1-C_{11} алифатическую группу с 0-4 атомами углерода, замененными одним или более гетероатомами, выбранными из N, O и S, где указанная алифатическая группа необязательно замещена одним или более атомами галогена (например, Cl, F), OR', NRR', CN, CONRR', NRCOR' и C_1-C_6 (например, C_1-C_3) алкилом, который в свою очередь необязательно замещен F (например, CH_2F , CHF_2 или CF_3), OR' или NRR'; и

каждый R и R' независимо представляет собой водород или C_1-C_{12} (например, C_1-C_6 , C_7-C_{12}) незамещенную или замещенную алкильную группу (например, CH_2F , CHF_2 или CF_3),

или его фармацевтически приемлемой форме или изотопному производному.

[0094] Согласно некоторым вариантам реализации X представляет собой N.

[0095] Согласно некоторым вариантам реализации X представляет собой CR^x.

[0096] Согласно некоторым вариантам реализации R^x представляет собой H.

[0097] Согласно некоторым вариантам реализации R² представляет собой C_1-C_6 (например, C_1-C_3) алифатическую группу, замещенную CN-группой.

[0098] Согласно некоторым вариантам реализации R² представляет собой C_1-C_3 алкил, замещенный CN группой.

[0099] Согласно некоторым вариантам реализации R² представляет собой CH_2CN .

[00100] Согласно некоторым вариантам реализации R⁴ представляет собой H.

[00101] Согласно некоторым вариантам реализации R⁴ представляет собой $-CH_2R^5$, где

R^5 содержит CN или CF_3 .

[00102] Согласно некоторым вариантам реализации R^5 представляет собой CN.

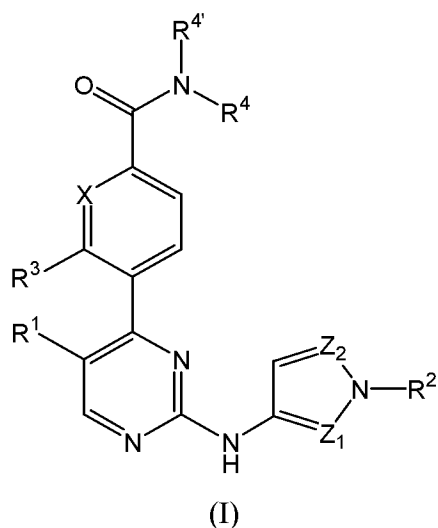
[00103] Согласно некоторым вариантам реализации R^3 представляет собой H.

[00104] Согласно некоторым вариантам реализации Z_1 представляет собой CH и Z_2 представляет собой N.

[00105] Согласно некоторым вариантам реализации R^2 представляет собой CH_2CN , R^3 представляет собой H, R^4 представляет собой H, X представляет собой CR^x , где R^x представляет собой H, Z_1 представляет собой CH и Z_2 представляет собой N.

[00106] Согласно некоторым вариантам реализации R^4 представляет собой $-CH_2CN$.

[00107] В еще одном аспекте изобретение в целом относится к соединению, имеющему структурную формулу (I):



где

X представляет собой N или CR^x , где R^x представляет собой R' , галоген (например, Cl, F), CN или OR' ;

каждый из Z_1 и Z_2 независимо выбран из N и CR' , при условии, что один из Z_1 и Z_2 представляет собой N, а другой представляет собой CR' ;

R^1 представляет собой CH_3 ;

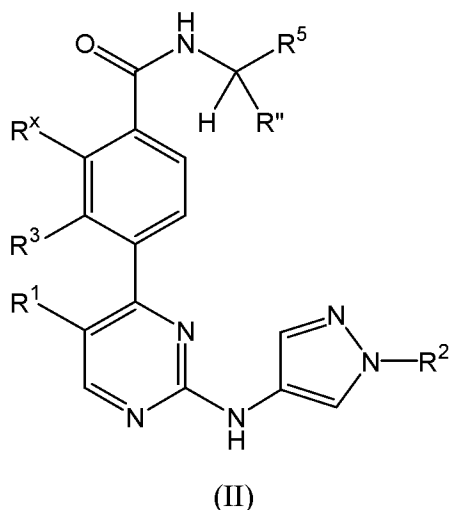
R^2 представляет собой C_3 - C_{16} алифатическую группу (например, линейную или циклическую), необязательно содержащую один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, где указанная алифатическая группа замещена 0-4 C_1 - C_6 (например, C_1 - C_3) алкильными группами;

R^3 представляет собой R' , галоген (*например*, Cl, F) или CN;
 R^4 представляет собой H или C_1-C_6 (*например*, C_1-C_3) алкил;
 R^4 представляет собой $-CHR''-R^5$, где R'' представляет собой H или C_1-C_6 (*например*, C_1-C_3) алкил и R^5 представляет собой CN, CF_3 , OR' или C_1-C_{11} алифатическую группу с 0-4 атомами углерода, замененными одним или более гетероатомами, выбранными из N, O и S, где указанная алифатическая группа необязательно замещена одним или более атомами галогена (*например*, Cl, F), OR' , NRR' , CN, $CONRR'$, $NRCOR'$ и C_1-C_6 (*например*, C_1-C_3) алкилом, который в свою очередь необязательно замещен F (*например*, CH_2F , CHF_2 или CF_3), OR' или NRR'' ; и

каждый R и R' независимо представляет собой водород или C_1-C_{12} (*например*, C_1-C_6 , C_7-C_{12}) незамещенную или замещенную алкильную группу (*например*, CH_2F , CHF_2 или CF_3),

или его фармацевтически приемлемой форме или изотопному производному.

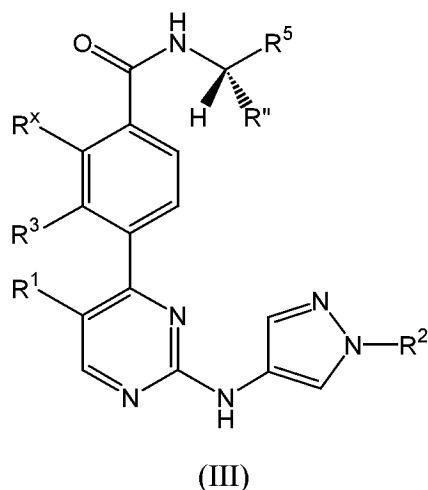
[00108] В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой H, X представляет собой CR^x , Z_1 представляет собой CH, и Z_2 представляет собой N, и соединение имеет структурную формулу (II):



[00109] В некоторых вариантах реализации X представляет собой CR^x , где R^x представляет собой водород, галоген (*например*, Cl, F), C_1-C_6 (*например*, C_1-C_3) незамещенный или замещенный алкил или алкокси.

[00110] Согласно некоторым вариантам реализации R^x представляет собой H.

- [00111] Согласно некоторым вариантам реализации X представляет собой N.
- [00112] Согласно некоторым вариантам реализации R³ представляет собой H.
- [00113] Согласно некоторым вариантам реализации R³ представляет собой F, CH₃ или Cl.
- [00114] Согласно некоторым вариантам реализации Z₁ представляет собой CH и Z₂ представляет собой N.
- [00115] Согласно некоторым вариантам реализации R'' представляет собой H и R⁵ представляет собой CN.
- [00116] Согласно некоторым вариантам реализации X представляет собой CR^x, R³ представляет собой H, R^{4'} представляет собой H, Z₁ представляет собой CH и Z₂ представляет собой N, и соединение имеет структурную формулу (III):

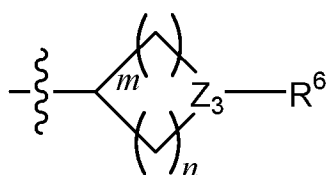


- [00117] Согласно некоторым вариантам реализации R'' представляет собой CH₃ и R⁵ представляет собой CN.
- [00118] Согласно некоторым вариантам реализации R² представляет собой C₅-C₇ алифатическую группу (*например*, линейную или циклическую), необязательно содержащую один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, где указанная алифатическая группа замещена двумя или более C₁-C₆ (*например*, C₁-C₃) алкильными группами.
- [00119] Согласно некоторым вариантам реализации R² представляет собой шестичленную циклическую алифатическую группу, содержащую O, где указанная алифатическая группа замещена двумя или более C₁-C₃ алкильными группами.

[00120] Согласно некоторым вариантам реализации R^2 представляет собой шестичленную циклическую алифатическую группу, содержащую O, где указанная алифатическая группа замещена двумя или более метильными группами.

[00121] Согласно некоторым вариантам реализации R^2 представляет собой шестичленную циклическую алифатическую группу, содержащую O, где указанная алифатическая группа замещена четырьмя метильными группами.

[00122] Согласно некоторым вариантам реализации R^2 представляет собой:



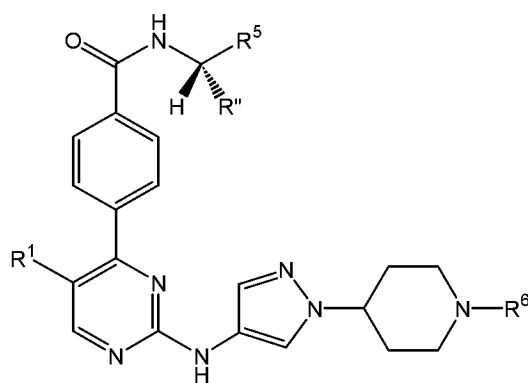
где

Z_3 представляет собой N, CH или O, где, когда Z_3 представляет собой O, R^6 отсутствует;

каждый из m и n независимо представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4; при условии, что оба m и n не являются одновременно 0, и

R^6 представляет собой C_1-C_6 (например, C_1-C_3) алкил, CN, галоген (например, Cl, F) или $C(O)R^7$, где R^7 представляет собой C_1-C_6 (например, C_1-C_3) алкил; при условии, что, когда Z_3 представляет собой N, R_6 не представляет собой CN или галоген.

[00123] Согласно некоторым вариантам реализации соединения имеет структурную формулу (IV):



(IV)

где R^x представляет собой H, $R^3 = H$, R'' представляет собой H или C_1-C_6 (например, C_1-C_3) алкил, R^6 представляет собой C_1-C_6 (например, C_1-C_3) алкил или $C(O)R^7$, где R^7

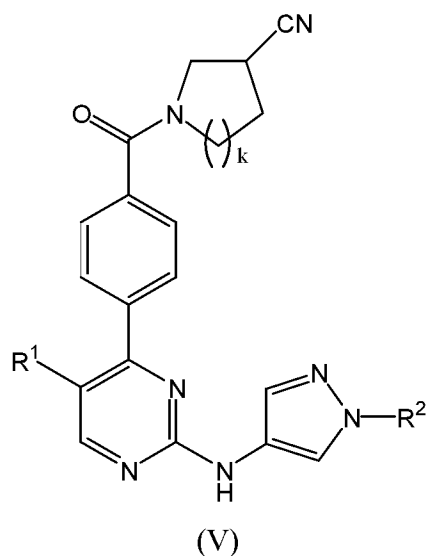
представляет собой C₁-C₆ (например, C₁-C₃) алкил, и R⁵ представляет собой CN, CF₃, OR' или C₁-C₁₁ алифатическую группу (например, линейную или циклическую) с 0-4 атомами углерода, замененными одним или более гетероатомами, выбранными из N, O и S, где указанная алифатическая группа необязательно замещена одним или более атомами галогена (например, Cl, F), OR', NRR', CN, CONRR', NRCOR' и C₁-C₆ (например, C₁-C₃) алкилом, который, в свою очередь, необязательно замещен F (например, CH₂F, CHF₂ или CF₃), OR' или NRR'.

[00124] Согласно некоторым вариантам реализации R² представляет собой R⁸-CN, где R⁸ представляет собой (CH₂)_m, где *m* представляет собой 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

[00125]

Согласно некоторым вариантам реализации *m* представляет собой 1.

[00126] В некоторых вариантах реализации (I), где R⁴ и R^{4'} совместно образуют 3-7-членное (например, 3- или 4-членное) кольцо, соединение имеет структурную формулу (V):



где *k* равен 0, 1, 2 или 3.

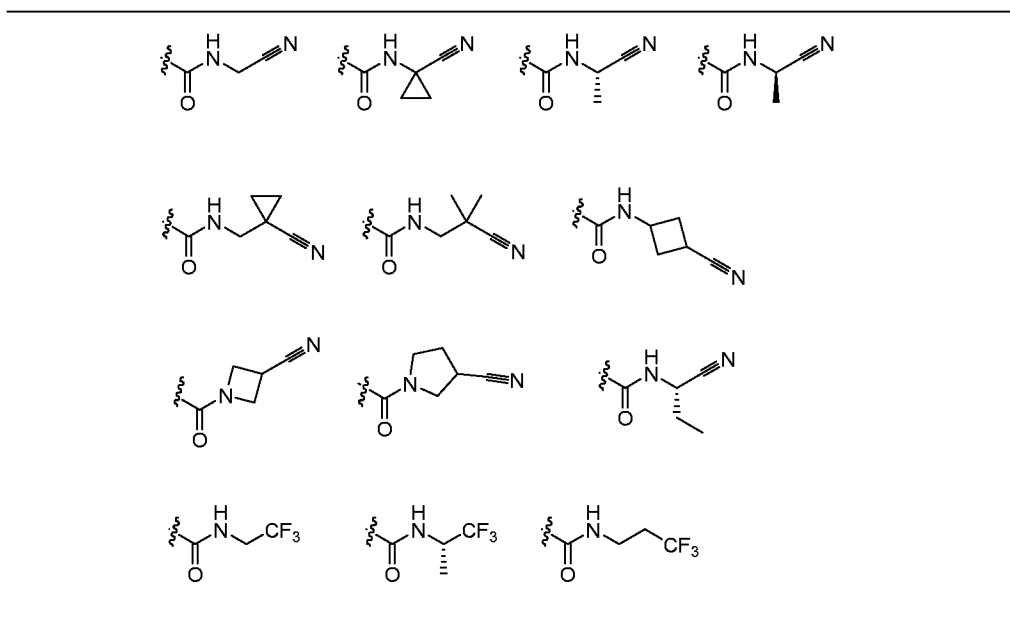
[00127] В некоторых вариантах реализации (V) *k* равен 0 или 1.

[00128] В некоторых вариантах реализации (V) R¹ представляет собой H.

[00129] В некоторых вариантах реализации (V) R¹ представляет собой F, CH₃ или Cl.

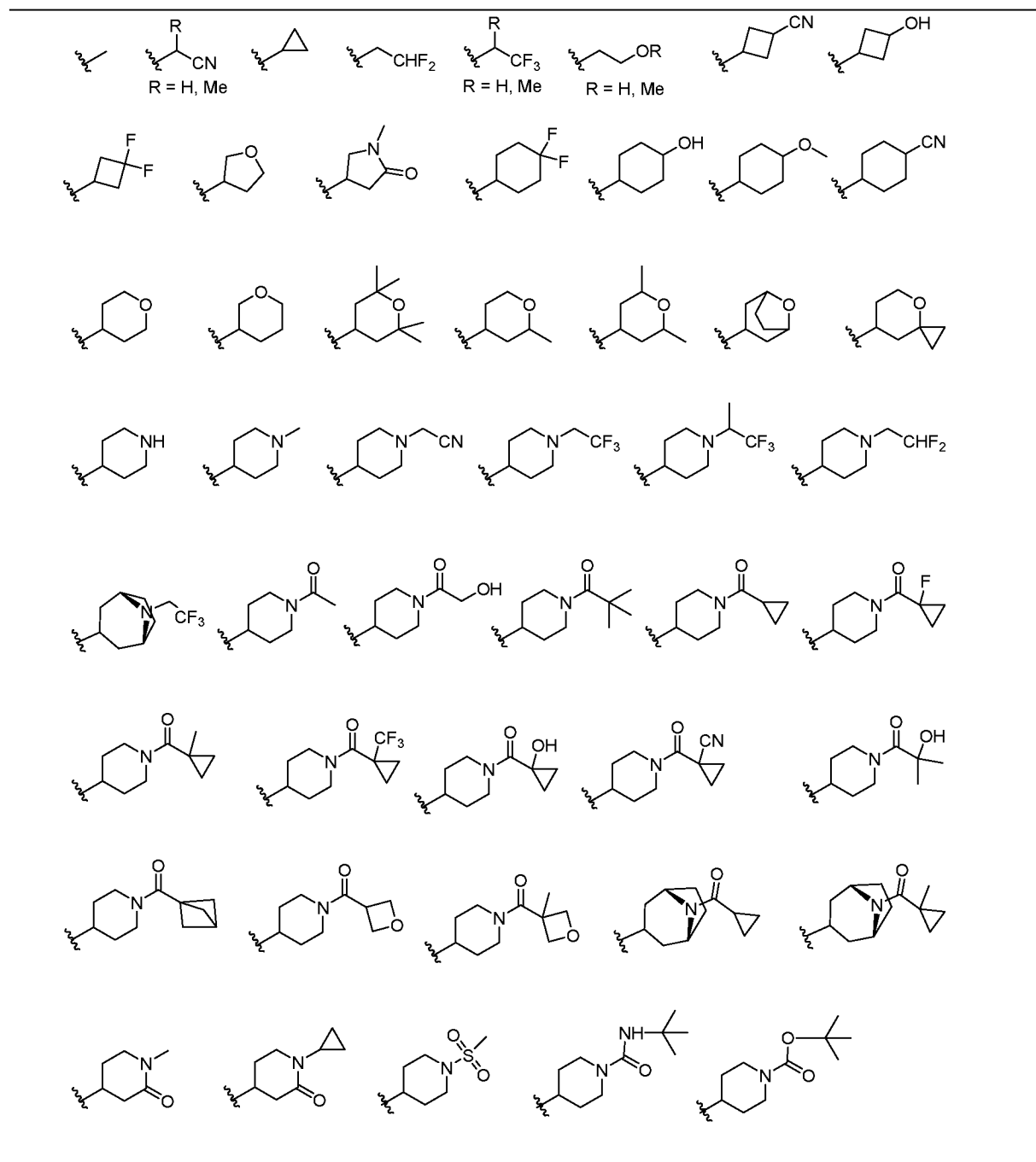
[00130] Перечень неограничивающих примеров для амидного (*m.e.*, -C(=O)NR⁴R^{4'}) компонента соединения (I) представлен в **таблице 1**.

Таблица 1



[00131] Перечень неограничивающих примеров для R^2 соединения (I) представлен в таблице 2.

Таблица 2



[00132] Неограничивающие примеры соединений согласно изобретению включают:

(S)-4-(5-хлор-2-((1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид

4-(5-хлор-2-((1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(цианометил)бензамид

(S)-4-(5-хлор-2-((1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид

(S)-4-(5-хлор-2-((1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид-2,3,5,6-d₄

(S)-4-(5-хлор-2-((1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид

(S)-4-(5-хлор-2-((1-этил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид-4-метилбензолсульфонат

(S)-4-(5-хлор-2-((1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид

(S)-4-(5-хлор-2-((1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид

(S)-4-(5-хлор-2-((1-(пиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид

4-(5-хлор-2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(цианометил)бензамид

(S)-4-(5-хлор-2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид

4-(5-хлор-2-((1-(цианометил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(цианометил)бензамид

(S)-4-(5-хлор-2-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид

(S)-4-(5-хлор-2-((1-(2,2,6,6-тетраметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид

(S)-4-(5-хлор-2-((1-(2,2,6,6-тетраметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид

4-(5-хлор-2-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(цианометил)бензамид

(S)-4-(5-хлор-2-((1-(цианометил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид

(S)-4-(5-хлор-2-((1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианопропил) бензамид

(S)-4-(2-((1H-пиразол-4-ил)амино)-5-хлорпиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид.

[00133] Неограничивающие примеры соединений согласно изобретению включают:

(S)-N-(1-цианобутил)-4-(2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид

(S)-N-(1-цианоэтил)-4-(2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид

N-(цианометил)-4-(2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид

N-(цианометил)-4-(2-((1-(цианометил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид

(S)-N-(1-цианоэтил)-4-(2-((1-(цианометил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид

(S)-4-(2-((1-(цианометил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-N-(1-цианопропил)бензамид

(S)-N-(1-цианоэтил)-4-(5-метил-2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид

(S)-N-(циано(циклопропил)метил)-4-(5-метил-2-((1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид

(S)-N-(1-цианопропил)-4-(5-метил-2-((1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид

(S)-N-(1-цианопропил)-4-(5-метил-2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид

N-(цианометил)-4-(5-метил-2-((1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид

N-((S)-1-цианоэтил)-4-(2-((1-(транс-2,6-диметилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид

N-((S)-1-цианоэтил)-4-(2-((1-((2S,4s,6R)-2,6-диметилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид

N-((S)-1-цианоэтил)-4-(2-((1-((2S,4r,6R)-2,6-диметилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид

(S)-N-(циано(циклопропил)метил)-4-(2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид

(S)-N-(1-цианоэтил)-4-(2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид

(S)-N-(1-цианобутил)-4-(2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид

(S)-N-(1-цианопропил)-4-(2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид

N-(цианометил)-4-(5-метил-2-((1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид

N-(цианометил)-4-(5-метил-2-((1-(2,2,6,6-тетраметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид

(S)-N-(1-цианоэтил)-4-(5-метил-2-((1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид

(S)-N-(1-цианоэтил)-4-(5-метил-2-((1-(2,2,6,6-тетраметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид

N-(цианометил)-2-фтор-4-(5-метил-2-((1-(2,2,6,6-тетраметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид

(S)-N-(1-цианопропил)-4-(5-метил-2-((1-(2,2,6,6-тетраметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид

(S)-N-(1-цианопропил)-4-(5-метил-2-((1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид

N-((1-цианоциклопропил)метил)-4-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид

N-(2-циано-2-метилпропил)-4-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид

(S)-N-(1-цианоэтил)-4-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид

N-(цианометил)-4-(5-метил-2-((1-(1-пивалоилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид

N-(цианометил)-4-(5-метил-2-((1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид

N-(цианометил)-4-(5-метил-2-((1-(1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид

(S)-N-(1-цианоэтил)-4-(2-((1-(1-(2-гидроксиацетил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид

4-(2-((1-(транс-4-цианоциклогексил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-N-((S)-1-цианоэтил)бензамид

N-((S)-1-цианоэтил)-4-(5-метил-2-((1-((S*)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид

N-((S)-1-цианоэтил)-4-(5-метил-2-((1-((R*)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид

(S)-N-(1-цианоэтил)-4-(5-метил-2-((1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид

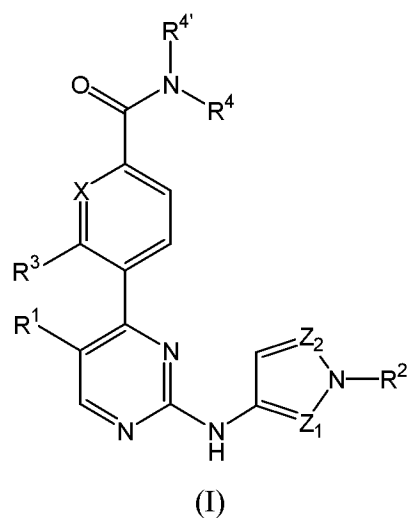
(S)-4-(2-((1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид

N-((S)-1-цианопропил)-4-(5-метил-2-((1-((R*)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид

N-((S)-1-цианопропил)-4-(5-метил-2-((1-((S*)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид

[00134] Согласно еще одному аспекту настоящее изобретение в целом относится к фармацевтической композиции, содержащей описанное в настоящем документе соединение, эффективное для лечения или уменьшения одного или более заболеваний или расстройств у млекопитающего, включая человека, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

[00135] В еще одном аспекте изобретение в целом относится к фармацевтической композиции, содержащей количество соединения, имеющего структурную формулу (I):



где

X представляет собой N или CR^x, где R^x представляет собой R', галоген (*например*, Cl, F), CN или OR';

каждый из Z₁ и Z₂ независимо выбран из N и CR', при условии, что один из Z₁ и Z₂ представляет собой N, а другой представляет собой CR';

R¹ представляет собой Cl;

R² представляет собой C₁-C₁₆ (*например*, C₁-C₆, C₇-C₁₆) алифатическую группу (*например*, линейную или циклическую), необязательно содержащую один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, где указанная алифатическая группа необязательно замещена одним или более атомами галогена (*например*, Cl, F), OR', NRR', CN, CONRR', NRCOR' и C₁-C₆ (*например*, C₁-C₃) алкилом, который в свою очередь необязательно замещен F (*например*, CH₂F, CHF₂ или CF₃), OR' или NRR';

R³ представляет собой R', галоген (*например*, Cl, F) или CN;

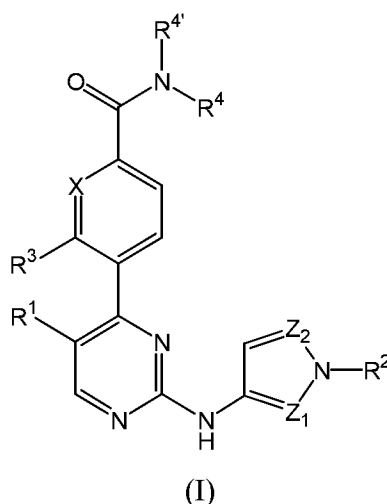
R⁴ представляет собой H или C₁-C₆ (*например*, C₁-C₃) алкил;

R⁴ представляет собой -CHR''-R⁵, где R'' представляет собой H или C₁-C₆ (*например*, C₁-C₃) алкил и R⁵ представляет собой CN, CF₃, OR' или C₁-C₁₁ алифатическую группу с 0-4 атомами углерода, замененными одним или более гетероатомами, выбранными из N, O и S, где указанная алифатическая группа необязательно замещена одним или более атомами галогена (*например*, Cl, F), OR', NRR', CN, CONRR', NRCOR' и C₁-C₆ (*например*, C₁-C₃) алкилом, который в свою очередь необязательно замещен F (*например*, CH₂F, CHF₂ или CF₃), OR' или NRR'; и

каждый R и R' независимо представляет собой водород или C₁-C₁₂ (*например*, C₁-C₆, C₇-C₁₂) незамещенную или замещенную алкильную группу (*например*, CH₂F, CHF₂ или CF₃),

или его фармацевтически приемлемой формы или изотопного производного, эффективного для лечения или уменьшения одного или более заболеваний или расстройств у млекопитающего, включая человека, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

[00136] В еще одном аспекте изобретение в целом относится к фармацевтической композиции, содержащей количество соединения, имеющего структурную формулу (I):



где

X представляет собой N или CR^x, где R^x представляет собой R', галоген (*например*, Cl, F), CN или OR';

каждый из Z₁ и Z₂ независимо выбран из N и CR', при условии, что один из Z₁ и Z₂ представляет собой N, а другой представляет собой CR';

R¹ представляет собой CH₃;

R² представляет собой C₁-C₁₆ (*например*, C₁-C₆, C₇-C₁₆) алифатическую группу (*например*, линейную или циклическую), необязательно содержащую один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, где указанная алифатическая группа замещена одним или более из CN, CONRR' или NRCOR', который в свою очередь необязательно замещен F (*например*, CH₂F, CHF₂ или CF₃), OR' или NRR';

R³ представляет собой R', галоген (*например*, Cl, F) или CN;

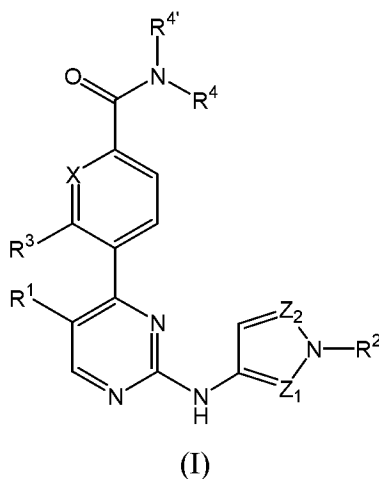
R⁴ представляет собой H или C₁-C₆ (*например*, C₁-C₃) алкил;

R^4 представляет собой $-CHR''-R^5$, где R'' представляет собой H или C_1-C_6 (например, C_1-C_3) алкил и R^5 представляет собой CN, CF_3 , OR' или C_1-C_{11} алифатическую группу с 0-4 атомами углерода, замененными одним или более гетероатомами, выбранными из N, O и S, где указанная алифатическая группа необязательно замещена одним или более атомами галогена (например, Cl, F), OR' , NRR' , CN, $CONRR'$, $NRCOR'$ и C_1-C_6 (например, C_1-C_3) алкилом, который в свою очередь необязательно замещен F (например, CH_2F , CHF_2 или CF_3), OR' или NRR' ; и

каждый R и R' независимо представляет собой водород или C_1-C_{12} (например, C_1-C_6 , C_7-C_{12}) незамещенную или замещенную алкильную группу (например, CH_2F , CHF_2 или CF_3),

или его фармацевтически приемлемой формы или изотопного производного, эффективного для лечения или уменьшения одного или более заболеваний или расстройств у млекопитающего, включая человека, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

[00137] В еще одном аспекте изобретение в целом относится к фармацевтической композиции, содержащей количество соединения, имеющего структурную формулу (I):



где

X представляет собой N или CR^x , где R^x представляет собой R' , галоген (например, Cl, F), CN или OR' ;

каждый из Z_1 и Z_2 независимо выбран из N и CR' , при условии, что один из Z_1 и Z_2 представляет собой N, а другой представляет собой CR' ;

R^1 представляет собой CH_3 ;

R^2 представляет собой C_3 - C_{16} алифатическую группу (*например*, линейную или циклическую), необязательно содержащую один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, при этом указанная алифатическая группа замещена от 0 до 4 C_1 - C_6 (*например*, C_1 - C_3) алкильными группами;

R^3 представляет собой R' , галоген (*например*, Cl, F) или CN;

R^4 представляет собой H или C_1 - C_6 (*например*, C_1 - C_3) алкил;

R^4 представляет собой $-CHR''-R^5$, где R'' представляет собой H или C_1 - C_6 (*например*, C_1 - C_3) алкил и R^5 представляет собой CN, CF_3 , OR' или C_1 - C_{11} алифатическую группу с 0-4 атомами углерода, замененными одним или более гетероатомами, выбранными из N, O и S, где указанная алифатическая группа необязательно замещена одним или более атомами галогена (*например*, Cl, F), OR' , NRR' , CN, $CONRR'$, $NRCOR'$ и C_1 - C_6 (*например*, C_1 - C_3) алкилом, который в свою очередь необязательно замещен F (*например*, CH_2F , CHF_2 или CF_3), OR' или NRR' ; и

каждый R и R' независимо представляет собой водород или C_1 - C_{12} (*например*, C_1 - C_6 , C_7 - C_{12}) незамещенную или замещенную алкильную группу (*например*, CH_2F , CHF_2 или CF_3),

или его фармацевтически приемлемой формы или изотопного производного, эффективного для лечения или уменьшения одного или более заболеваний или расстройств у млекопитающего, включая человека, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

[00138] Согласно некоторым вариантам реализации фармацевтическая композиция согласно изобретению подходит для перорального введения.

[00139] Согласно некоторым вариантам реализации фармацевтическая композиция согласно изобретению подходит для местного введения.

[00140] Согласно некоторым вариантам реализации фармацевтическая композиция согласно изобретению подходит для ЖКТ-ограниченного введения.

[00141] Согласно некоторым вариантам реализации фармацевтическую композицию согласно изобретению можно применять для лечения или уменьшения одного или более из воспалительных заболеваний, иммуноопосредованных заболеваний и рака или связанного с ними заболевания или расстройства.

[00142] Согласно некоторым вариантам реализации указанное заболевание или

расстройство, подходящее для лечения, представляет собой воспалительное заболевание.

[00143] Согласно некоторым вариантам реализации указанное заболевание или расстройство, подходящее для лечения, представляет собой иммуноопосредованное заболевание.

[00144] Согласно некоторым вариантам реализации указанное заболевание или расстройство, подходящее для лечения, представляет собой рак.

[00145] Согласно некоторым вариантам реализации указанное заболевание или расстройство, подходящее для лечения, выбрано из: воспалительного заболевания кишечника, псориаза, витилиго, атопического дерматита, системной красной волчанки, астмы, диабетической нефропатии, хронического миелогенного лейкоза (ХМЛ), эссенциальной тромбоцитемии (ЭТ), истинной полицитемии (ИП), миелофиброза (МФ), рака молочной железы и рака яичника.

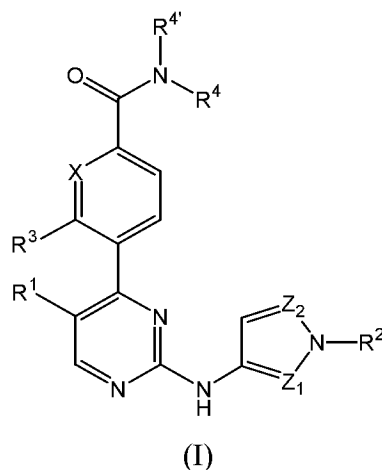
[00146] В еще одном аспекте изобретение в целом относится к единичной лекарственной форме, содержащей фармацевтическую композицию, описанную в настоящем документе.

[00147] Согласно некоторым вариантам реализации единичная доза находится в форме таблетки.

[00148] Согласно некоторым вариантам реализации единичная доза находится в форме капсулы.

[00149] Согласно некоторым вариантам реализации единичная доза находится в виде лекарственной формы для местного применения.

[00150] В еще одном аспекте изобретение в целом относится к способу лечения или уменьшения заболевания или расстройства, включающему: введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, содержащей соединение, имеющее структурную формулу (I):



где

X представляет собой N или CR^x, где R^x представляет собой R', галоген (*например*, Cl, F), CN или OR';

каждый из Z₁ и Z₂ независимо выбран из N и CR', при условии, что один из Z₁ и Z₂ представляет собой N, а другой представляет собой CR';

R¹ представляет собой Cl;

R² представляет собой C₁-C₁₆ (*например*, C₁-C₆, C₇-C₁₆) алифатическую группу (*например*, линейную или циклическую), необязательно содержащую один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, где указанная алифатическая группа необязательно замещена одним или более из галогена, OR', NRR', CN, CONRR', NRCOR' и C₁-C₆ (*например*, C₁-C₃) алкила, который в свою очередь необязательно замещен F (*например*, CH₂F, CHF₂ или CF₃), OR' или NRR';

R³ представляет собой R', галоген (*например*, Cl, F) или CN;

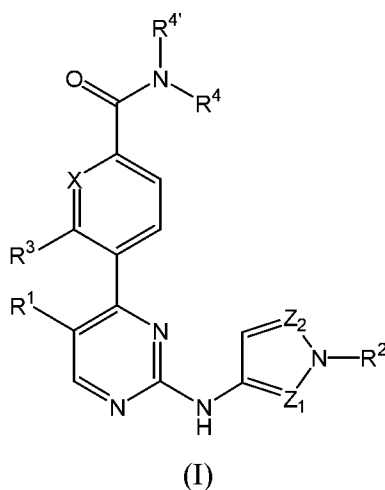
R⁴ представляет собой H или C₁-C₆ (*например*, C₁-C₃) алкил;

R⁴ представляет собой -CHR''-R⁵, где R'' представляет собой H или C₁-C₆ (*например*, C₁-C₃) алкил и R⁵ представляет собой CN, CF₃, OR' или C₁-C₁₁ алифатическую группу с 0-4 атомами углерода, замененными одним или более гетероатомами, выбранными из N, O и S, где указанная алифатическая группа необязательно замещена одним или более атомами галогена (*например*, Cl, F), OR', NRR', CN, CONRR', NRCOR' и C₁-C₆ (*например*, C₁-C₃) алкилом, который в свою очередь необязательно замещен F (*например*, CH₂F, CHF₂ или CF₃), OR' или NRR'; и

каждый R и R' независимо представляет собой водород или C₁-C₁₂ (например, C₁-C₆, C₇-C₁₂) незамещенную или замещенную алкильную группу (например, CH₂F, CHF₂ или CF₃),

или его фармацевтически приемлемую форму или изотопное производное, эффективное для лечения, предотвращения или снижения одного или более из воспалительных заболеваний, иммуноопосредованных заболеваний, рака или связанного с ними заболевания или расстройства у млекопитающего, включая человека, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

[00151] В еще одном аспекте изобретение в целом относится к способу лечения или уменьшения заболевания или расстройства, включающему: введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, содержащей соединение, имеющее структурную формулу (I):



где

X представляет собой N или CR^x, где R^x представляет собой R', галоген (например, Cl, F), CN или OR';

каждый из Z₁ и Z₂ независимо выбран из N и CR', при условии, что один из Z₁ и Z₂ представляет собой N, а другой представляет собой CR';

R¹ представляет собой CH₃;

R² представляет собой C₁-C₁₆ (например, C₁-C₆, C₇-C₁₆) алифатическую группу (например, линейную или циклическую), необязательно содержащую один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, где указанная алифатическая группа замещена

одним или более из CN, CONRR' или NRCOR', который в свою очередь необязательно замещен F (например, CH₂F, CHF₂ или CF₃), OR' или NRR';

R³ представляет собой R', галоген (например, Cl, F) или CN;

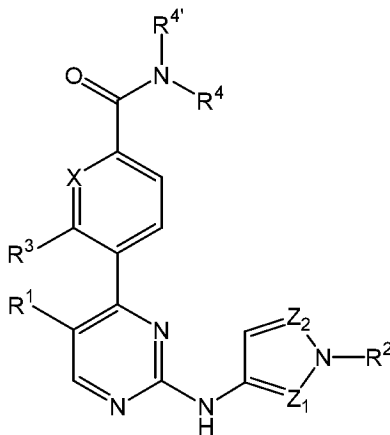
R^{4'} представляет собой H или C₁-C₆ (например, C₁-C₃) алкил;

R⁴ представляет собой -CHR''-R⁵, где R'' представляет собой H или C₁-C₆ (например, C₁-C₃) алкил и R⁵ представляет собой CN, CF₃, OR' или C₁-C₁₁ алифатическую группу с 0-4 атомами углерода, замененными одним или более гетероатомами, выбранными из N, O и S, где указанная алифатическая группа необязательно замещена одним или более атомами галогена (например, Cl, F), OR', NRR', CN, CONRR', NRCOR' и C₁-C₆ (например, C₁-C₃) алкилом, который в свою очередь необязательно замещен F (например, CH₂F, CHF₂ или CF₃), OR' или NRR'; и

каждый R и R' независимо представляет собой водород или C₁-C₁₂ (например, C₁-C₆, C₇-C₁₂) незамещенную или замещенную алкильную группу (например, CH₂F, CHF₂ или CF₃),

или его фармацевтически приемлемую форму или изотопное производное, эффективное для лечения, предотвращения или снижения одного или более из воспалительных заболеваний, иммуноопосредованных заболеваний, рака или связанного с ними заболевания или расстройства у млекопитающего, включая человека, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

[00152] В еще одном аспекте изобретение в целом относится к способу лечения или уменьшения заболевания или расстройства, включающему: введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, содержащей соединение, имеющее структурную формулу (I):



(I)

где

X представляет собой N или CR^x, где R^x представляет собой R', галоген (*например*, Cl, F), CN или OR';

каждый из Z₁ и Z₂ независимо выбран из N и CR', при условии, что один из Z₁ и Z₂ представляет собой N, а другой представляет собой CR';

R¹ представляет собой CH₃;

R² представляет собой C₃-C₁₆ алифатическую группу (*например*, линейную или циклическую), необязательно содержащую один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, где указанная алифатическая группа замещена 0-4 C₁-C₆ (*например*, C₁-C₃) алкильными группами;

R³ представляет собой R', галоген (*например*, Cl, F) или CN;

R⁴ представляет собой H или C₁-C₆ (*например*, C₁-C₃) алкил;

R⁴ представляет собой -CHR''-R⁵, где R'' представляет собой H или C₁-C₆ (*например*, C₁-C₃) алкил и R⁵ представляет собой CN, CF₃, OR' или C₁-C₁₁ алифатическую группу с 0-4 атомами углерода, замененными одним или более гетероатомами, выбранными из N, O и S, где указанная алифатическая группа необязательно замещена одним или более атомами галогена (*например*, Cl, F), OR', NRR', CN, CONRR', NRCOR' и C₁-C₆ (*например*, C₁-C₃) алкилом, который в свою очередь необязательно замещен F (*например*, CH₂F, CHF₂ или CF₃), OR' или NRR'; и

каждый R и R' независимо представляет собой водород или C₁-C₁₂ (*например*, C₁-C₆, C₇-C₁₂) незамещенную или замещенную алкильную группу (*например*, CH₂F, CHF₂ или CF₃),

или его фармацевтически приемлемую форму или изотопное производное, эффективное для лечения, предотвращения или снижения одного или более из воспалительных заболеваний, иммуноопосредованных заболеваний, рака или связанного с ними заболевания или расстройства у млекопитающего, включая человека, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

[00153] Согласно некоторым вариантам реализации настоящее изобретение в целом относится к способу лечения или уменьшения заболевания или расстройства, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции,

содержащей описанное в настоящем документе соединение, причем указанное заболевание или расстройство представляет собой одно или более из воспалительных заболеваний, иммуноопосредованных заболеваний и рака или связанное с ними заболевание или расстройство.

[00154] Согласно некоторым вариантам реализации заболевание или расстройство представляет собой воспалительное заболевание.

[00155] Согласно некоторым вариантам реализации заболевание или нарушение представляет собой иммуноопосредованное заболевание.

[00156] Согласно некоторым вариантам реализации заболевание или расстройство представляет собой рак.

[00157] Согласно некоторым вариантам реализации заболевание или расстройство выбрано из: воспалительного заболевания кишечника, псориаза, витилиго, атопического дерматита, системной красной волчанки, астмы, диабетической нефропатии, хронического миелогенного лейкоза (ХМЛ), эссенциальной тромбоцитемии (ЭТ), истинной полицитемии (ИП), миелофиброза (МФ), рака молочной железы и рака яичника.

[00158] Согласно некоторым вариантам реализации введение осуществляют путем перорального введения.

[00159] Согласно некоторым вариантам реализации введение осуществляют посредством местного введения.

[00160] Согласно некоторым вариантам реализации введение осуществляют посредством ЖКТ-ограниченного введения.

[00161] В еще одном аспекте настоящее изобретение в целом относится к применению соединения, описанного в настоящем документе, и фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества, носителя или разбавителя для получения лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства.

[00162] Согласно некоторым вариантам реализации заболевание или расстройство представляет собой одно или более из воспалительных заболеваний, иммуноопосредованных заболеваний и рака.

[00163] Согласно некоторым вариантам реализации заболевание или расстройство представляет собой воспалительное заболевание.

[00164] Согласно некоторым вариантам реализации заболевание или нарушение

представляет собой иммуноопосредованное заболевание.

[00165] Согласно некоторым вариантам реализации заболевание или расстройство представляет собой рак.

[00166] Согласно некоторым вариантам реализации лекарственное средство предназначено для перорального введения.

[00167] Согласно некоторым вариантам реализации лекарственное средство предназначено для местного введения.

[00168] Согласно некоторым вариантам реализации лекарственное средство предназначено для ЖКТ-ограниченного введения.

[00169] Перечень неограничивающих примеров соединений по изобретению приведен в **таблице 3**. Некоторые иллюстративные данные для отдельных соединений приведены в **таблице 4**.

[00170] Как обсуждалось в настоящем документе, изотопные производные соединений, у которых один или более атомов водорода (*например*, 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 и *т.д.*) заменены на атомы дейтерия, рассматриваются в настоящем изобретении.

[00171] Термин «воспалительное заболевание» относится к заболеванию или патологическому состоянию, характеризующемуся отклоняющимся от нормы воспалением, *например*, повышенным уровнем воспаления по сравнению с контролем, таким как здоровый человек, не страдающий от заболевания. Примеры воспалительных заболеваний, которые можно лечить с помощью соединения, фармацевтической композиции или способа, описанных в настоящем документе, включают аутоиммунные заболевания, травматическое повреждение головного мозга, артрит, ревматоидный артрит, псориатический артрит, ювенильный идиопатический артрит, рассеянный склероз, системную красную волчанку (СКВ), миастению гравис, юношеский диабет, сахарный диабет 1 типа, синдром Гийена-Барре, энцефалит Хашимото, тиреоидит Хашимото, анкилозирующий спондилит, псориаз, синдром Шегрена, васкулит, гломерулонефрит, аутоиммунный тиреоидит, болезнь Бехчета, болезнь Крона, язвенный колит, буллезный пемфигоид, саркоидоз, ихтиоз, офтальмопию Грейвса, воспалительную болезнь кишечника, болезнь Аддисона, витилиго, астму, аллергическую астму, обыкновенные угри, целиакию, хронический простатит, воспалительное заболевание кишечника, воспалительные заболевания органов малого таза, реперфузионное повреждение,

ишемическое реперфузионное повреждение, инсульт, саркоидоз, отторжение трансплантата, интерстициальный цистит, атеросклероз, склеродермию и атопический дерматит. Такие состояния часто неразрывно переплетаются с другими заболеваниями, расстройствами и состояниями. Неограничивающий перечень воспалительных заболеваний, расстройств и состояний, которые могут, например, быть вызваны воспалительными цитокинами, включает артрит, почечную недостаточность, волчанку, астму, псориаз, колит, панкреатит, аллергию, фиброз, хирургические осложнения (*например*, когда воспалительные цитокины препятствуют заживлению), анемию и фибромиалгию. Другие заболевания и расстройства, которые могут быть связаны с хроническим воспалением, включают болезнь Альцгеймера, застойную сердечную недостаточность, инсульт, стеноз аортального клапана, атеросклероз, остеопороз, болезнь Паркинсона, инфекции, воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), аллергический контактный дерматит и другие экземы, системный склероз, трансплантацию и рассеянный склероз. Ниже более подробно описаны некоторые из вышеупомянутых заболеваний, расстройств и состояний, для которых соединение по настоящему изобретению может быть особенно эффективным (например, из-за ограничений современных методов лечения).

[00172] Термин «аутоиммунное заболевание» относится к заболеванию или патологическому состоянию, при котором иммунная система субъекта дает отличный от нормального иммунный ответ на вещество, которое обычно не вызывает иммунный ответ у здорового субъекта. Примеры аутоиммунных заболеваний, которые можно лечить соединением, фармацевтической композицией или способом, описанными в настоящем документе, включают обыкновенные угри, острый диссеминированный энцефаломиелит, острый некротический геморрагический лейкоэнцефалит, болезнь Аддисона, агаммаглобулинемию, синдром Айкарди-Гутьера (AGS), очаговую алопецию, тотальную алопецию, амилоидоз, анкилозирующий спондилит, анти-GBM/анти-TBM нефрит, антифосфолипидный синдром, аутоиммунный ангионевротический отек, аутоиммунную апластическую анемию, аутоиммунную дизавтономию, аутоиммунный гепатит, аутоиммунную гиперлипидемию, аутоиммунный иммунодефицит, аутоиммунное заболевание внутреннего уха, аутоиммунный миокардит, аутоиммунный оофорит, аутоиммунный панкреатит, аутоиммунную ретинопатию, аутоиммунную

тромбоцитопеническую пурпуру, аутоиммунное заболевание щитовидной железы, аутоиммунную крапивницу, аксональную или нейрональную нейропатию, болезнь Бало, болезнь Бехчета, буллезный пемфигоид, кардиомиопатию, болезнь Кастлемана, целиакию, болезнь Шагаса, хронический атипичный нейтрофильный дерматоз с липодистрофией и повышенной температурой (CANDLE), хронический активный гепатит, синдром хронической усталости, хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию, хронический рецидивирующий многоочаговый остеомиелит, синдром Чарджа-Стросса, рубцовый пемфигоид/доброкачественный пемфигоид слизистой оболочки, болезнь Крона, синдром Коганса, болезнь холодových агглютининов, врожденную блокаду сердца, миокардит Коксаки, CREST-синдром, болезнь Кушинга, демиелинизирующие нейропатии, депрессию, герпетиформный дерматит, дерматомиозит, болезнь Девика (оптический нейромиеелит), дискоидную волчанку, синдром Дресслера, синдром сухого глаза ССГ (сухой кератоконъюнктивит), эндометриоз, эозинофильный эзофагит, эозинофильный фасциит, узловатую эритему, эссенциальную смешанную криоглобулинемию, экспериментальный аллергический энцефаломиелит, синдром Эванса, фибромиалгию, фиброзирующий альвеолит, гигантоклеточный артериит (височный артериит), гигантоклеточный миокардит, гломерулонефрит, синдром Гудпасчера, гранулематоз с полиангиитом, реакцию «трансплантат против хозяина» (GVHD), болезнь Грейвса, синдром Гийена-Барре, энцефалит Хашимото, тиреоидит Хашимото, гемолитическую анемию, пурпуру Геноха-Шонлейна, гестационный герпес, гнойный гидраденит, гипогаммаглобулинемию, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, нефропатию IgA, склерозирующую болезнь, связанную с IgG4, воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), иммунорегуляторные липопроотеины, миозит с тельцами включения, интерстициальный цистит, ювенильный артрит, ювенильный диабет (диабет 1 типа), ювенильный дерматомиозит (ЮДМ), ювенильный миозит, синдром Кавасаки, синдром Ламберта-Итона, лейкоцитокластический васкулит, красный плоский лишай, склеротический лишай, деревянистый конъюнктивит, IgA зависимый линейный дерматоз, волчанку, болезнь Лайма, хроническую болезнь Менъера, микроскопический полиангиит, смешанное заболевание соединительной ткани, язву Мурена, болезнь Мухи-Габерманна, рассеянный склероз (РС), миастению гравис, миозит, нарколепсию, оптический нейромиеелит, нейтропению, рубцовый пемфигоид глаз, неврит зрительного нерва,

палиндромный ревматизм, педиатрические аутоиммунные психоневрологические расстройства, связанные со стрептококком, паранеопластическую дегенерацию мозжечка, пароксизмальную ночную гемоглобинурию, синдром Парри Ромберга, синдром Парсоннажа-Тернера, параспланит (периферический увеит), пузырчатку, периферическую нейропатию, перивенозный энцефаломиелит, пернициозную анемию, синдром ROEMS, узелковый полиартериит, синдром поликистозных яичников (СПКЯ), аутоиммунные полигландулярные синдромы I, II и III типов, ревматическую полимиалгию, полимиозит, постмиокардиальный синдром, постперикардитомический синдром, прогестероновый дерматит, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, псориаз, псориазический артрит, бляшечный псориаз, идиопатический легочный фиброз, гангренозную пиодермию, истинную эритроцитарную аплазию, феномен Рейно, реактивный артрит, рефлекторную симпатическую дистрофию, синдром Рейтера, рецидивирующий полихондрит, синдром беспокойных ног, ретроперитонеальный фиброз, ревматическую лихорадку, ревматоидный артрит, саркоидоз, синдром Шмидта, склерит, склеродермию, синдром Шегрена, аутоиммунитет сперматозоидов и яичек, синдром скованного человека, васкулопатию, ассоциированную со стимулятором интерфероновых генов (STING), с началом в младенчестве (SAVI), подострый бактериальный эндокардит, синдром Сусака, симпатическую офтальмию, системную красную волчанку (СКВ), артериит Такаясу, височный артериит/гигантоклеточный артериит, тромбоцитопеническую пурпуру, синдром Толоса-Ханта, отторжение трансплантата (отторжение трансплантата аллотрансплантата), поперечный миелит, диабет 1 типа, язвенный колит соединительной ткани, язвенный колит, увеит, васкулит, пузырно-пузырчатый дерматоз, витилиго или гранулематоз Вегенера.

[00173] Термин «иммуноопосредованное заболевание» относится к хроническим воспалительным заболеваниям, которые усугубляются антителами и клеточным иммунитетом. Иммуноопосредованные заболевания включают, но не ограничиваются ими, например, астму, аллергию, артрит (*например*, ревматоидный артрит, псориазический артрит и анкилозирующий спондилит), ювенильный артрит, воспалительные заболевания кишечника (*например*, язвенный колит и болезнь Крона), эндокринопатии (*например*, диабет 1 типа и болезнь Грейвса), нейродегенеративные заболевания (*например*, рассеянный склероз (РС)), расстройство аутистического спектра,

депрессию, болезнь Альцгеймера, синдром Гийена-Барре, обсессивно-компульсивное расстройство, неврит зрительного нерва, дегенерацию сетчатки, синдром сухого глаза ССГ, синдром Шегрена, амиотрофический латеральный склероз (АЛС), болезнь Паркинса, болезнь Хантингтона, синдром Гийена-Барре, миастению гравис и хроническую идиопатическую демелинизирующую болезнь (ХИД), сосудистые заболевания (например, аутоиммунная потеря слуха, системный васкулит и атеросклероз) и кожные заболевания (например, обыкновенные угри дерматомиозит, пузырчатка, системная красная волчанка (СКВ), дискоидная эритематозная волчанка, склеродермия, псориаз, бляшечный псориаз, васкулиты, витилиго и алопеция). тиреодит Хасимото, пернициозная анемия, болезнь Кушинга, болезнь Аддисона, хронический активный гепатит, синдром поликистоза яичников (СПКЯ), целиакия, пемфигус, отторжение трансплантата (отторжение аллогенного трансплантата), болезнь "трансплантат против хозяина" (GVHD).

[00174] Используемый в настоящем документе термин "рак" относится ко всем типам рака, новообразований или злокачественных опухолей, обнаруженных у млекопитающих, *например*, людей, включая гематологические раковые лейкозы и лимфомы, T-ALL, крупноклеточную В-клеточную лимфому, солидные раковые заболевания, такие как карциномы и саркомы. Типовые раковые заболевания включают рак крови, рак головного мозга, глиому, глиобластому, нейробластому, рак предстательной железы, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, рак шейки матки, рак желудка, рак яичника, рак легкого и рак головы. Иллюстративные виды рака включают рак щитовидной железы, эндокринной системы, головного мозга, молочной железы, шейки матки, толстой кишки, головы и шеи, печени, почки, легкого, немелкоклеточный рак легкого, меланому, мезотелиому, рак яичника, саркому, рак желудка, матки, медуллобластому, колоректальный рак, рак поджелудочной железы. Дополнительные примеры включают рак: полового члена, кожи – не-меланому, анальный, гепатобилиарный, пищеводный, саркому матки, желудочно-кишечную стромальную опухоль, слюнных желез, периферической нервной системы, саркому мягких тканей, кости, почки, миелопролиферативные новообразования, карциному щитовидной железы, холангиокарциному, аденокарциному поджелудочной железы, кожную меланому, аденокарциному толстой кишки, аденокарциному прямой кишки, аденокарциному

желудка, карциному пищевода, плоскоклеточную карциному головы и шеи, инвазивную карциному молочной железы, аденокарциному легкого, плоскоклеточную карциному легкого, болезнь Ходжкина, неходжкинскую лимфому, множественную миелому, нейробластому, глиому, глиобластому мультиформную, рак яичника, рабдомиосаркому, первичный тромбоцитоз, первичную макроглобулинемию, первичные опухоли головного мозга, рак, злокачественную инсулиному поджелудочной железы, злокачественный карциноид, рак мочевого пузыря, предраковые поражения кожи, рак яичек, лимфомы, рак щитовидной железы, нейробластому, рак пищевода, рак мочеполовых путей, злокачественную гиперкальциемию, рак эндометрия, рак коры надпочечников, новообразования эндокринной или экзокринной поджелудочной железы, медуллярный рак щитовидной железы, медуллярную карциному щитовидной железы, меланому, колоректальный рак, папиллярный рак щитовидной железы, гепатоцеллюлярную карциному, метастатическую лейкемиосаркому, сеновиальную саркому, недифференцированную плеоморфную саркому, круглоклеточную липосаркому или рак предстательной железы.

[00175] В некоторых вариантах реализации указанного применения указанное заболевание или расстройство выбрано из: воспалительного заболевания кишечника, псориаза, витилиго, атопического дерматита, системной красной волчанки, астмы, диабетической нефропатии, хронического миелогенного лейкоза (ХМЛ), эссенциальной тромбоцитемии (ЭТ), истинной полицитемии (ИП), миелофиброза (МФ), рака молочной железы и рака яичника.

[00176] Изотопно-меченые соединения также входят в объем настоящего изобретения. В данном контексте "изотопно-меченое соединение" относится к описанному в настоящем документе соединению, включая его фармацевтические соли и пролекарства, каждое из которых описано в настоящем документе, в котором один или более атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличающееся от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения, описанные в настоящем документе, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F и ^{36}Cl , соответственно.

[00177] За счет нанесения изотопных меток описанные в настоящем документе

соединения могут быть полезны в анализах распределения в тканях и/или субстратах. Тритиированные (^3H) и углерод-14 (^{14}C) меченые соединения особенно предпочтительны, поскольку их можно легко получить и легко обнаружить. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (^2H), может создавать определенные терапевтические преимущества, связанные с большей метаболической стабильностью, например, увеличенный период полувыведения *in vivo* или сниженная дозировка, и, следовательно, может быть предпочтительным в некоторых обстоятельствах. Изотопно меченые соединения, описанные в настоящем документе, включая их фармацевтические соли, сложные эфиры и пролекарства, могут быть получены любыми способами, известными в данной области техники.

[00178] Кроме того, замещение обычного встречающегося в природе водорода (^1H) более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, может приводить к определенным терапевтическим преимуществам, *например*, возникающими благодаря улучшенным свойствам всасывания, распределения, метаболизма и/или экскреции (ADME), что создает лекарственные средства с улучшенной эффективностью, безопасностью и/или переносимостью. Преимущества также могут быть получены от замены обычно обильного ^{12}C на ^{13}C . (См. WO 2007/005643, WO 2007/005644, WO 2007/016361 и WO 2007/016431.)

[00179] Стереоизомеры (*например*, цис и транс-изомеры) и все оптические изомеры описанного в настоящем документе соединения (*например*, R и S энантиомеры), а также рацемические, диастереомерные и другие смеси таких изомеров входят в объем настоящего описания.

[00180] Соединения согласно настоящему изобретению после их получения предпочтительно выделяют и очищают с получением композиции, содержащей количество по массе, равное или превышающее 95% (“по существу чистое”), которую затем применяют или составляют в рецептуру, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению очищены более чем на 99%.

Сольваты и полиморфы соединений согласно настоящему изобретению также рассматриваются в настоящем документе. Сольваты соединений согласно настоящему изобретению включают, например, гидраты.

[00181] Можно использовать любой подходящий путь введения, например, парентеральное, внутривенное, подкожное, внутримышечное, внутрижелудочковое, внутрикорпоральное, внутрибрюшинное, ректальное или пероральное введение. Наиболее подходящие средства введения для конкретного пациента будут зависеть от природы и тяжести заболевания или состояния, подлежащего лечению, или от природы используемой терапии и от природы активного соединения.

[00182] Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах соединения, описанные в настоящем документе, или их производные смешивают по меньшей мере с одним инертным обычным вспомогательным веществом (или носителем), таким как цитрат натрия или дикальция фосфат, или (i) наполнителями или разбавителями, такими как, например, крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, (ii) связующими веществами, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и акация, (iii) увлажнителями, такими как, например, глицерин, (iv) дезинтегрирующими агентами, такими как, например, агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые комплексные силикаты и карбонат натрия, (v) замедлителями растворения, такими как, например, парафин, (vi) ускорителями абсорбции, такими как, например, четвертичные аммониевые соединения, (vii) смачивающими агентами, такими как, например, цетиловый спирт и глицерина моностеарат, (viii) адсорбентами, такими как, например, каолин и бентонит, и (ix) смазывающими веществами, такими как, тальк, например, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия или их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственные формы могут также содержать буферные агенты. Твердые композиции аналогичного типа также могут быть использованы в качестве наполнителей в желатиновых капсулах с мягким и твердым наполнением с использованием таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и тому подобное. Твердые лекарственные формы, такие как таблетки, драже, капсулы, пилюли и гранулы, могут быть получены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия и оболочки, известные в данной области техники.

[00183] Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активным соединениям жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области техники, такие как вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как, например, этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла, в частности, хлопковое масло, арахисовое масло, масло зародышей кукурузы, оливковое масло, касторовое масло, кунжутное масло, глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры сорбитана с жирными кислотами или смеси этих веществ и т. п. Помимо таких инертных разбавителей, композиция может также содержать дополнительные агенты, такие как смачивающие, эмульгирующие, суспендирующие, подслащивающие, вкусовые или ароматизирующие агенты.

[00184] Материалы, композиции и компоненты, описанные в настоящем документе, можно применять для описанных способов и композиций, или можно применять в сочетании с, или можно применять для их получения, или они являются продуктами описанных способов и композиций. Следует понимать, что, когда описаны комбинации, подмножества, взаимодействия, группы и *т.д.* этих материалов, то, хотя могут быть явно не приведены конкретные ссылки на каждую из этих различных индивидуальных и коллективных комбинаций и вариаций, каждая из них специально предусмотрена и описана в настоящем документе. Например, если раскрыт и обсуждается способ, и обсуждается ряд модификаций, которые могут быть сделаны относительно ряда молекул, вовлеченных в способ, то отдельно рассматриваются каждая комбинация и перестановка способа и возможные модификации, если специально не указано обратное. Аналогичным образом, любая их подгруппа или комбинация также специально предусмотрена и описана. Данная концепция применима ко всем аспектам настоящего изобретения, включая, но не ограничиваясь ими, стадии в способах с использованием описанных композиций. Таким образом, если существует множество дополнительных стадий, которые могут быть выполнены, следует понимать, что каждая из этих дополнительных стадий может быть выполнена с любыми конкретными стадиями способа или комбинацией стадией описанных способов, и что каждая такая комбинация или

подмножество комбинаций специально предусмотрена и должна считаться описанной в настоящем документе.

[00185] Некоторые соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в конкретных геометрических или стереоизомерных формах. Настоящее изобретение предусматривает, что все такие соединения, включая *цис*- и *транс*-изомеры, *R*- и *S*-энантиомеры, диастереомеры, (D)-изомеры, (L)-изомеры, их рацемические смеси и другие их смеси входят в объем настоящего изобретения. Дополнительные асимметричные атомы углерода могут присутствовать в заместителе, таком как алкильная группа. Все такие изомеры, а также их смеси предназначены для включения в настоящее изобретение.

[00186] Изомерные смеси с любым из различных изомерных соотношений могут быть использованы в соответствии с настоящим изобретением. Например, если в смесь входят только два изомера, в настоящем изобретении рассматриваются смеси, содержащие соотношения изомеров 50:50, 60:40, 70:30, 80:20, 90:10, 95:5, 96:4, 97:3, 98:2, 99:1 или 100:0. Специалистам в данной области техники будет понятно, что аналогичные соотношения предусмотрены для более сложных изомерных смесей.

[00187] Если, например, необходим определенный энантиомер соединения согласно настоящему изобретению, он может быть получен асимметричным синтезом или за счет применения хирального вспомогательного вещества, где полученную диастереомерную смесь разделяют и вспомогательную группу отщепляют с получением чистых желаемых энантиомеров. В альтернативном варианте, когда молекула содержит основную функциональную группу, такую как амино, или кислотную функциональную группу, такую как карбоксил, диастереомерные соли образуются с соответствующей оптически активной кислотой или основанием, с последующим разделением диастереомеров, образованных таким образом, при помощи фракционной кристаллизации или хроматографическими способами, хорошо известными в данной области техники, и последующим выделением чистых энантиомеров.

ПРИМЕРЫ

[00188] Был разработан, синтезирован и испытан ряд аналогов. Примеры таких соединений приведены ниже.

Аббревиатуры

[00189] Ниже приведены некоторые сокращения.

Метанол:	MeOH
Дихлорметан	ДХМ
Петролейный эфир:	PE
Этилацетат:	EtOAc
Ацетонитрил:	ACN
Тetraгидрофуран	ТГФ
Триэтиламин	TEA
4-диметиламинопиридин:	DMAP
Тетраakis(трифенилфосфин)палладий:	Pd(PPh ₃) ₄
1,2-дихлорэтан:	DCE
<i>N,N</i> -диизопропилэтиламин:	DIPEA
<i>N,N</i> -диметилформамид:	DMFA
Дициклогексил(2',4',6'-триизопропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфин:	X-Phos
О-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)- <i>N,N,N',N'</i> -тетраметилуроний	
Гексафторфосфат:	HATU
Трис(дибензилиденацетон)дипалладий:	Pd ₂ (dba) ₃
[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II)	Pd(dppf)Cl ₂
Комнатная температура	КТ
Часы:	ч

Репрезентативные методы преп. ВЭЖХ: (скорость потока и градиент могут меняться)

[00190] Иллюстративные методы преп. ВЭЖХ представлены ниже.

Метод А: NH₄HCO₃:

(Колонка: XBrige Prep C18 5 мкм OBD 19*150 мм, PN 186002979; подвижная фаза: CH₃CN в воде (0,1% NH₄HCO₃) от 20% до 60%, расход: 15 мл/мин).

Метод В: муравьиная кислота

(Колонка: XBridge Prep C18 5 мкм OBD 19*150 мм, PN 186002979; подвижная фаза: CH₃CN в воде (0,1% муравьиная кислота) от 15% до 40%, расход: 15 мл/мин)

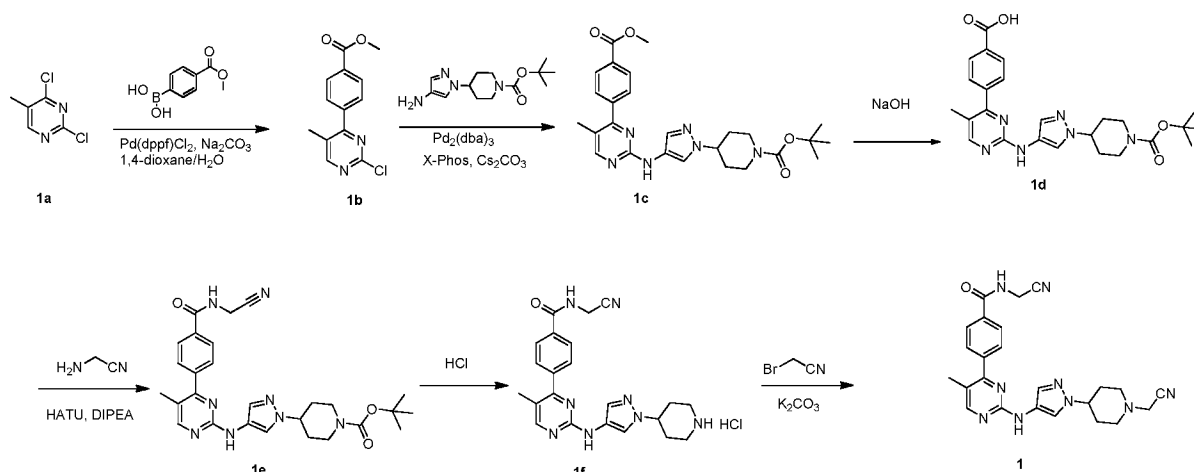
Репрезентативные методы аналитической ВЭЖХ

[00191] *Метод 1:* Анализ проводили на приборе ВЭЖХ-6120МС серии Agilent 1260. Эквивалент длинного градиента УВЭЖХ от 5% до 95% ацетонитрила (содержащего 0,02% NH₄OAc) в воде в течение 6,5 минут со скоростью потока 1,5 мл/мин. Колонку XBridge C18 (5 мкм, 4,6*50 мм; PN 186003113) использовали при температуре 40 °С.

[00192] *Метод 2:* Анализ проводили на приборе ВЭЖХ-6120МС серии Agilent 1200. Эквивалент длинного градиента УВЭЖХ от 5% до 95% ацетонитрила (содержащего 0,1% трифторуксусной кислоты) в воде в течение 6,5 минут со скоростью потока 1,5 мл/мин. Колонку XBridge C18 (5мкм, 4,6*50 мм; PN 186003113) использовали при температуре 40 °С.

[00193] *Метод 3:* Анализ проводили на приборе ВЭЖХ-6120МС серии Agilent 1260. Эквивалент длинного градиента УВЭЖХ от 5% до 95% ацетонитрила (содержащий 0,02% NH₄OAc) в воде в течение 6,5 минут со скоростью потока 2 мл/мин. Колонку Diamonsil Plus C18 (5 мкм, 4,6*30 мм, кат. № 99436) использовали при температуре 40 °С.

Пример 1:



Стадия 1. Метил-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)бензоат (1b)

[00194] К смеси 2,4-дихлор-5-метилпиримидина (12,86 г, 78,9 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) и H₂O (20 мл) последовательно добавляли (4-(метоксикарбонил)фенил)бороновую кислоту (14,2 г, 78,9 ммоль), Na₂CO₃ (6,73 г, 157,8 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (4,04 г, 5,52 ммоль). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 7 часов в атмосфере N₂. После охлаждения смесь концентрировали для удаления летучих веществ и экстрагировали EtOAc (100 мл). Органический слой промывали водой (100 мл), разделяли и затем концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование: PE: EtOAc = 1:1) с получением указанного в заголовке продукта в виде белого твердого вещества (4,8 г, выход 23%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,54 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,69 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

Стадия 2. трет-бутил-4-(4-((4-(метоксикарбонил)фенил)-5-метилпиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (1c)

[00195] Соединение **1b** (2,96 г, 11,28 ммоль), трет-бутил-4-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (3,0 г, 11,28 ммоль), Cs₂CO₃ (7,3 г, 22,56 ммоль), X-Phos (1,08 г, 2,26 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (1,03 г, 1,13 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (100 мл) и полученную смесь перемешивали при 110 °С в течение 7 часов в атмосфере N₂. После охлаждения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование: PE: EtOAc = 1:1) с получением указанного в заголовке продукта в виде желтого твердого вещества (5,5 г, выход 99%). ЖХ-МС (способ 1): t_R = 1,85 мин, м/з (M+H)⁺ = 492,8.

Стадия 3. 4-(2-((1-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензойная кислота (1d)

[00196] К раствору соединения **1c** (1,0 г, 2,03 ммоль), MeOH (10 мл) и H₂O (2 мл) добавляли NaOH (406 мг, 10,15 ммоль) одной порцией. Смесь перемешивали при 40 °С в течение 7 ч. Смесь доводили до pH = 6~7 10% водн. раствором HCl. Смесь экстрагировали смесью ДХМ и MeOH (55 мл, об./об. = 10/1). Органический слой отделяли и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке продукта в виде желтого твердого вещества (980 мг, 100% выход). ЖХ-МС (способ 1): t_R = 1,25 мин, м/з (M+H)⁺ = 478,8.

Стадия 4. трет-бутил-4-(4-((4-(4-(цианометил)карбамоил)фенил)-5-метилпиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (1e)

[00197] Соединение **1d** (272 мг, 0,57 ммоль), 2-аминоацетонитрил (33 мг, 0,57 ммоль), НАТУ (258 мг, 0,68 ммоль) и DIPEA (220 мг, 1,71 ммоль) растворяли в 5 мл ДМФА и полученную смесь перемешивали при КТ в течение 3 часов. Смесь концентрировали досуха и остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (Способ А) с получением указанного в заголовке продукта в виде желтого твердого вещества (225 мг, выход 77%). ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,62$ мин, m/z (M+H)⁺ = 517,3; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,31 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,77 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,41 (d, $J = 5,6$ Гц, 2H), 4,32 - 4,26 (m, 1H), 4,17 - 4,13 (m, 2H), 2,98 - 2,91 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,14 - 2,12 (m, 2H), 1,90 - 1,86 (m, 2H), 1,47 (s, 9H). Стадия

5. N-(цианометил)-4-(5-метил-2-((1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамида гидрохлорид (1f)

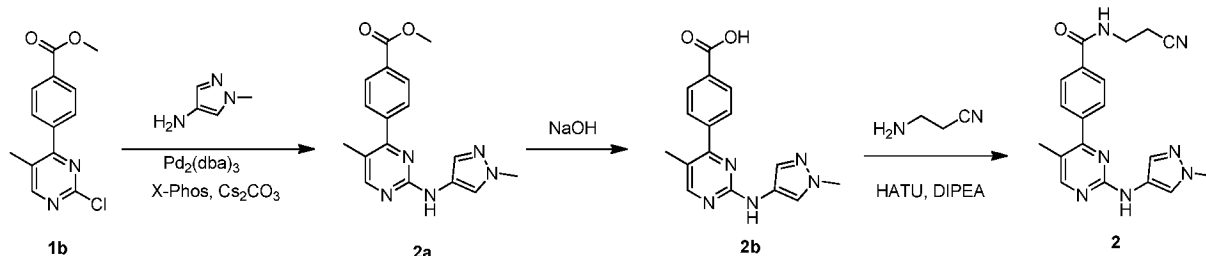
[00198] К смеси соединения **1e** (200 мг, 0,39 ммоль) и EtOAc (6 мл) по каплям добавляли раствор HCl(г) в EtOAc (2 N, 2 мл) при 0 °C. Смесь перемешивали в течение 3 часов при этой температуре. Смесь фильтровали и фильтрационный осадок сушили с получением указанного в заголовке продукта в виде желтого твердого вещества (100 мг, выход 63%). ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 1,08$ мин, m/z (M+H)⁺ = 416,8.

Стадия 6. N-(цианометил)-4-(2-((1-(1-(1-(цианометил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид (1)

[00199] Соединение **1f** (100 мг, 0,24 ммоль), 2-бромацетонитрил (29 мг 0,24 ммоль) и K₂CO₃ (133 мг 0,96 ммоль) растворяли в ДМФА (3 мл). Полученную смесь перемешивали при 30 °C в течение ночи. Смесь разбавляли EtOAc (30 мл) и промывали водой (30 мл). Органический слой отделяли и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование: ДХМ MeOH = 20:1) с получением указанного в заголовке продукта в виде желтого твердого вещества (50 мг, выход 46%). ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,03$ мин, m/z (M+H)⁺ = 456,2; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,38 (s, 1H), 9,32 (t, $J = 5,2$ Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,54 (s, 1H), 4,35 (d, $J = 5,6$ Гц, 2H), 4,09 - 4,13 (m, 1H), 3,76 (s, 2H), 2,87 (d, $J =$

10,8 Гц, 2H), 2,34 (t, $J = 9,6$ Гц, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,02 - 1,90 (m, 4H).

Пример 2:



Стадия 1. Метил-4-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензоат (2a)

[00200] Соединение **2a** (2,8 г) синтезировали с выходом 74% с помощью способа получения, аналогичного второй стадии Примера 1, используя соединение **1b** (3,1 г, 11,8 ммоль) и 1-метил-1H-пиразол-4-амин (1,14 г, 11,8 ммоль) в качестве исходных веществ. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,31 (s, 1H), 8,15 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,03 - 7,18 (шир. s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

Стадия 2. 4-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензойная кислота (2b)

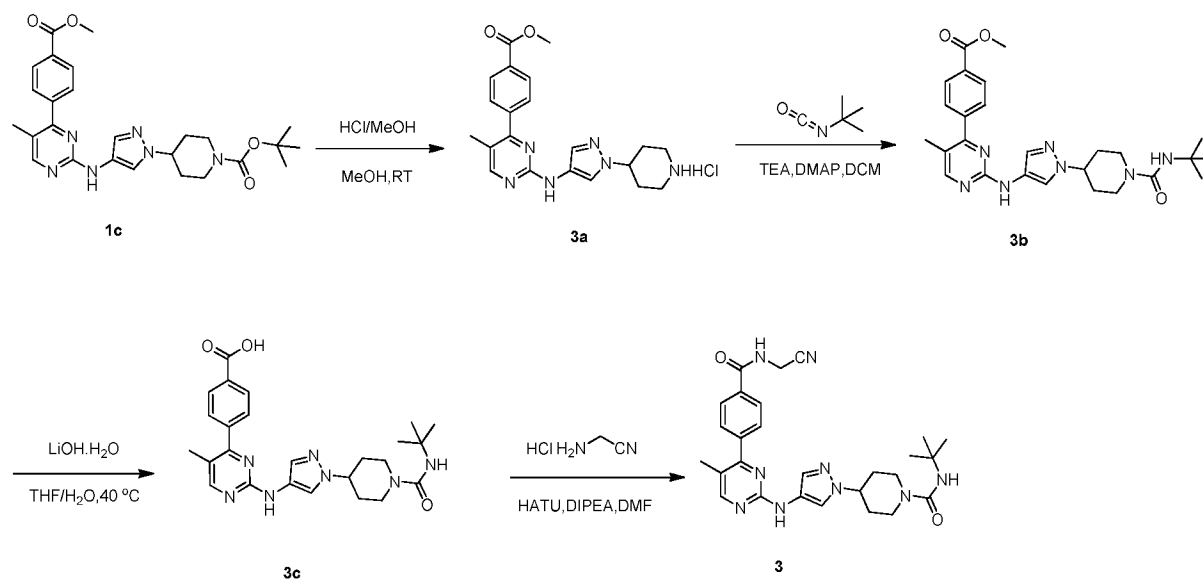
[00201] Соединение **2b** (2,67 г) синтезировали с выходом 100% с помощью способа получения, аналогичного третьей стадии Примера 1, используя соединение **2a** (2,8 г, 8,72 ммоль) в качестве исходного вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,39 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,47 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

Стадия 3. N-(2-цианоэтил)-4-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (2)

[00202] Соединение **2** (36 мг) синтезировали с выходом 43% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, с использованием соединения **2b** (70 мг, 0,23 ммоль) и 3-аминопропаннитрила (16,1 мг, 0,23 ммоль) в качестве исходных

веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 2,82$ мин, $m/z (M+H)^+ = 362,0$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,39 (s, 1H), 8,95 (t, $J = 5,6$ Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,47 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,53 (q, $J = 6,4$ Гц, 2H), 2,80 (t, $J = 6,8$ Гц, 2H), 2,19 (s, 3H).

Пример 3:



Стадия 1. Метил-4-(5-метил-2-((1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензоата гидрохлорид (3a)

[00203] К раствору соединения **1c** (1,0 г, 2,0 ммоль) и MeOH (10 мл) добавляли раствор HCl(г) в MeOH (2 N, 15 мл) при КТ. Смесь перемешивали при КТ в течение 3 часов и затем концентрировали досуха с получением неочищенного указанного в заголовке продукта (1,1 г, выход 100%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,09$ мин, $m/z (M+H)^+ = 393,0$.

Стадия 2. Метил-4-(2-(1-(1-(*tert*-бутилкарбамоил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензоат (3b)

[00204] К хорошо перемешиваемой смеси соединения **3a** (300 мг, 0,77 ммоль), ДМАП (18,7 мг, 0,15 ммоль), TEA (232 мг, 2,28 ммоль) и ДХМ (15 мл) по каплям добавляли 2-изоцианато-2-метилпропан (91 мг, 0,92 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 2

часов с последующим добавлением ДХМ (30 мл) и воды (30 мл). Органический слой отделяли и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (градиентный элюент: 5% -95% ацетонитрила в воде) с получением указанного в заголовке продукта (239 мг, выход 64%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,72$ мин, $m/z (M+H)^+ = 491,8$.

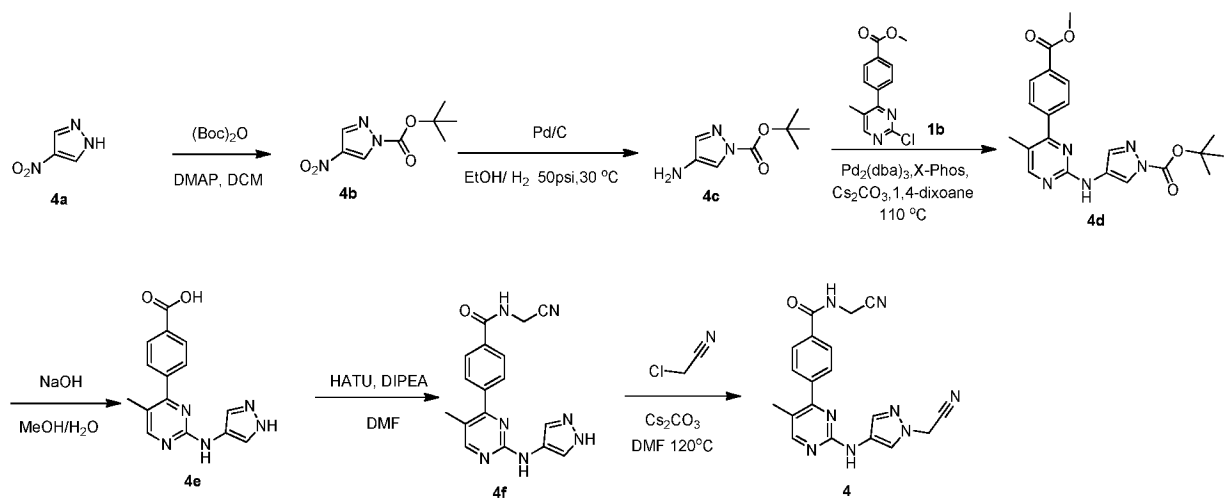
Стадия 3. 4-(2-((1-(1-(*трет*-бутилкарбамоил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензойная кислота (3с)

[00205] К раствору соединения **3b** (170 мг, 0,35 ммоль), ТГФ (4 мл) и H₂O (0,7 мл) добавляли твердый LiOH·H₂O (72,6 мг, 1,73 ммоль) одной порцией. Смесь перемешивали при 40 °C в течение 5 часов и затем доводили до pH 6~7 с помощью 10% водн. раствора HCl. Смесь экстрагировали раствором ДХМ и MeOH (55 мл, об./об. = 10/1). Органический слой отделяли и затем концентрировали досуха *в вакууме* с получением указанного в заголовке продукта (140 мг, выход 85%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 2,73$ мин, $m/z (M+H)^+ = 478,2$.

Стадия 4. N-(трет-бутил)-4-(4-((4-(4-((цианометил)карбамоил)фенил)-5-метилпиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксамид (3)

[00206] Соединение **3** (30 мг) синтезировали с выходом 21% с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, используя соединение **3с** (130 мг, 0,27 ммоль) и 2-аминоацетонитрила гидрохлорид (25 мг, 0,27 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,42$ мин, $m/z (M+H)^+ = 516,2$; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,41 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 6,8 Гц, 2H), 7,54 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,36 (d, *J* = 3,2 Гц, 2H), 4,24 - 4,22 (m, 1H), 4,02 (d, *J* = 13,6 Гц, 2H), 2,75 (t, *J* = 12,4 Гц, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,91 (d, *J* = 11,2 Гц, 2H), 1,76 - 1,70 (m, 2H), 1,25 (s, 9H).

Пример 4:



Стадия 1. *tert*-бутил-4-нитро-1H-пиразол-1-карбоксилат (4b)

[00207] К раствору соединения **4a** (10,0 г, 88,44 ммоль), ди-*tert*-бутилдикарбоната (19,3 г, 88,50 ммоль) и ДХМ (100 мл) добавляли ДМАП (23,14 г, 106,1 ммоль) одной порцией. Смесь перемешивали при 30 °С в течение 2 ч в атмосфере N₂. Смесь разбавляли водой (300 мл) и затем экстрагировали EtOAc (300 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (300 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке продукта (18 г, выход 96%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (Способ 1): t_R = 1,60 мин, м/з (M+H)⁺ = 214,1; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,29 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 150 (s, 9H).

Стадия 2. *tert*-бутил-4-амино-1H-пиразол-1-карбоксилат (4c)

[00208] К хорошо перемешиваемому раствору соединения **4b** (18,0 г, 84,5 ммоль) и EtOH (200 мл) одной порцией добавляли Pd/C (2 г, 10% палладия на угле, смоченный водой, 55%). Смесь гидрировали при 30 °С в атмосфере H₂ (50 фунтов на квадратный дюйм, ~344,7 кПа) в течение 18 часов. Смесь фильтровали через целит®. Фильтрат концентрировали досуха с получением указанного в заголовке продукта (15 г, выход 97%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (Способ 1): t_R = 1,18 мин, м/з (M+H-56)⁺ = 128,0; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,34 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,40 (шир. s, 2H), 1,53 (s, 9H).

Стадия 3. Метил-4-(2-((1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензоат (4d)

[00209] Соединение **4c** (3,49 г, 19,08 ммоль), **1b** (5,0 г, 19,08 ммоль), Cs₂CO₃ (12,36 г, 38,16 ммоль), X-Phos (1,82 г, 3,82 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (1,75 г, 1,91 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (100 мл). Полученную смесь перемешивали при 110 °С в течение 3 часов в атмосфере N₂. После охлаждения до КТ смесь фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование: ДХМ:MeOH = 10:1) с получением указанного в заголовке продукта (3,5 г, выход 59%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (Способ 1): t_R = 1,45 мин, м/з (M+H-100)⁺ = 310,0; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,85 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,86 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,82 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,55 (s, 9H).

Стадия 4. 4-(2-((1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензойная кислота (4e)

[00210] К раствору **4d** (3,5 г, 11,33 ммоль), MeOH (120 мл) и H₂O (24 мл) добавляли твердый NaOH (2,27 г, 56,75 ммоль) одной порцией. Смесь перемешивали при 40 °С в течение 18 часов и затем доводили до pH 6~7 с помощью 10% водн. раствора HCl. Реакционный раствор экстрагировали смесью ДХМ и MeOH (110 мл, об./об.=10:1). Органический слой отделяли и затем концентрировали досуха с получением указанного в заголовке продукта (3,1 г, выход 93%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (способ 1): t_R = 0,92 мин, м/з (M+H)⁺ = 296,0.

Стадия 5. 4-(2-(((1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-N-(цианометил)бензамид (4f)

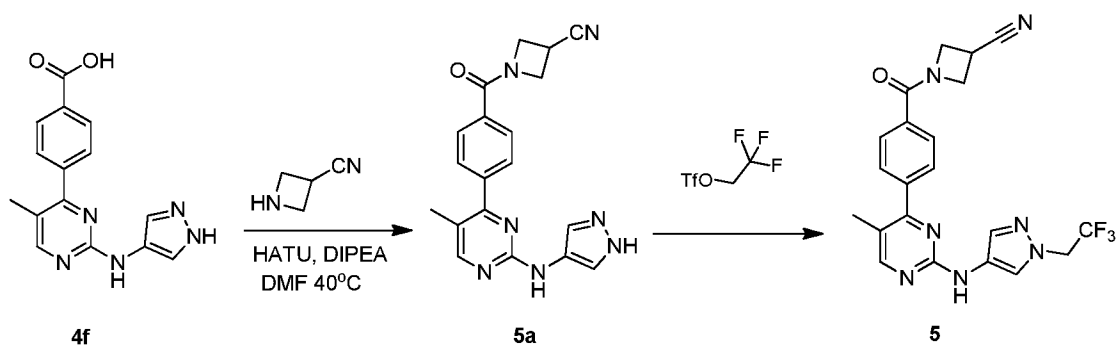
[00211] Соединение **4e** (3,1 г, 10,51 ммоль), 2-аминоацетонитрил (972 мг, 10,51 ммоль), NATU (4,2 г, 11,04 ммоль) и DIPEA (5,4 г, 42,04 ммоль) растворяли в ДМФА (50 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. Смесь разбавляли водой (100 мл) и затем экстрагировали EtOAc (200 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле

(элюирование: ДХМ МеОН = 10:1) сполучением указанного в заголовке продукта (2,26 г, выход 65%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 1,13$ мин, м/з $(M+H)^+ = 334,0$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,39 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 9,32 (шир. s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,79 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,75 (шир. s, 1H), 4,35 (d, $J = 5,2$ Гц, 2H), 2,19 (s, 3H).

Стадия 6. N-(цианометил)-4-(2-((1-(цианометил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид (4)

[00212] К раствору соединения **4f** (100 мг, 0,3 ммоль), 2-хлорацетонитрила (46 мг, 0,6 ммоль) и ДМФА (2 мл) добавляли Cs_2CO_3 (292 мг, 0,9 ммоль) одной порцией. Смесь перемешивали при 120 °С в течение 4 часов при микроволновом облучении. После охлаждения до КТ смесь разбавляли водой (10 мл) и затем экстрагировали EtOAc (20 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование: ДХМ МеОН = 10:1) с получением указанного в заголовке продукта (9,9 мг, выход 9%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,20$ мин, м/з $(M+H)^+ = 373,1$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,60 (s, 1H), 9,36 (t, $J = 5,6$ Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,04 - 8,00 (m, 3H), 7,82 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,64 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,36 (d, $J = 5,2$ Гц, 2H), 2,21 (s, 3H).

Пример 5:



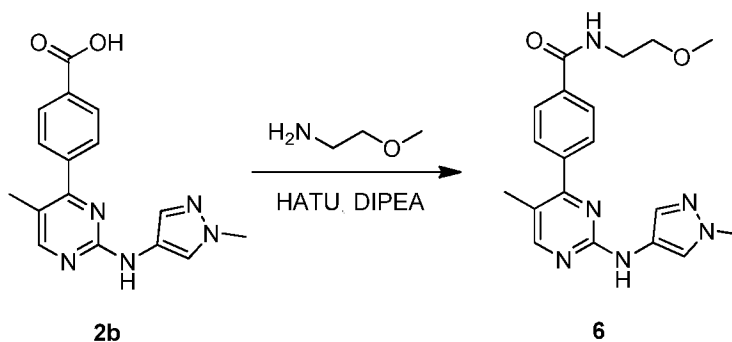
Стадия 1. 1-(4-(2-((1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиридин-4-ил)бензоил)азетидин-3-карбонитрил (5a)

[00213] Соединение **5a** (648 мг) синтезировали с выходом 77% с помощью способа получения, аналогичного пятой стадии Примера **4**, используя соединение **4f** (696 мг, 2,36 ммоль) и азетидин-3-карбонитрил (420 мг, 3,54 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 1,12$ мин, $m/z (M+H)^+ = 360,0$.

Стадия 2. 1-(4-(5-метил-2-((1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиридин-4-ил)бензоил) азетидин-3-карбонитрил (5)

[00214] Соединение **5** (17,4 мг) синтезировали с выходом 9% с помощью способа получения, аналогичного последней стадии Примера **4**, используя соединение **5a** (150 мг, 0,42 ммоль) и 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфонат (194 мг, 0,84 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,43$ мин, $m/z (M+H)^+ = 442,0$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,56 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,77 (s, 4H), 7,65 (s, 1H), 5,12 - 5,05 (m, 2H), 4,63 - 4,57 (m, 2H), 4,41 - 4,35 (m, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,91 - 3,84 (m, 1H), 2,21 (s, 3H).

Пример 6:

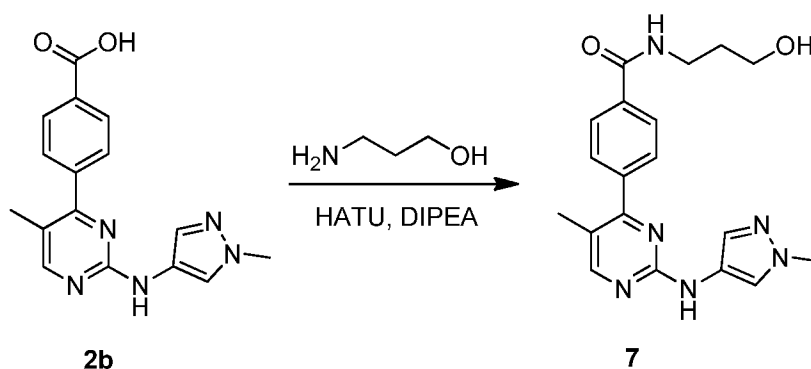


N-(2-метоксиэтил)-4-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиридин-4-ил)бензамид (6)

[00215] Соединение **2b** (65 мг, 0,21 ммоль), 2-метоксиэтанамин (19 мг, 0,25 ммоль), HATU (160 мг, 0,42 ммоль) и DIPEA (109 мг, 0,84 ммоль) растворяли в ДМФА (1 мл) и полученную смесь перемешивали при 30 °С в течение ночи. Смесь разбавляли водой (10

мл) и затем экстрагировали EtOAc (20 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (Способ А) с получением указанного в заголовке продукта в виде желтого твердого вещества (22,5 мг, выход 26%). ЖХ-МС (Способ 1): t_R = 4,04 мин, м/з (M+H)⁺ = 367,0; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,38 (s, 1H), 8,64 - 8,62 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,48 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,50 - 3,44 (m, 4H), 3,28 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

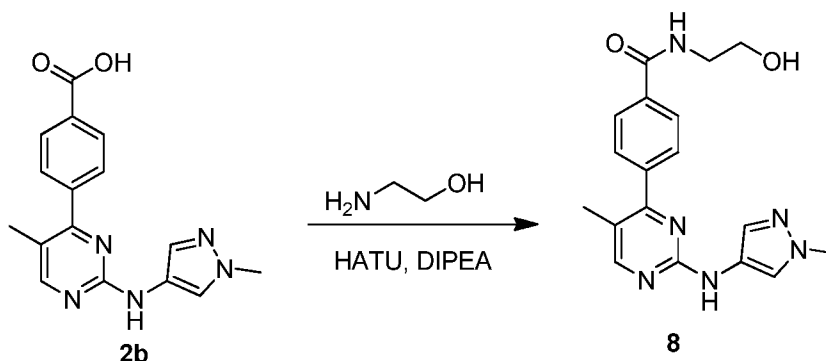
Пример 7:



N-(3-гидроксипропил)-4-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (7)

[00216] Соединение 7 (19,9 мг) синтезировали с выходом 29% по способу получения, аналогичному четвертой стадии Примера 1, используя соединение **2b** (65 мг, 0,21 ммоль) и 3-аминопропан-1-ол (19 мг, 0,25 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): t_R = 2,48 мин, м/з (M+H)⁺ = 367,0; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,37 (s, 1H), 8,56 - 8,53 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,48 (s, 1H), 4,49 - 4,47 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,51 - 3,46 (m, 2H), 3,37 - 3,32 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,74 - 1,67 (m, 2H).

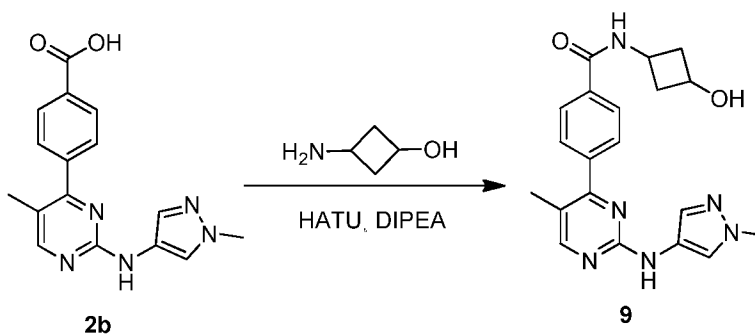
Пример 8:



N-(2-гидроксиэтил)-4-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (8)

[00217] Соединение **8** (20 мг) синтезировали с выходом 25% по способу получения, аналогичному четвертой стадии Примера **1**, с соединением **2b** (70 мг, 0,23 ммоль) и 2-аминоэтанолом (14 мг, 0,23 ммоль) в качестве исходных веществ. Смесь очищали с помощью преп. ВЭЖХ (Способ А). ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 2,89$ мин, m/z $(M+H)^+ = 353,0$; 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 9,37 (s, 1H), 8,55 - 8,51 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,8 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,48 (s, 1H), 4,73 (t, $J = 5,6$ Гц, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,56 - 3,51 (m, 2H), 3,38 - 3,34 (m, 2H), 2,19 (s, 3H).

Пример 9:

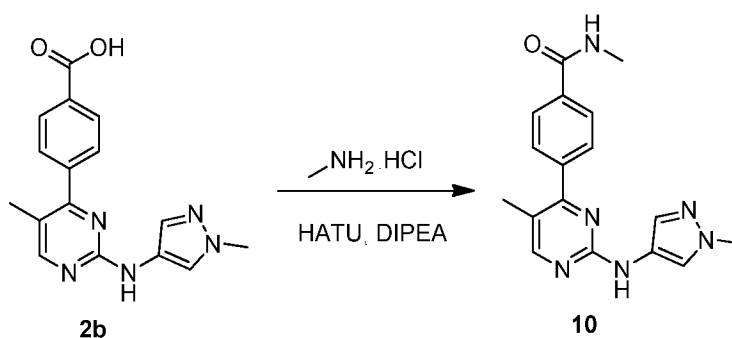


N-(3-гидроксициклобутил)-4-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (9)

[00218] Соединение **9** (43 мг) синтезировали с выходом 49% по способу получения, аналогичному четвертой стадии Примера **1**, с использованием соединения **2b** (70 мг, 0,23

ммоль) и 3-аминоциклобутанола (56 мг, 0,28 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 2,97$ мин, $m/z (M+H)^+ = 379,0$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): 9,40 (s, 1H), 8,68 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 6,8$ Гц, 2H), 7,84 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 6,8$ Гц, 2H), 7,49 (s, 1H), 4,48 - 4,31 (m, 1H), 3,96 - 3,84 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,59 - 2,54 (m, 1H), 2,33 - 2,27 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,17 - 2,14 (m, 1H), 1,97 - 1,90 (m, 1H).

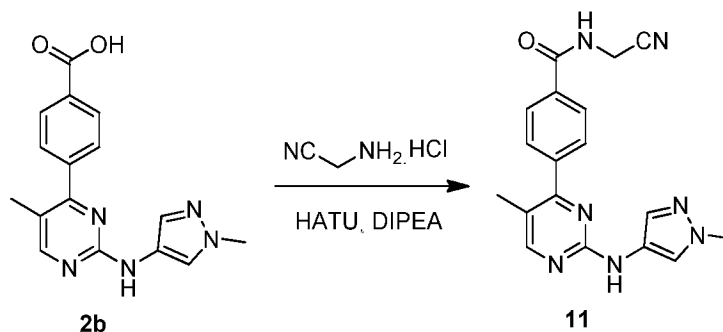
Пример 10:



N-метил-4-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (10)

[00219] Соединение **10** (51,5 мг) синтезировали с выходом 69% по способу получения, аналогичному четвертой стадии Примера **1**, используя соединение **2b** (70 мг, 0,23 ммоль) и гидрохлорид метиламина (16 мг, 0,23 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,08$ мин, $m/z (M+H)^+ = 323,0$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 8,30 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,48 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,19 (шир. s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,06 (d, $J = 6,0$ Гц, 3H), 2,23 (s, 3H).

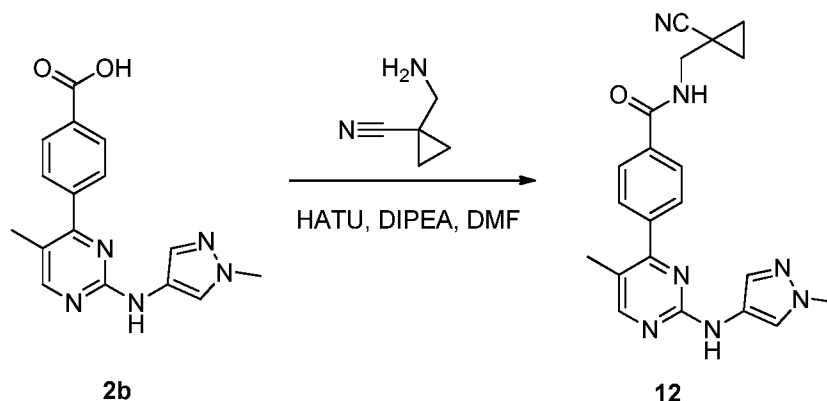
Пример 11:



N-(цианометил)-4-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (11)

[00220] Соединение **11** (40 мг) синтезировали с выходом 50% по способу получения, аналогичному четвертой стадии Примера **1**, с использованием соединения **2b** (70 мг, 0,23 ммоль) и 2-аминоацетонитрила гидрохлорида (21 мг, 0,23 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,01$ мин, $m/z (M+H)^+ = 348,1$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) 9,39 (s, 1H), 9,32 (t, $J = 5,6$ Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,48 (s, 1H), 4,35 (d, $J = 5,6$ Гц, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

Пример 12:

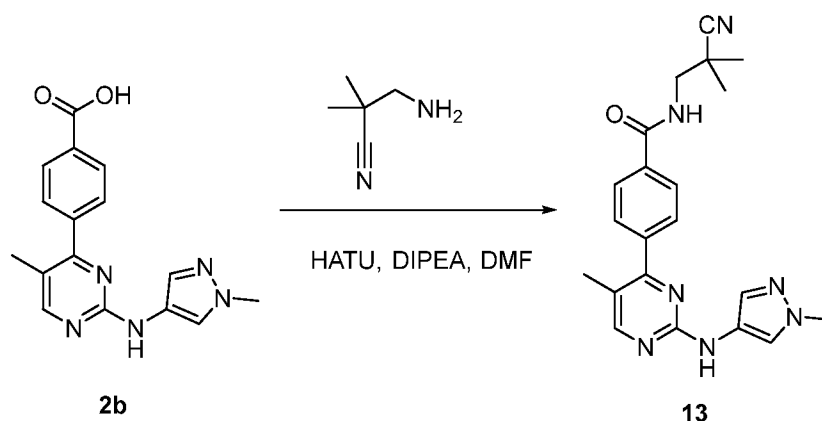


N-((1-цианоциклопропил)метил)-4-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (12)

[00221] Соединение **12** (45 мг) синтезировали с выходом 40% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, с использованием

соединения **2b** (90 мг, 0,29 ммоль) и 1-(аминометил)циклопропанкарбонитрила (56 мг, 0,58 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 2,97$ мин, m/z (M+H) $^+ = 388,2$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,31 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,47 (s, 1H), 6,86 (шир. s, 1H), 6,73 (t, $J = 6,4$ Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,61 (d, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,35 - 1,32 (m, 2H), 1,29 - 1,22 (m, 2H).

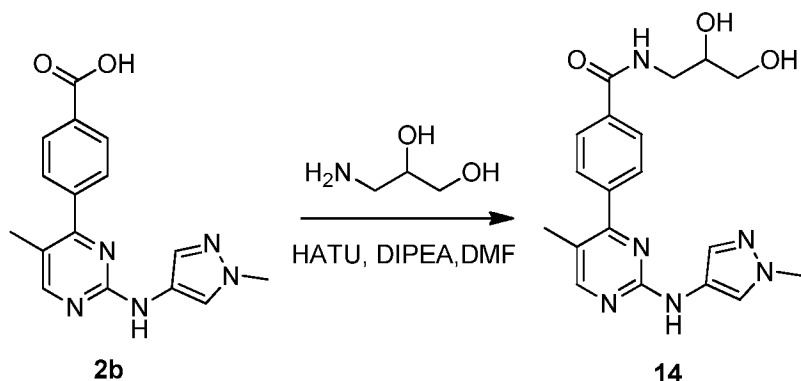
Пример 13:



N-(2-циано-2-метилпропил)-4-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (13)

[00222] Соединение **13** (52 мг) синтезировали с выходом 46% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, с использованием соединения **2b** (90 мг, 0,29 ммоль) и 3-амино-2,2-диметилпропаннитрила (57 мг, 0,58 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 2,74$ мин, m/z (M+H) $^+ = 390,2$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,31 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,46 (s, 1H), 6,94 (шир. s, 1H), 6,62 (t, $J = 6,0$ Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,66 (d, $J = 6,8$ Гц, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,45 (s, 6H).

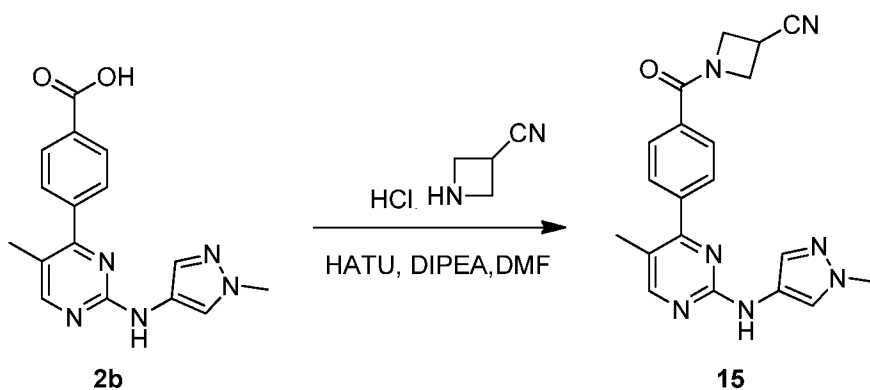
Пример 14:



N-(2,3-дигидроксипропил)-4-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (14)

[00223] Соединение **14** (30 мг) синтезировали с выходом 27% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, с использованием соединения **2b** (90 мг, 0,29 ммоль) и 3-аминопропан-1,2-диола (535 мг, 5,82 ммоль) в качестве исходных веществ. Смесь очищали с помощью преп. ВЭЖХ (Способ В). ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 2,49$ мин, $m/z (M+H)^+ = 383,0$; 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 9,39 (s, 1H), 8,50 (t, $J = 5,2$ Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,48 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,46 - 3,41 (m, 2H), 3,40 - 3,36 (m, 2H), 3,26 - 3,20 (m, 1H), 2,19 (s, 3H).

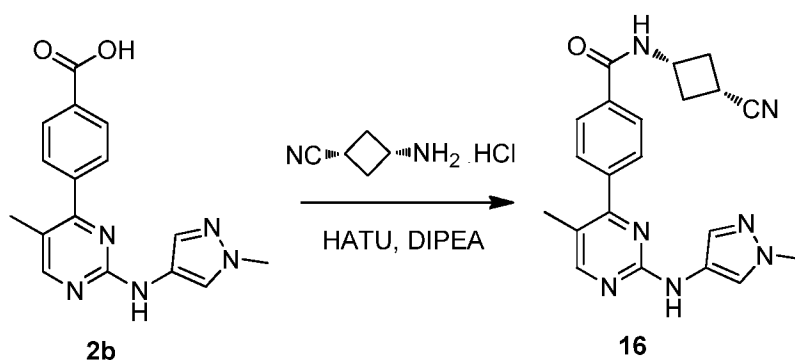
Пример 15:



1-(4-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензоил)азетидин-3-карбонитрил (15)

[00224] Соединение **15** (30 мг) синтезировали с выходом 36% с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя соединение **2b** (70 мг, 0,23 ммоль) и гидрохлорид азетидин-3-карбонитрила (27 мг, 0,23 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 2,78$ мин, $m/z (M+H)^+ = 374,1$; 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 9,38 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,79 - 7,74 (m, 4H), 7,48 (s, 1H), 4,65 - 4,55 (m, 2H), 4,38 - 4,22 (m, 2H), 3,89 - 3,86 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).

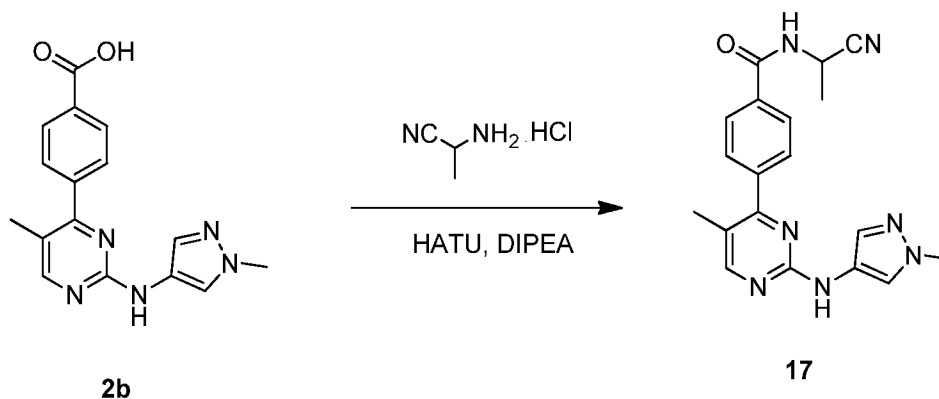
Пример 16:



N-((*цис*)-3-цианоциклобутил)-4-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (**16**)

[00225] Соединение **16** (20 мг) синтезировали с выходом 14% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, с использованием соединения **2b** (117 мг, 0,38 ммоль) и (*цис*)-3-аминоциклобутанкарбонитрила гидрохлорида в качестве исходных веществ (50 мг неочищенного, 0,38 ммоль). ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,19$ мин, $m/z (M+H)^+ = 388,2$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,38 (s, 1H), 8,88 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,48 (s, 1H), 4,55 - 4,44 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,15 - 3,06 (m, 1H), 2,72 - 2,65 (m, 2H), 2,49 - 2,41 (m, 2H), 2,19 (s, 3H).

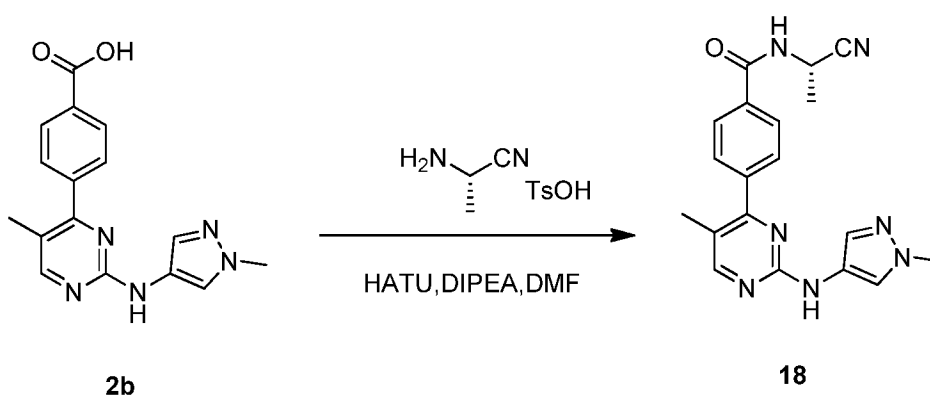
Пример 17:



N-(1-цианоэтил)-4-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (17)

[00226] Соединение **17** (180 мг) синтезировали с выходом 77% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, с использованием соединения **2b** (200 мг, 0,65 ммоль) и гидрохлорида 2-аминопропаннитрила (69 мг, 0,65 ммоль; CAS: 59981-03-2) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 2,69$ мин, $m/z (M+H)^+ = 362,0$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,31 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,68 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 5,22 - 5,15 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,70 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H).

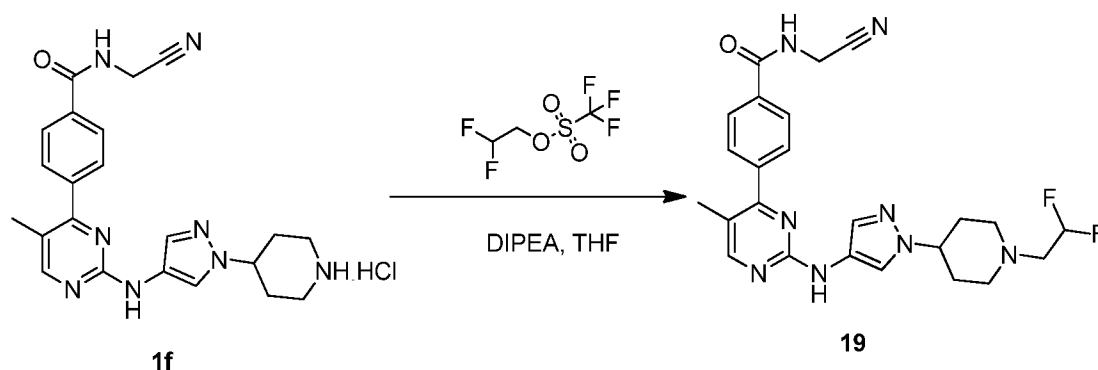
Пример 18:



(S)-N-(1-цианоэтил)-4-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (18)

[00227] Соединение **18** (40 мг) синтезировали с выходом 49% с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, с использованием соединения **2b** (70 мг, 0,23 ммоль) и (*S*)-2-аминопропаннитрил-4-метилбензолсульфоната (55 мг, 0,23 ммоль; CAS: 2119588-41-7) в качестве исходных веществ. Смесь очищали с помощью преп. ВЭЖХ (Способ А). ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 2,95$ мин, $m/z (M+H)^+ = 362,2$; 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 9,40 (s, 1H), 9,26 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,83 - 7,78 (m, 3H), 7,48 (s, 1H), 5,04 - 5,01 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,57 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H).

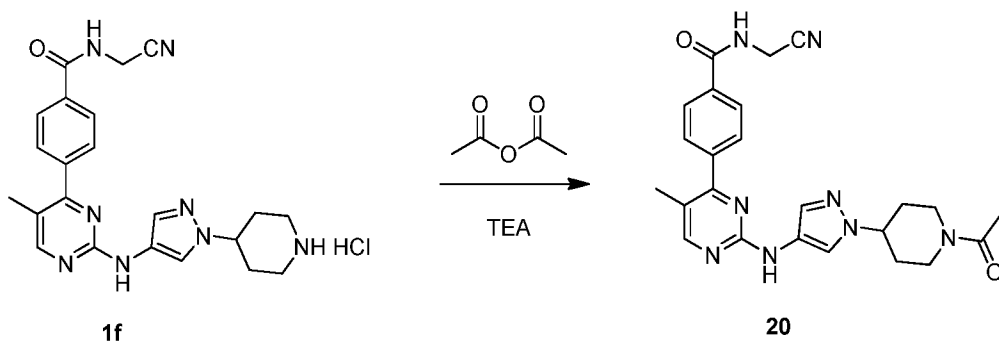
Пример 19:



N-(цианометил)-4-(2-((1-(1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпириимидин-4-ил)бензамид (19)

[00228] Соединение **1f** (50 мг, 0,11 ммоль), 2,2-дифторэтилтрифторметансульфонат (117,7 мг, 0,55 ммоль) и DIPEA (42 мг, 0,33 ммоль) растворяли в ТГФ (5 мл). Полученную смесь перемешивали при 40 °С в течение 4 часов и затем концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (Способ А) с получением указанного в заголовке продукта в виде желтого твердого вещества (12 мг, выход 23%). ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,29$ мин, $m/z (M+H)^+ = 481,2$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,31 (s, 1H), 7,92 - 7,88 (m, 3H), 7,72 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,50 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,76 (t, $J = 4,0$ Гц, 1H), 6,04 - 5,76 (m, 1H), 4,43 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 4,12 - 4,07 (m, 1H), 3,06 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 2,83 - 2,75 (m, 2H), 2,41 (t, $J = 8,0$ Гц, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,14 - 2,04 (m, 4H).

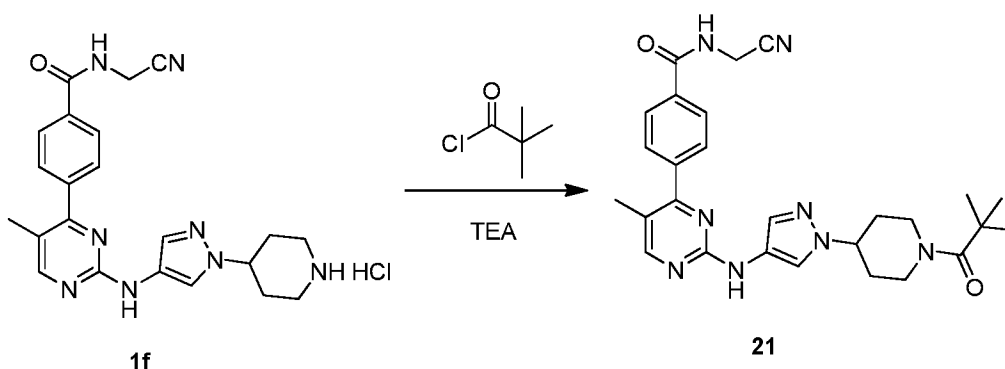
Пример 20:



4-(2-((1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиридин-4-ил)-N-(цианометил)бензамид (20)

[00229] К хорошо перемешиваемому раствору соединения **1f** (110 мг, 0,24 ммоль), TEA (131 мг, 1,30 ммоль) и ДХМ (5 мл) добавляли уксусный ангидрид (29,8 мг, 0,29 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при КТ в течение 2 часов и затем концентрировали досуха с получением остатка, который дополнительно очищали с помощью преп. ВЭЖХ (Способ А) с получением указанного в заголовке продукта в виде желтого твердого вещества (30 мг, выход 21%). ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 2,79$ мин, $m/z (M+H)^+ = 459,0$; 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 9,40 (s, 1H), 9,32 (t, $J = 5,2$ Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,55 (s, 1H), 4,45 -4,40 (m, 1H), 4,39 - 4,33 (m, 3H), 3,89 (d, $J = 13,6$ Гц, 1H), 3,18 (t, $J = 12,4$ Гц, 1H), 2,70 (d, $J = 12,4$ Гц, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,99-1,96 (m, 2H), 1,86-1,83 (m, 1H), 1,70-1,66 (m, 1H).

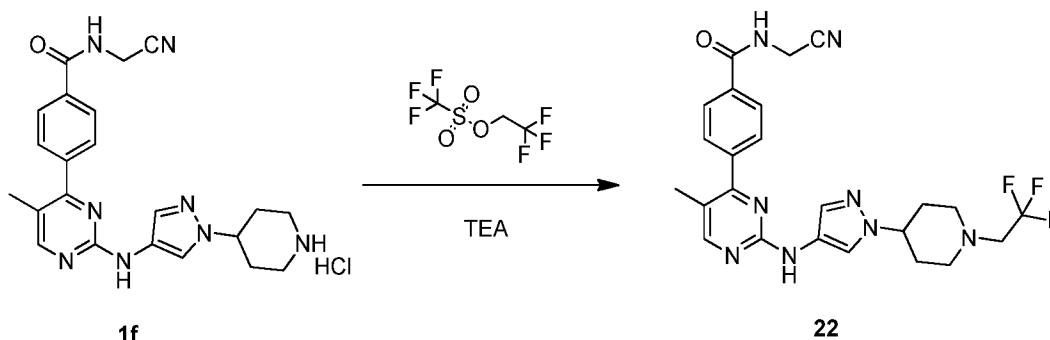
Пример 21:



N-(цианометил)-4-(5-метил-2-((1-(1-пivaloилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (21)

[00230] К хорошо перемешиваемому раствору соединения **1f** (180 мг, 0,43 ммоль), TEA (131 мг, 1,30 ммоль) и ДХМ (5 мл) добавляли пивалоилхлорид (62,6 мг, 0,52 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при КТ в течение 2 часов и затем концентрировали досуха с получением остатка, который очищали с помощью преп. ВЭЖХ (Способ А) с получением указанного в заголовке продукта в виде желтого твердого вещества (10 мг, выход 5%). ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,67$ мин, $m/z (M+H)^+ = 501,0$; 1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 8,36 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,83 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,63 (s, 1H), 4,56 (d, $J = 13,6$ Гц, 2H), 4,46 - 4,41 (m, 3H), 3,08 (t, $J = 12,8$ Гц, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,16 (d, $J = 11,2$ Гц, 2H), 1,97 - 1,90 (m, 2H), 1,34 (s, 9H).

Пример 22:

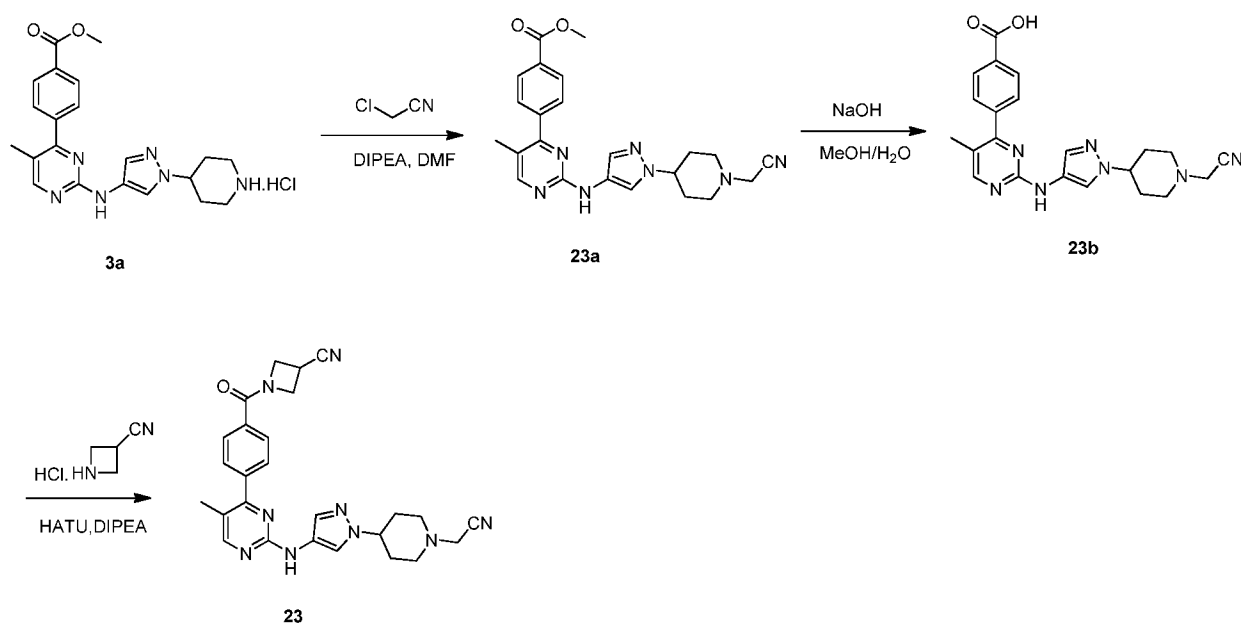


N-(цианометил)-4-(5-метил-2-((1-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (22)

[00231] Соединение **1f** (100 мг, 0,24 ммоль), 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфонат (56 мг, 0,24 ммоль) и TEA (97 мг, 0,96 ммоль) растворяли в ДМФА (3 мл) и полученную смесь перемешивали при 30 °С в течение ночи. Смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 2). Объединенные органические слои концентрировали досуха и затем очищали с помощью преп. ТСХ (ДХМ: MeOH = 10: 1) с получением указанного в заголовке соединения (10,3 мг, выход 9%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): $R_T = 3,07$ мин, $m/z (M+H)^+ = 499,0$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,31 (s, 1H),

7,91 - 7,89 (m, 3H), 7,72 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,51 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,65 (t, $J = 5,6$ Гц, 1H), 4,42 (d, $J = 5,6$ Гц, 2H), 4,10 - 4,09 (m, 1H), 3,11 - 3,00 (m, 4H), 2,60 - 2,53 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,11 - 2,05 (m, 4H).

Пример 23:



Стадия 1. Метил-4-(2-(1-(1-(цианометил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпириимидин-4-ил)бензоат (23a)

[00232] Соединение **3a** (200 мг, 0,47 ммоль), 2-хлорацетонитрил (39 мг, 0,52 ммоль) и DIPEA (182 мг, 1,41 ммоль) растворяли в ДМФА (2 мл). Полученную смесь перемешивали при 40 °С в течение ночи и затем концентрировали досуха с получением продукта (400 мг, неочищенное) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 1,61$ мин, m/z (M+H) + = 432,1.

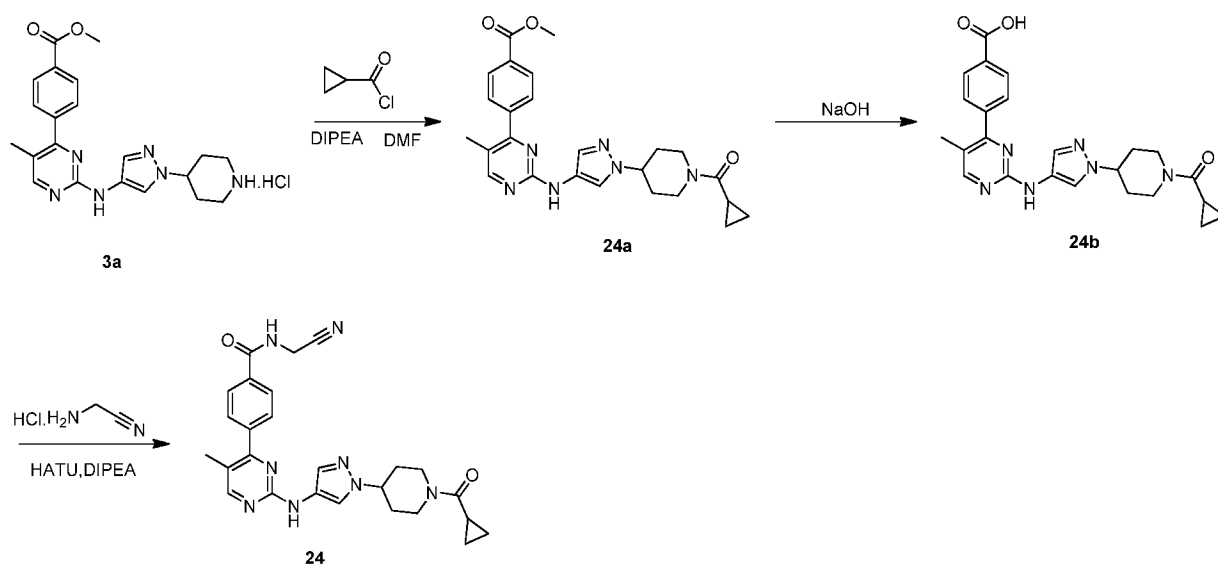
Стадия 2. 4-(2-((1-(1-(цианометил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпириимидин-4-ил)бензойная кислота (23b)

[00233] Соединение **23b** (387 мг неочищенного) синтезировали с использованием способа получения, аналогичного третьей стадии Примера 1. ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 1,12$ мин, m/z (M+H) + = 418,1.

Стадия 3. 1-(4-(2-((1-(1-(цианометил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензоил)азетидин-3-карбонитрил (23)

[00234] Соединение **23** (56 мг) синтезировали с общим выходом 25% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, с соединением **23b** и азетидин-3-карбонитрила гидрохлоридом в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,01$ мин, $m/z (M+H)^+ = 482,3$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,40 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,78 (s, 4H), 7,55 (s, 1H), 4,63 - 4,58 (m, 2H), 4,41 - 4,36 (m, 1H), 4,23 (s, 1H), 4,14 - 4,07 (m, 1H), 3,91 - 3,84 (m, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,88 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 2,37 - 2,32 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,03 - 1,87 (m, 4H).

Пример 24:



Стадия 1. Метил-4-(2-((1-(1-(циклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензоат (24a)

[00235] К смеси соединения **3a** (200 мг, 0,684 ммоль), DIPEA (265 мг, 2,050 ммоль) и ДМФА (2 мл) по каплям добавляли циклопропанкарбонилхлорид (86 мг, 0,823 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь концентрировали досуха, остаток разбавляли H_2O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 2). Объединенные органические слои концентрировали досуха с получением указанного

в заголовке неочищенного соединения (220 мг, выход 70%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,52$ мин, $m/z (M+H)^+ = 461,2$.

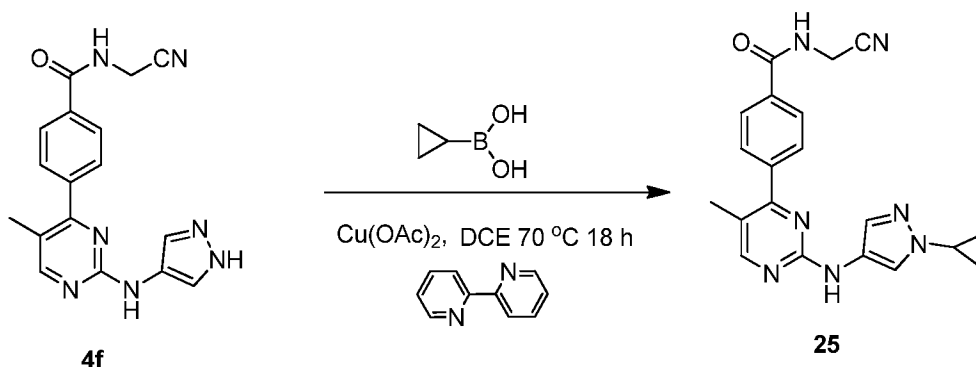
Стадия 2. 4-(2-((1-(1-(циклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензойная кислота (24b)

[00236] К смеси соединения **24a** (220 мг, 0,478 ммоль) и MeOH (2 мл) по каплям добавляли раствор NaOH (96 мг, 2,40 ммоль) в H₂O (2 мл). Смесь перемешивали при 40 °C в течение 2 часов. Смесь доводили до pH 6~7 10% водн. раствором HCl, экстрагировали смесью раствора ДХМ и MeOH (110 мл; об./об. =10:1). Органический слой отделяли, концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке неочищенного соединения (210 мг, 99%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,37$ мин, $m/z (M+H)^+ = 447,0$.

Стадия 3. N-(цианометил)-4-(2-((1-(1-(1-(циклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид (24)

[00237] Соединение **24** (14,6 мг) синтезировали с выходом 14% с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, используя соединение **24b** (100 мг, 0,23 ммоль) и гидрохлорид 2-аминоацетонитрила (31 мг, 0,33 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,22$ мин, $m/z (M+H)^+ = 485,2$. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,41 - 9,35 (m, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,57 (s, 1H), 4,39 - 4,37 (m, 5H), 3,26 - 3,24 (m, 1H), 2,76 - 2,74 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,06 - 1,85 (m, 3H), 1,83 - 1,71 (m, 2H), 0,75 - 0,71 (m, 4H).

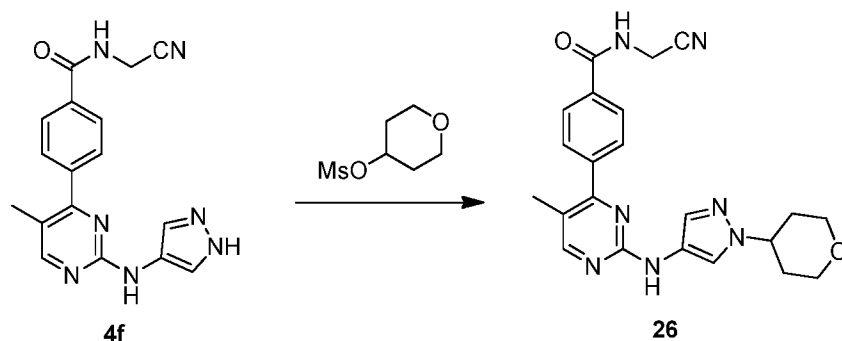
Пример 25:



N-(цианометил)-4-(2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид (25)

[00238] Соединение **4f** (100 мг, 0,3 ммоль), циклопропилбороновую кислоту (26 мг, 0,6 ммоль), Na₂CO₃ (64 мг, 0,6 ммоль) и ацетат меди (II) (55 мг, 0,3 ммоль) растворяли в 1,2-дихлорэтаноле (2 мл) с последующим добавлением 2,2'-дипиридина (47 мг, 0,3 ммоль). Смесь перемешивали при 70 °С в течение 1 ч в атмосфере N₂ и затем разбавляли водой (10 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (20 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха с получением остатка, который очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование: ДХМ: MeOH = 10:1) с получением указанного в заголовке продукта (19,9 мг, выход 18%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (Способ 1): t_R = 2,90 мин, m/z (M+H)⁺ = 374,0; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,42 (s, 1H), 9,35 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,01 - 7,99 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,47 (s, 1H), 4,36 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 3,67 - 3,63 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,00 - 0,89 (m, 4H).

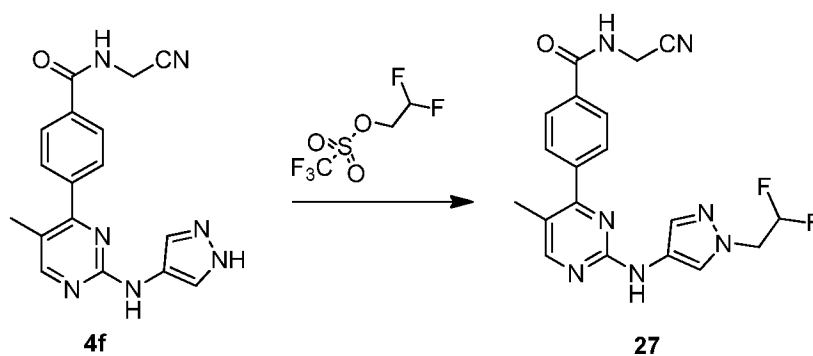
Пример 26:



N-(цианометил)-4-(5-метил-2-((1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (26)

[00239] Соединение **26** синтезировали (14,3 мг) с выходом 6% с помощью способа получения, аналогичного конечной стадии Примера **4**, используя соединение **4f** (200 мг, 0,6 ммоль) и тетрагидро-2H-пиран-4-ил метансульфонат (217 мг, 1,2 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,07$ мин, $m/z (M+H)^+ = 418,0$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,42 (s, 1H), 9,34 (шир. s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 6,4$ Гц, 2H), 7,54 (s, 1H), 4,37 - 4,34 (m, 3H), 3,95 (d, $J = 10,8$ Гц, 2H), 3,47 - 3,42 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,92 - 1,88 (m, 4H).

Пример 27:

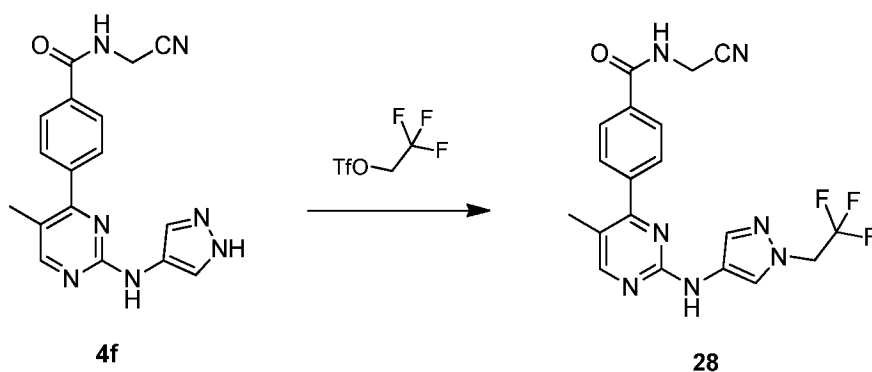


N-(цианометил)-4-(2-((1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид (27)

[00240] Соединение **27** (6 мг) синтезировали с выходом 14% с использованием способа получения, аналогичного конечной стадии Примера **4**, с использованием соединения **4f**

(48 мг, 0,14 ммоль) и 2,2-дифторэтилтрифторметансульфоната (23 мг, 0,11 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 3,27$ мин, $m/z (M+H)^+ = 398,1$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,52 (s, 1H), 9,37 (t, $J = 5,2$ Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,02 - 7,99 (m, 3H), 7,82 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,61 (s, 1H), 6,46 - 6,19 (m, 1H), 4,62 - 4,54 (m, 2H), 4,37 (d, $J = 5,6$ Гц, 2H), 2,22 (s, 3H).

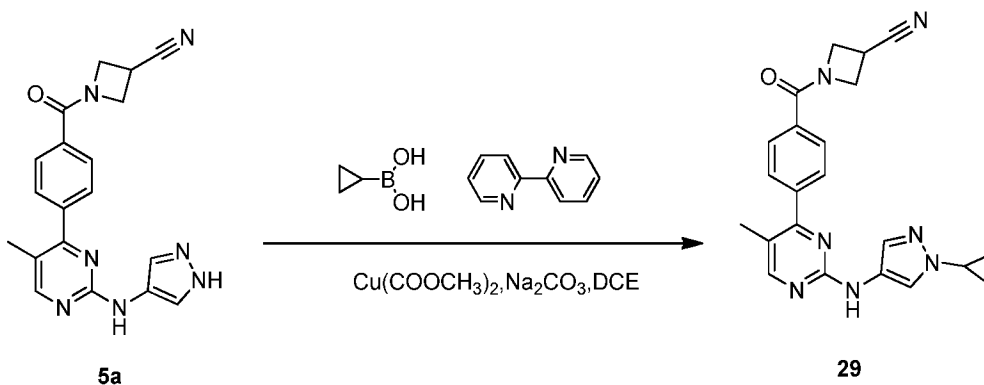
Пример 28:



N-(цианометил)-4-(5-метил-2-((1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (28)

[00241] Соединение **28** (14 мг) синтезировали с выходом 12% с использованием способа получения, аналогичного конечной стадии Примера **4**, с использованием соединения **4f** (100 мг, 0,28 ммоль) и 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфоната (131 мг, 0,56 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 4,20$ мин, $m/z (M+H)^+ = 416,0$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,54 (s, 1H), 9,34 (t, $J = 5,6$ Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,03 - 7,99 (m, 3H), 7,81 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,64 (s, 1H), 5,11 - 5,04 (m, 2H), 4,36 (d, $J = 5,6$ Гц, 2H), 2,21 (s, 3H).

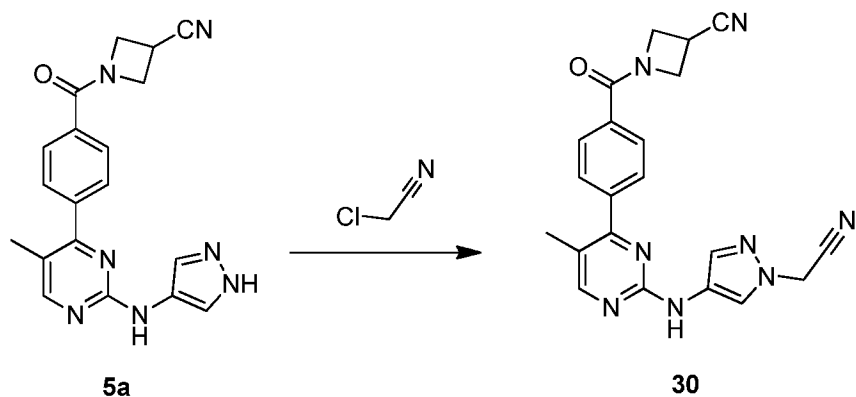
Пример 29:



1-(4-(2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензоил)азетидин-3-карбонитрил (29)

[00242] К смеси соединения **5a** (150 мг, 0,418 ммоль) и ДХЭ (3 мл) последовательно добавляли **циклопропилбороновую** кислоту (71,8 мг, 0,836 ммоль), 2,2'-бипиридин (65,3 мг, 0,418 ммоль), ацетат меди (75,9 мг, 0,418 ммоль) и карбонат натрия (88,6 мг, 0,836 ммоль). Смесь перемешивали при 70 °С в течение 3 часов и затем концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование: ДХМ: МеОН = 60:1) и дополнительно очищали с помощью преп. ВЭЖХ (Способ А) с получением указанного в заголовке продукта в виде желтого твердого вещества (89 мг, выход 53,6%). ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 2,58$ мин, m/z (M+H)⁺ = 400,2; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,45 (s, 1H), δ 8,42 (s, 1H), δ 7,94 (s, 1H), δ 7,81 (s, 4H), δ 7,52 (s, 1H), 4,65 - 4,62 (m, 2H), 4,42 - 4,41 (m, 1H), 4,28 - 4,26 (m, 1H), 3,94 - 3,90 (m, 1H), 3,72 - 3,66 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,01 - 0,94 (m, 4H).

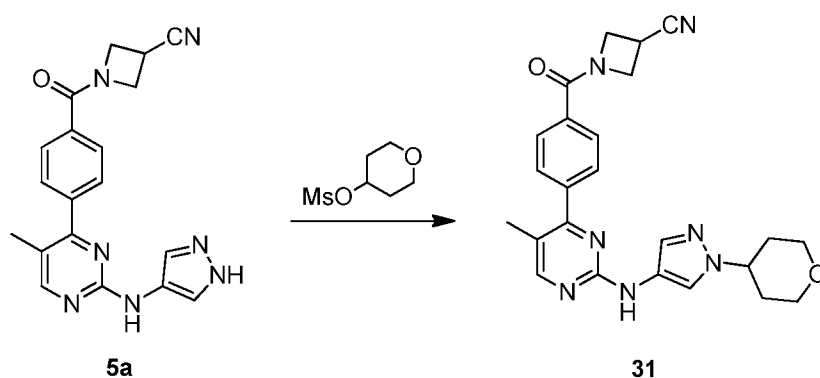
Пример 30:



1-(4-(2-((1-цианометил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензоил)азетидин-3-карбонитрил (30)

[00243] Соединение **30** (56 мг) синтезировали с выходом 38% с помощью способа получения, аналогичного конечной стадии Примера **4**, используя соединение **5a** (200 мг, 0,56 ммоль) и 2-хлорацетонитрил (28 мг, 0,37 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,06$ мин, $m/z (M+H)^+ = 399,0$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,58 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,77 (s, 4H), 7,65 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,61 - 4,58 (m, 2H), 4,40 - 4,36 (m, 1H), 4,24 - 4,20 (m, 1H), 3,91 - 3,86 (m, 1H), 2,21 (s, 3H).

Пример 31:

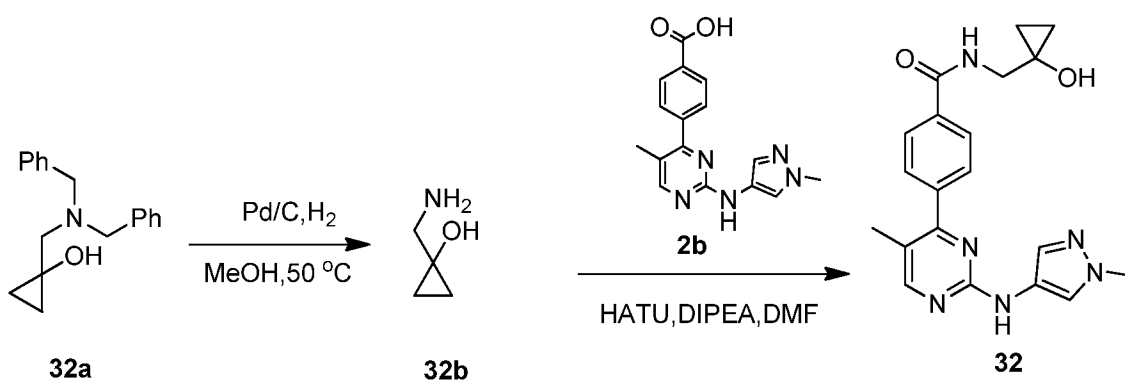


1-(4-(5-метил-2-((1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензоил)азетидин-3-карбонитрил (31)

[00244] Соединение **31** (40 мг) синтезировали с выходом 16% с помощью способа

получения, аналогичного последней стадии Примера 4, используя соединение **5a** (200 мг, 0,56 ммоль) и тетрагидро-2H-пиран-4-ил метансульфонат (201 мг, 1,12 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 2,90$ мин, $m/z (M+H)^+ = 444,0$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,40 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,77 (s, 4H), 7,55 (s, 1H), 4,63 - 4,58 (m, 2H), 4,40 - 4,30 (m, 2H), 4,24 - 4,19 (m, 1H), 3,95 - 3,83 (m, 3H), 3,47 - 3,41 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,95 - 1,86 (m, 4H).

Пример 32:



Стадия 1. 1-(аминометил)циклопропанол (**32b**)

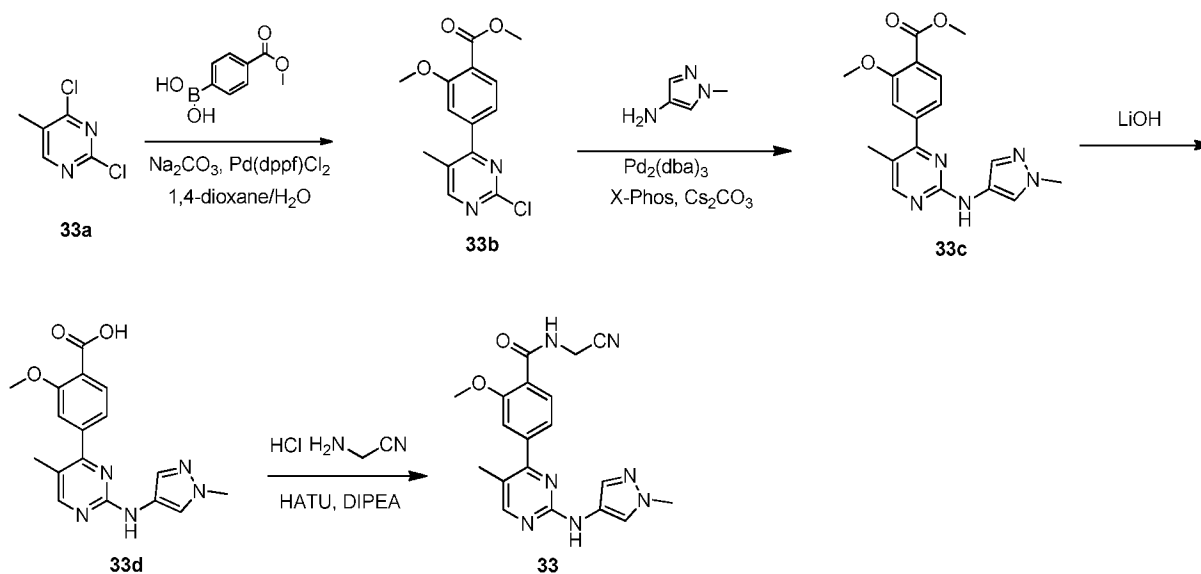
[00245] К смеси соединения **32a** (300 мг, 1,1 ммоль), Pd/C (150 мг, 10% палладия на угле, смоченный водой, 55%) и MeOH (5 мл) добавляли уксусную кислоту (1 мл). Смесь гидрировали при 50 °C в течение 12 часов под H_2 (50 фунтов на квадратный дюйм). Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали досуха с получением неочищенного указанного в заголовке продукта в виде бесцветного масла (97,6 мг, выход 100%). 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 2,84 (s, 2H), 0,77 - 0,59 (m, 2H), 0,55-0,54 (m, 2H).

Стадия 2. N-((1-(1-гидроксициклопропил)метил)-4-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (**32**)

[00246] Соединение **32** (15 мг) синтезировали с выходом 18% с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, используя соединение **2b** (58 мг, 0,19 ммоль) и соединение **32b** (65 мг, 0,74 ммоль) в качестве исходных веществ. Смесь очищали с помощью преп. ВЭЖХ (Способ А). ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 2,75$ мин, m/z

(M+H)⁺ = 379,0; ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆, 400 МГц): δ 9,38 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,49 (s, 1H), 5,45 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,47 (d, *J* = 5,6 Гц, 2H), 2,20 (s, 3H), 0,58 (s, 4H).

Пример 33:



Стадия 1. Метил-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-2-метоксибензоат (33b)

[00247] Соединение **33b** (500 мг) синтезировали с выходом 72% с помощью способа получения, аналогичного первой стадии Примера 1, используя соединение **33a** (388 мг, 2,38 ммоль) и (4-(метоксикарбонил)фенил)бороновую кислоту (500 мг, 2,38 ммоль) в качестве исходных веществ. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,53 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,22 (d, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7,18 (dd, *J* = 1,6, 7,6 Гц, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

Стадия 2. Метил-2-метокси-4-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензоат (33c)

[00248] Соединение **33c** (450 мг) синтезировали с выходом 75% с помощью способа получения, аналогичного второй стадии Примера 1, используя соединение **33b** (500 мг, 1,71 ммоль) и 1-метил-1H-пиразол-4-амин (166 мг, 1,71 ммоль) в качестве исходных

веществ. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,31 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,25 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,19 (dd, $J = 1,2, 8,0$ Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

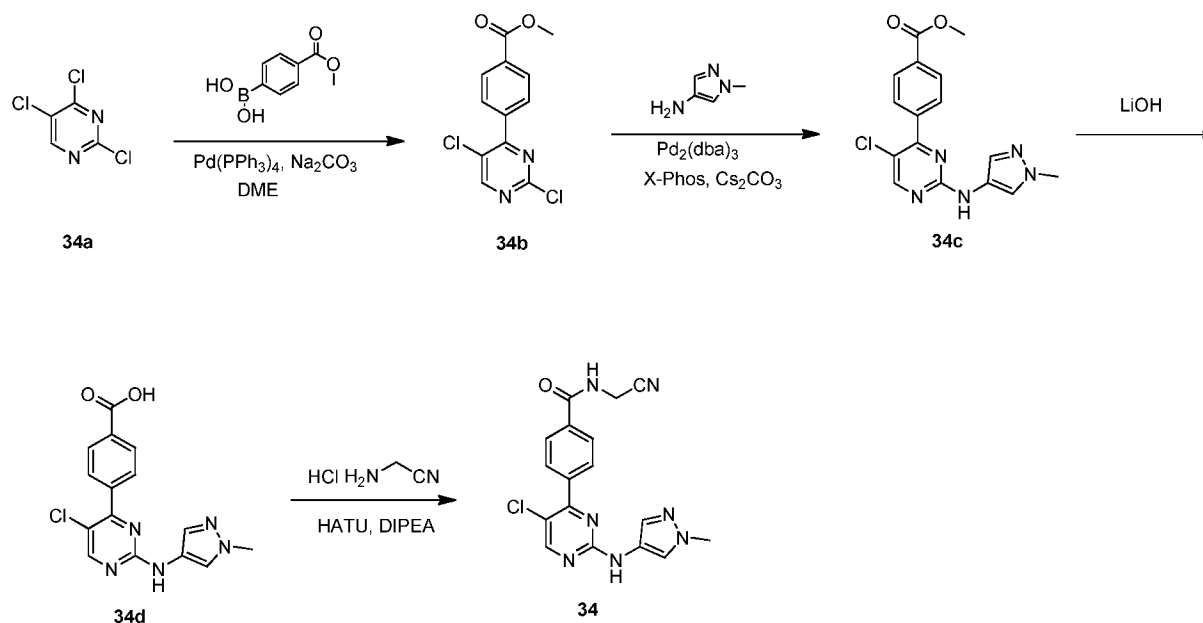
Стадия 3. 2-метокси-4-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензойная кислота (33d)

[00249] Соединение **33d** (432 мг) синтезировали с выходом 100% с помощью способа получения, аналогичного третьей стадии Примера 1, используя соединение **33c** (450 мг, 1,27 ммоль) в качестве исходного вещества. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 0,96$ мин, m/z (M+H) $^+ = 340,0$.

Стадия 4. N-(цианометил)-2-метокси-4-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (33)

[00250] Соединение **33** (30 мг) синтезировали с выходом 35% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, используя соединение **33d** (80 мг, 0,23 ммоль) и гидрохлорид 2-аминоацетонитрила (21 мг, 0,23 мг) в качестве исходных веществ. Конечное соединение очищали с помощью преп. ВЭЖХ (Способ В) с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,19$ мин, m/z (M+H) $^+ = 378,1$; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,44 (s, 1H), 8,90 (t, $J = 5,6$ Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,34 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,33 (d, $J = 6,0$ Гц, 2H), 3,97-3,95 (m, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

Пример 34:



Стадия 1. Метил-4-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)бензоат (34b)

[00251] К смеси соединения **34a** (2,80 г, 15,3 ммоль), (4-(метоксикарбонил)фенил)бороновой кислоты (2,76 г, 15,3 ммоль), DME (30 мл) и H₂O (10 мл) последовательно добавляли Na₂CO₃ (3,26 г, 30,7 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (177 мг, 1,53 ммоль). Смесь перемешивали при 40 °С в течение 4 часов в атмосфере N₂. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали досуха. Добавляли EtOAc (100 мл) и воду (100 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха с получением остатка, который очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование: PE: EtOAc = 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (950 мг, выход 22%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,69 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,96 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 3,98 (s, 3H).

Стадия 2. Метил-4-(5-хлор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензоат (34c)

[00252] Соединение **34b** (950 мг, 3,36 ммоль), 1-метил-1H-пиразол-4-амин (391 мг, 4,03 ммоль), Cs₂CO₃ (2,18 г, 6,72 ммоль), X-Phos (320 мг, 0,67 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (308 мг, 0,33 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (20 мл). Полученную смесь перемешивали при 110 °С в

течение 3 часов в атмосфере N₂. После охлаждения до КТ смесь фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование: РЕ: EtOAc = 3:1) с получением указанного в заголовке соединения (552 мг, выход 48%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (способ 3): t_R = 1,58 мин, м/з (M+H)⁺ = 344,1.

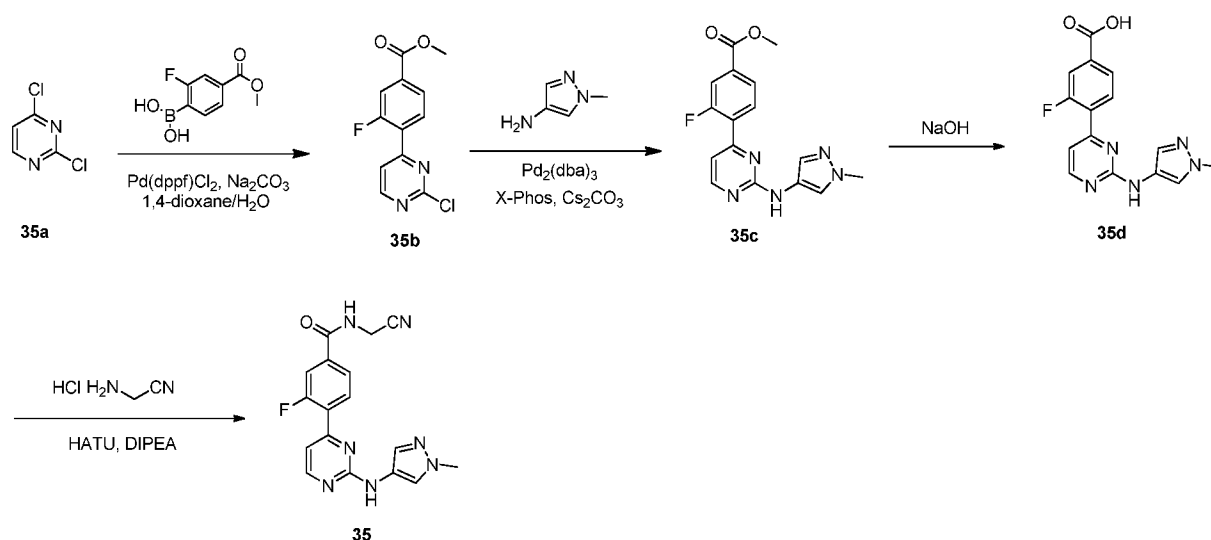
Стадия 3. 4-(5-хлор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензойная кислота (34d)

[00253] Соединение **34d** (140 мг) синтезировали с 97% выходом с помощью способа получения, аналогичного третьей стадии Примера 1, используя соединение **34c** (150 мг, 0,44 ммоль) в качестве исходного вещества. ЖХ-МС (способ 3): t_R = 1,09 мин, м/з (M+H)⁺ = 330,1.

Стадия 4. 4-(5-хлор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(цианометил)бензамид (34)

[00254] Соединение **34** (17,4 мг) синтезировали с выходом 11% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, используя соединение **34d** (140 мг, 0,42 ммоль) и гидрохлорид 2-аминоацетонитрила (59 мг, 0,64 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): t_R = 3,15 мин, м/з (M+H)⁺ = 367,9; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,46 (s, 1H), 8,00 - 7,94 (s, 4H), 7,90 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,84 (s, 3H).

Пример 35



Стадия 1. Метил-4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-3-фторбензоат (35b)

[00255] Соединение **35a** (290 мг, 1,95 ммоль), (2-фтор-4-(метоксикарбонил)фенил)бороновую кислоту (386 мг, 1,95 ммоль), Na_2CO_3 (413 мг, 3,90 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (100 мг, 0,1365 ммоль) растворяли в смеси, содержащей 1,4-диоксан (4 мл) и H_2O (1 мл). Полученную смесь перемешивали при 60 °С в атмосфере N_2 в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: PE: EtOAc = 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (440 мг, выход 85%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (способ 3): $t_{\text{R}} = 1,52$ мин, m/z $(\text{M}+\text{H})^+ = 267,1$.

Стадия 2. Метил-3-фтор-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензоат (35c)

[00256] Соединение **35b** (440 мг, 1,65 ммоль), 1-метил-1H-пиразол-4-амин (176 мг, 1,81 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (151 мг, 0,165 ммоль), X-Phos (157 мг, 0,33 ммоль) и Cs_2CO_3 (1,08 г, 3,3 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (6 мл). Полученную смесь перемешивали при 100 °С под N_2 в течение 8 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: ДХМ: MeOH = 50:1) с получением указанного в заголовке соединения (290 мг, 54% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (способ 3): $t_{\text{R}} = 1,49$ мин, m/z $(\text{M}+\text{H})^+ = 328,2$.

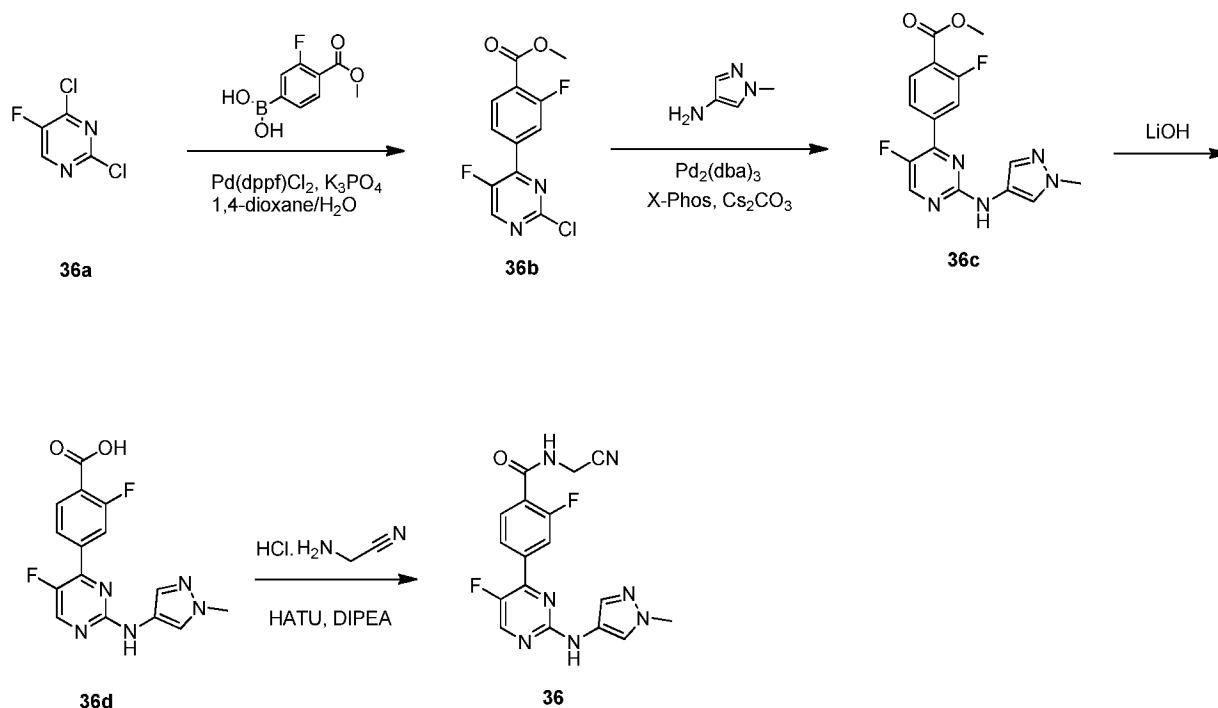
Стадия 3. 3-фтор-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензойная кислота (35d)

[00257] Соединение **35d** (277 мг) синтезировали с выходом 100% с помощью способа получения, аналогичного третьей стадии Примера 1, используя соединение **35c** (290 мг, 0,89 ммоль) в качестве исходного материала. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,10$ мин, $m/z (M+H)^+ = 314,2$.

Стадия 4. N-(цианометил)-3-фтор-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (35)

[00258] Соединение **35** (49,6 мг) синтезировали с выходом 37% с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, используя соединение **35d** (120 мг, 0,38 ммоль) и гидрохлорид 2-аминоацетонитрила (53 мг, 0,56 ммоль) в качестве исходных веществ. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,64 (s, 1H), 9,43 (t, $J = 5,6$ Гц, 1H), 8,54 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 8,17 - 8,14 (m, 1H), 7,90 - 7,81 (m, 3H), 7,53 (s, 1H), 7,14 (dd, $J = 2,4, 5,2$ Гц, 1H), 4,35 (d, $J = 5,6$ Гц, 2H), 3,81 (s, 3H).

Пример 36:



Стадия 1. Метил-4-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-2-фторбензоат (36b)

[00259] Соединение **36a** (5,0 г, 29,95 ммоль) растворяли в смеси 1,4-диоксана (75 мл) и H₂O (15 мл). (3-фтор-4-(метоксикарбонил)фенил)бороновую кислоту (5,93 г, 29,95 ммоль), K₃PO₄ (12,7 г, 59,9 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (2,44 г, 2,99 ммоль) последовательно добавляли к указанному раствору. Смесь перемешивали при 80 °С в течение 3 часов в атмосфере N₂. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали досуха. Добавляли EtOAc (100 мл) и воду (100 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха с получением остатка, который очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование: PE: EtOAc = 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (7,2 г, выход 85%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (Способ 3): t_R = 1,60 мин, m/z (M+H)⁺ = 285,0; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,61 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,11 - 8,07 (m, 1H), 8,03 - 7,96 (m, 2H), 3,98 (s, 3H).

Стадия 2. Метил-2-фтор-4-(5-фтор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензоат (36c)

[00260] Соединение **36b** (700 мг, 2,46 ммоль), 1-метил-1H-пиразол-4-амин (263 мг, 2,71 ммоль), Cs₂CO₃ (1,6 г, 4,92 ммоль), X-Phos (234 мг, 0,49 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (225 мг, 0,25 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (10 мл). Полученную смесь перемешивали при 110 °С в течение 16 часов в атмосфере N₂. После охлаждения до КТ реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование: PE: EtOAc = 3:1) с получением указанного в заголовке соединения (540 мг, выход 64%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (способ 3): t_R = 1,38 мин, m/z (M+H)⁺ = 346,1; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,43 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 8,14 - 8,09 (m, 1H), 8,00 - 7,92 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,95 (шир. s, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,96 (s, 3H).

Стадия 3. 2-фтор-4-(5-фтор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензойная кислота (36d)

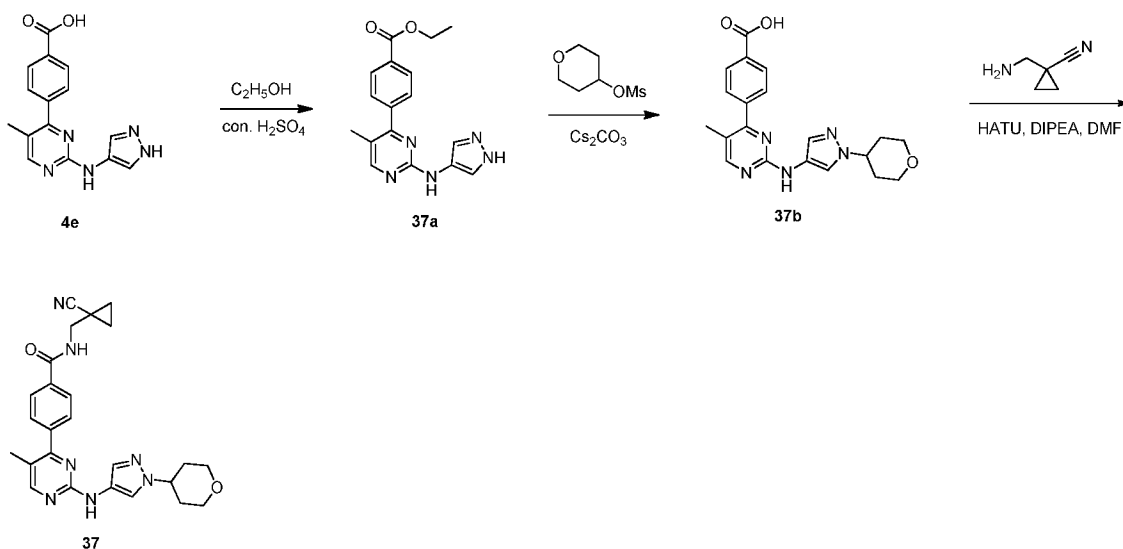
[00261] К раствору соединения **36c** (540 мг, 1,57 ммоль), MeOH (3 мл), ТГФ (3 мл) и H₂O (2 мл) добавляли LiOH (132 мг, 3,14 ммоль) одной порцией. Реакционную смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь доводили до pH 6~7 10% водн. раствором HCl и затем экстрагировали смесью ДХМ и MeOH (55 мл, об./об. = 10:1). Органический слой отделяли и концентрировали досуха в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (426 мг, 82% выход) в виде оранжевого твердого вещества. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,04$ мин, $m/z (M+H)^+ = 332,1$.

Стадия 4. N-(цианометил)-2-фтор-4-(5-фтор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (36)

[00262] Соединение **36** (62 мг) синтезировали с выходом 62% с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, с использованием соединения **36d** (90 мг, 0,27 ммоль) и гидрохлорида 2-аминоацетонитрила (50 мг, 0,54 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 2,98$ мин, $m/z (M+H)^+ = 370,1$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,70 (s, 1H), 9,19 (t, J = 4,0 Гц, 1H), 8,64 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 7,96 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,92 - 7,87 (m, 3H), 7,53 (шир. s, 1H), 4,37 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 3,82 (s, 3H).

Пример 37:



Стадия 1. Этил-4-(2-((1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензоат (37a)

[00263] К суспензии соединения **4e** (1,5 г, неочищенное) в этаноле (20 мл) добавляли концентрированную серную кислоту (0,2 мл). Смесь нагревали при 90 °C в течение 24

часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали с получением требуемого соединения (1,7 г, неочищенного) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,49$ мин, $m/z (M+H)^+ = 324,0$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,38 (s, 1H), 8,20 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 8,14 (s, 2H), 7,85 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 4,42 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,42 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).

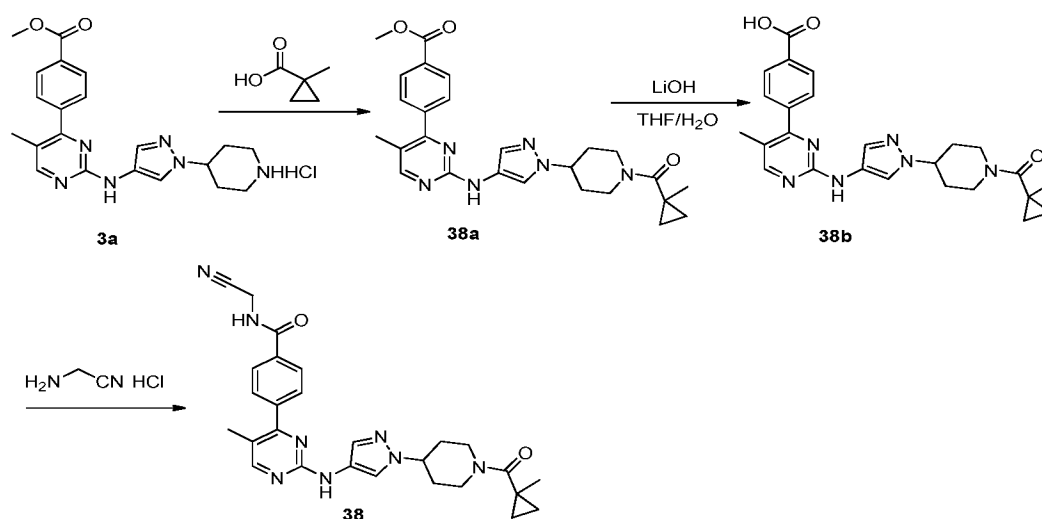
Стадия 2. 4-(5-метил-2-((1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензойная кислота (37b)

[00264] Соединение **37a** (1,7 г, 5,08 ммоль), тетрагидро-2H-пиран-4-ил метансульфонат (2,3 г, 12,7 ммоль) и карбонат цезия (8,3 г, 25,4 ммоль) растворяли в ДМФА (15 мл). Полученную смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 ч. После охлаждения до КТ смесь фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Способ А) с получением указанного в заголовке продукта **37b** (620 мг, выход 32%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,11$ мин, $m/z (M+H)^+ = 380,2$.

Стадия 3. N-((1-цианоциклопропил)метил)-4-(5-метил-2-((1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (37)

[00265] Соединение **37** (20 мг) синтезировали с выходом 21% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя соединение **37b** (80 мг, 0,21 ммоль) и 1-(аминометил) циклопропанкарбонитрил (61 мг, 0,63 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 3,49$ мин, $m/z (M+H)^+ = 458,0$; 1H ЯМР (400 МГц, $MeOH-d_4$) δ 8,32 (s, 1H), 8,02 - 7,98 (m, 3H), 7,78 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,61 (s, 1H), 4,35 - 4,31 (m, 1H), 4,07 - 4,03 (m, 2H), 3,59 - 3,52 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,06 - 2,00 (m, 4H), 1,31 - 1,28 (m, 2H), 1,21 - 1,18 (m, 2H).

Пример 38:



Стадия 1. Метил-4-(5-метил-2-((1-(1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензоат (38a)

[00266] Соединение **3a** (380 мг, 0,89 ммоль), 1-метилциклопропанкарбовую кислоту (134 мг, 1,34 ммоль), НОВТ (600 мг, 4,45 ммоль), EDCI (877 мг, 4,45 ммоль) и DIPEA (574 мг, 4,45 ммоль) растворяли в ДМФА (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: PE: EtOAc = 5:1) с получением указанного в заголовке продукта (380 мг, 90% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,55$ мин, $m/z (M+H)^+ = 475,2$.

Стадия 2. 4-(5-метил-2-((1-(1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензойная кислота (38b)

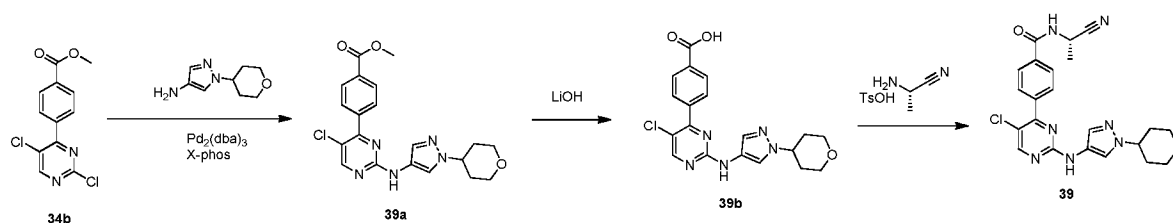
[00267] Соединение **38b** (360 мг) синтезировали с выходом 98% с использованием процедуры, аналогичной третьей стадии Примера 1, с соединением **38a** (380 мг, 0,8 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,20$ мин, $m/z (M+H)^+ = 461,2$.

Стадия 3. N-(цианометил)-4-(5-метил-2-((1-(1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (38)

[00268] Соединение **38** (55,2 мг) синтезировали с выходом 65% с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, используя соединение **38b** (80 мг,

0,17 ммоль) и гидрохлорид 2-аминоацетонитрила (47 мг, 0,51 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,288$ мин, $m/z (M+H)^+ = 499,3$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,42 (s, 1H), 9,33 (t, $J = 5,6$ Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,54 (s, 1H), 4,40 - 4,31 (m, 5H), 2,98 (s, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,07 - 2,01 (m, 2H), 1,76 - 1,74 (m, 2H), 1,23 (s, 3H), 0,81 - 0,79 (m, 2H), 0,56 - 0,53 (m, 2H).

Пример 39:



Стадия 1. Бутил-4-(5-хлор-2-((1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензоат (39a)

[00269] Соединение **39a** (2,0 г) синтезировали с выходом 44% с помощью способа, аналогичного второй стадии Примера 1, используя соединение **34b** (2,96 г, 11,1 ммоль) и 1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-амин (42,40 г, 13,3 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,85$ мин, $m/z (M+H)^+ = 414,1$;

Стадия 2. 4-(5-хлор-2-((1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензойная кислота (39b)

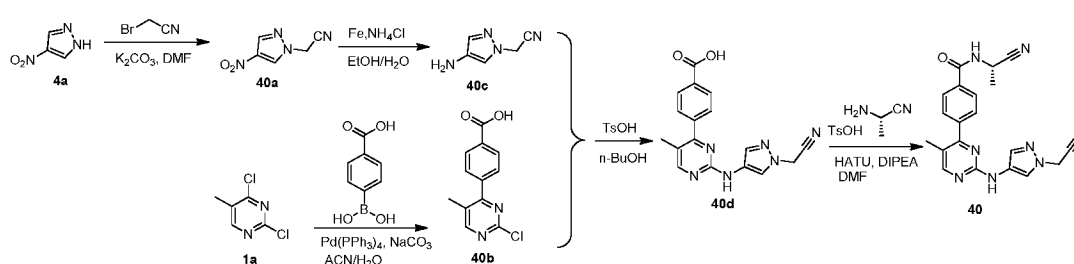
[00270] Соединение **39b** (210 мг) синтезировали с выходом 96% с помощью способа получения, аналогичного третьей стадии Примера 1, используя соединение **39a** (250 мг, 0,55 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,11$ мин, $m/z (M+H)^+ = 400,1$;

Стадия 3. (S)-4-(5-хлор-2-((1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид (39)

[00271] Соединение **39** (20,2 мг) синтезировали с выходом 22% с помощью способа, аналогичного четвертой стадии Примера 1, используя соединение **39b** (85 мг, 0,21 ммоль) и (S)-2-аминопропаннитрил-4-метилбензолсульфонат (62,9 мг, 0,26 ммоль) в качестве

исходных веществ. ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 3,22$ мин, $m/z (M+H)^+ = 452,2$; 1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4) δ 8,49 (s, 1H), 8,03 - 7,98 (m, 5H), 7,64 (s, 1H), 5,12 - 5,07 (m, 1H), 4,41 - 4,33 (m, 1H), 4,10 - 4,06 (m, 2H), 3,34 - 3,32 (m, 2H), 2,08 - 2,04 (m, 4H), 1,68 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Пример 40:



Стадия 1. 2-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)ацетонитрил (40а)

[00272] Смесь 4-нитро-1H-пиразола (10,0 г, 88,5 ммоль), 2-бромацетонитрила (21,0 г, 177 ммоль) и K_2CO_3 (37,0 г, 266 ммоль) в ДМФА (50 мл) перемешивали при 50 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (150 мл). Отделенный органический слой концентрировали с получением **40а** (13,5 г, 100% выход) в виде коричневого масла. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,40 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 5,18 (s, 2H).

Стадия 2. 2-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)ацетонитрил (40с)

[00273] К смеси, состоящей из **40а** (13,5 г, 88,5 ммоль), NH_4Cl (71 г, 1327 ммоль), EtOH (50 мл) и H_2O (10 мл), добавляли порошок Fe (17,4 г, 310 ммоль) при 80 °С. Смесь перемешивали при 80 °С в течение 4 часов. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE: EtOAc = 1:1) с получением **40с** (4,0 г, выход 40%) в виде коричневого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7,14 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,06 (s, 2H).

Стадия 3. 4-(2-хлор-5-метилпиридин-4-ил)бензойная кислота (40b)

[00274] 2,4-дихлор-5-метилпиридин (14,7 г, 90,2 ммоль), 4-боронобензойную кислоту (15 г, 90,2 ммоль), Na_2CO_3 (19,2 г, 181,1 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (5,3 г, 4,6 ммоль) растворяли в смеси ACN и H_2O (200 мл, об./об.=1:1). Полученный раствор перемешивали при 90 °С под

N₂ в течение ночи. Смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл * 3). Водную фазу подкисляли 1N HCl до pH = 2 и смесь фильтровали с получением указанного в заголовке продукта (19,8 г, выход 88%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,75 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,80 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 2,35 (s, 3H).

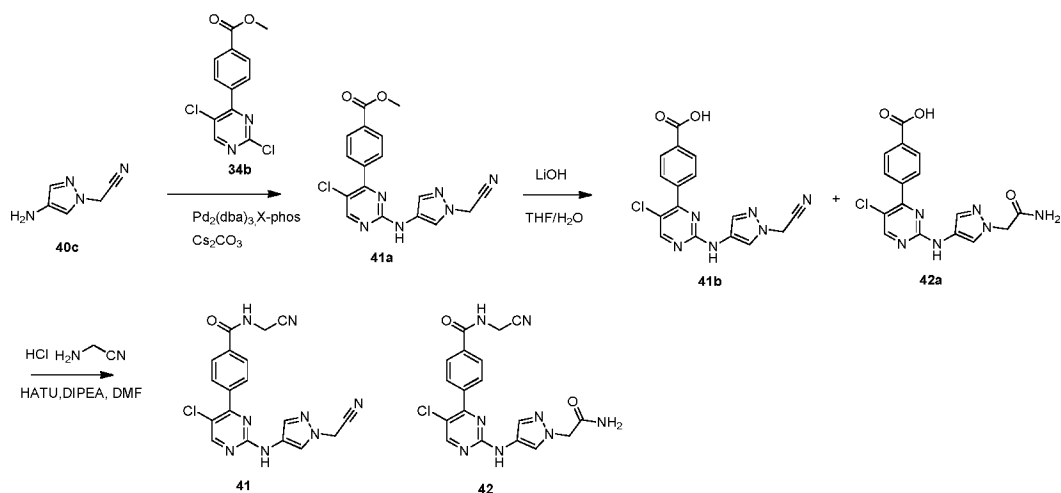
Стадия 4. 4-(2-((1-(цианометил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензойная кислота (40d)

[00275] Соединение **40b** (3 г, 12,1 ммоль), **40c** (1,5 г, 12,1 ммоль) и TsOH (208 мг, 1,21 ммоль) растворяли в *n*-BuOH (30 мл). Вышеуказанный раствор перемешивали при 120 °C в течение ночи. Смесь разбавляли водой (100 мл) и *водн.* раствором NaOH (0,5 N, 100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл * 3). Водную фазу подкисляли HCl (1N) до pH = 2. Образованное твердое вещество фильтровали с получением указанного в заголовке соединения (2,8 г, выход 70%) в виде темно-зеленого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,56 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,64 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 2,20 (s, 3H).

Стадия 5. (S)-*N*-(1-цианоэтил)-4-(2-((1-(цианометил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид (40)

[00276] Соединение **40** (19 мг) синтезировали с 20% выходом с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **40d** (80 мг, 0,24 ммоль) и (*S*)-2-аминопропаннитрил-4-метилбензолсульфонат (174 мг, 0,72 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): *t*_R = 2,97 мин, *m/z* (M+H)⁺ = 387,2. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,56 (s, 1H), 9,26 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,80 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,64 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,04 - 4,99 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,56 (d, *J* = 7,2 Гц, 3H).

Пример 41 и Пример 42



Стадия 1. Метил-4-(5-хлор-2-((1-(цианометил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензоат (41a)

[00277] Соединение **41a** (440 мг) синтезировали с выходом 35% с помощью способа получения, аналогичного второй стадии Примера 1, используя **34b** (967 мг, 3,42 ммоль) и **40c** (500 мг, 4,1 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,58$ мин, m/z (M+H)⁺ = 369,1.

Стадия 2. 4-(5-хлор-2-((1-(цианометил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензойная кислота (41b) и 4-(2-((1-(2-амино-2-оксоэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-хлорпиримидин-4-ил)бензойная кислота (42a)

[00278] Соединение **41b** и **42a** (282 мг, соотношение = 1:1) синтезировали с помощью способа, аналогичного третьей стадии Примера 3, с **41a** (440 мг, 1,19 ммоль) в качестве исходного вещества. ЖХ-МС (способ 3): $t_{R1} = 0,97$ мин, m/z (M+H)⁺ = 373,1. ЖХ-МС (способ 3): $t_{R2} = 1,09$ мин, m/z (M+H)⁺ = 355,1.

Стадия 3. 4-(5-хлор-2-((1-(цианометил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(цианометил)бензамид (41) и 4-(2-((1-(2-амино-2-оксоэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-хлорпиримидин-4-ил)-N-(цианометил)бензамид (42)

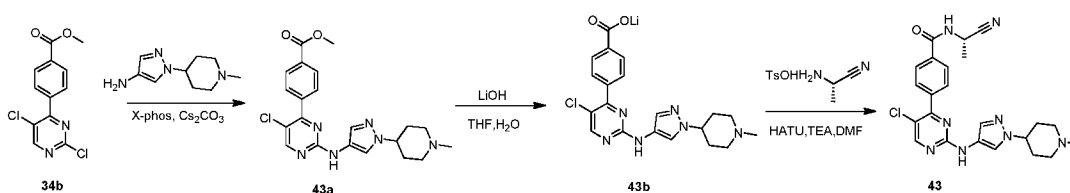
[00279] Соединение **41** (13,2 мг) и **42** (6,0 мг) синтезировали с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, используя **41b** и **42a** (70 мг) и 2-аминоацетонитрила гидрохлорид (37 мг, 0,395 ммоль) в качестве исходных веществ.

[00280] **41**: ЖХ-МС (способ 1): $t_1 = 3,43$ мин, m/z (M+H)⁺ = 393,1; ¹H ЯМР (400 МГц,

ДМСО-*d*₆) δ 9,99 (s, 1H), 9,38-9,34 (m, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,4 Гц, 3H), 7,94 (s, 2H), 7,68 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,36 (d, *J* = 5,2 Гц, 2H).

[00281] **42**: ЖХ-МС (способ 1): *t*₂ = 3,07 мин, *m/z* (M+H)⁺ = 411,1; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,88 (s, 1H), 9,36 - 9,34 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,95 - 7,88 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,36 (d, *J* = 5,6 Гц, 2H).

Пример 43:



Стадия 1. Метил-4-(5-хлор-2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензоат (43a)

[00282] Соединение **43a** (50 мг) синтезировали с выходом 11% с помощью способа получения, аналогичного второй стадии Примера 1, используя **34b** (300 мг, 1,06 ммоль) и 1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-амин (229 мг, 1,27 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): *t*_R = 1,37 мин, *m/z* (M+H)⁺ = 427,0.

Стадия 2. 4-(5-хлор-2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензоат лития (43b)

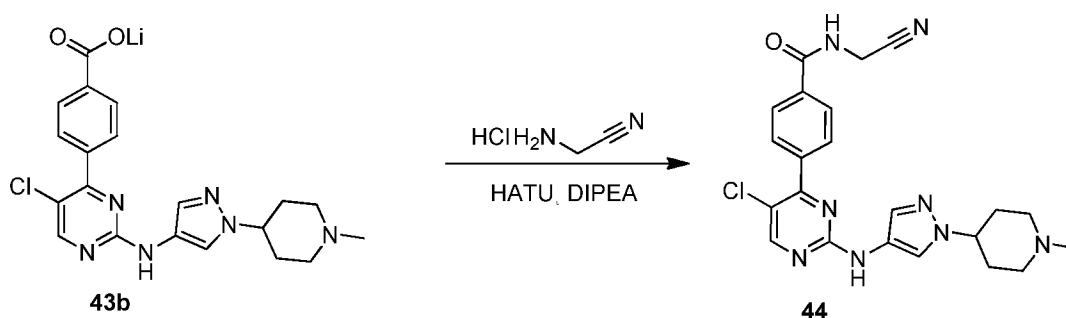
[00283] Соединение **43a** (50 мг, 0,12 ммоль) и LiOH·H₂O (25 мг, 0,60 ммоль) растворяли в смеси ТГФ и H₂O (1 мл, об./об. = 1/1). Полученную смесь перемешивали в течение 3 часов при 50 °С. Смесь концентрировали досуха с получением требуемого продукта (48 мг, 100% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (способ 3): *t*_R = 1,26 мин, *m/z* (M+H)⁺ = 413,0.

Стадия 3. (S)-4-(5-хлор-2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид (43)

[00284] Соединение **43** (10,1 мг) синтезировали с выходом 19% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, используя **43b** (48 мг, 0,12 ммоль) и (S)-2-аминопропаннитрил-4-метилбензолсульфонат (31 мг, 0,13 ммоль) в

качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 2,96$ мин, $m/z (M+H)^+ = 465,2$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,88 (s, 1H), 9,34 (d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 10,8$ Гц, 2H), 7,95 - 7,87 (m, 3H), 7,59 (s, 1H), 5,08 - 5,03 (m, 1H), 4,10 - 4,07 (m, 1H), 2,86 (d, $J = 14,0$ Гц, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,08 - 2,01 (m, 2H), 1,96 - 1,89 (m, 4H), 1,60 (d, $J = 9,6$ Гц, 3H).

Пример 44:

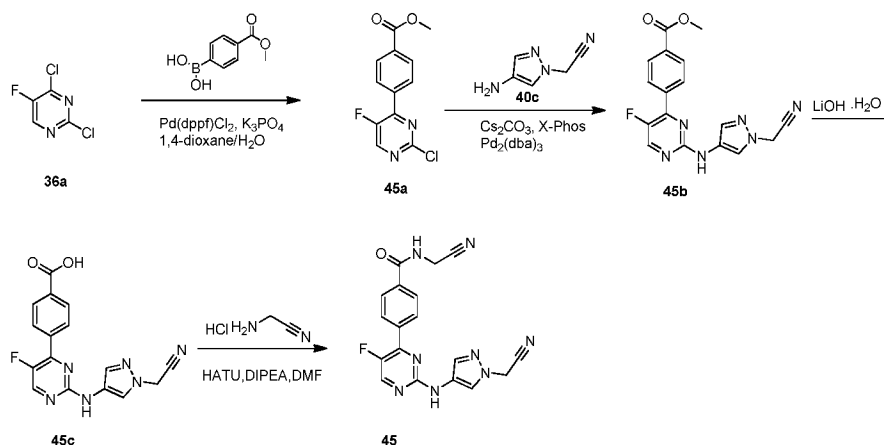


Стадия 1. 4-(5-хлор-2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(цианометил)бензамид (44)

[00285] Соединение **44** (5,6 мг) синтезировали с выходом 6% с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, используя **43b** (85 мг, 0,21 ммоль) и гидрохлорид 2-аминоацетонитрила (23 мг, 0,25 ммоль) в качестве исходных веществ.

ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 2,67$ мин, $m/z (M+H)^+ = 451,2$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,85 (s, 1H), 9,37 (t, $J = 4,8$ Гц, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,98 - 7,88 (m, 3H), 7,56 - 7,53 (m, 1H), 4,36 (d, $J = 5,6$ Гц, 2H), 4,08 - 4,04 (m, 1H), 2,83 (d, $J = 10,4$ Гц, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,05 (t, $J = 4,0$ Гц, 2H), 2,02 - 1,84 (m, 4H).

Пример 45:



Стадия 1. Метил-4-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)бензоат (45a)

[00286] Соединение **45a** (1,5 г) синтезировали с выходом 70% с помощью способа получения, аналогичного первой стадии Примера **36**, с соединением **36a** (1,34 г, 8,04 ммоль) и (4-(метоксикарбонил)фенил)бороновой кислотой (1,45 г, 8,04 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,71$ мин, $m/z (M+H)^+ = 267,0$.

Стадия 2. Метил-4-(2-((1-(цианометил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)бензоат (45b)

[00287] Соединение **45b** (523 мг) синтезировали с выходом 72% с помощью способа получения, аналогичного второй стадии Примера **1**, используя **45a** (500 мг, 1,9 ммоль) и **40c** (274 мг, 2,2 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,52$ мин, $m/z (M+H)^+ = 353,1$.

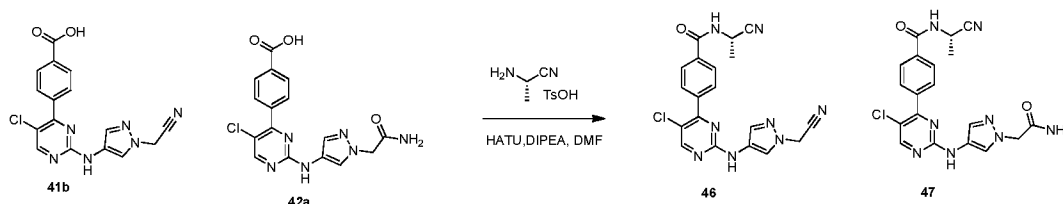
Стадия 2.4-(2-((1-(цианометил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)бензойная кислота (45c)

[00288] Соединение **45b** (240 мг) синтезировали с выходом 53% с использованием способа получения, аналогичного третьей стадии Примера **3**, с **45a** (471 мг, 1,3 ммоль) в качестве исходного вещества. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,14$ мин, $m/z (M+H)^+ = 339,1$.

Стадия 3. N-(цианометил)-4-(2-((1-(цианометил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)бензамид (45)

[00289] Соединение **45** (27,1 мг) синтезировали с выходом 30% с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **45b** (80 мг, 0,24 ммоль) и гидрохлорид 2-аминоацетонитрила (44 мг, 0,48 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 2,98$ мин, $m/z (M+H)^+ = 377,1$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,81 (s, 1H), 9,37 (t, $J = 5,6$ Гц, 1H), 8,64 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 8,15 - 8,13 (m, 2H), 8,09 - 8,05 (m, 3H), 7,68 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,36 (d, $J = 5,2$ Гц, 2H).

Пример 46 и пример 47



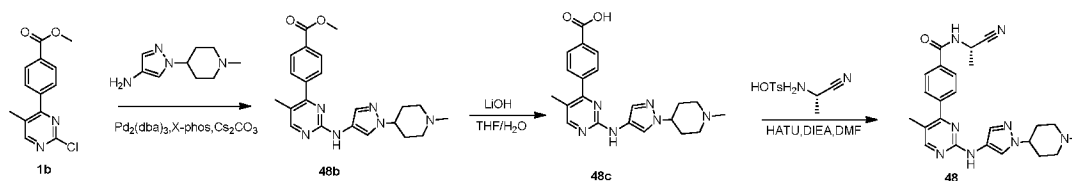
(S)-4-(5-хлор-2-((1-(цианометил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид (46) и (S)-4-(2-((1-(2-амино-2-оксоэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-хлорпиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид (47)

[00290] Соединения **46** (21 мг) и **47** (31 мг) синтезировали с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, с использованием **41b** и **42a** (212 мг) и (S)-2-аминопропаннитрил-4-метилбензолсульфоната (291 мг, 1,20 ммоль) в качестве исходных веществ.

[00291] **46**: ЖХ-МС (Способ 1): $t_1 = 3,49$ мин, $m/z (M+H)^+ = 407,1$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,01 (s, 1H), 9,31 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 8,4$ Гц, 3H), 7,93 (s, 2H), 7,68 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 5,05 - 5,01 (m, 1H), 1,57 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H).

[00292] **47**: ЖХ-МС (способ 1): $t_2 = 2,57$ мин, $m/z (M+H)^+ = 425,1$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,91 (s, 1H), 9,31 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 8,0$ Гц, 3H), 7,93 - 7,89 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 5,04 - 5,01 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 1,57 (d, $J = 7,6$ Гц, 3H).

Пример 48:



Стадия 1. Метил-4-(5-метил-2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензоат (48b)

[00293] Соединение **48b** (300 мг) синтезировали с 79% выходом с помощью способа получения, аналогичного второй стадии Примера 1, используя **1b** (300 мг, 1,15 ммоль) и 1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1*H*-пиразол-4-амин (248 мг, 1,37 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,54$ мин, $m/z (M+H)^+ = 407,2$.

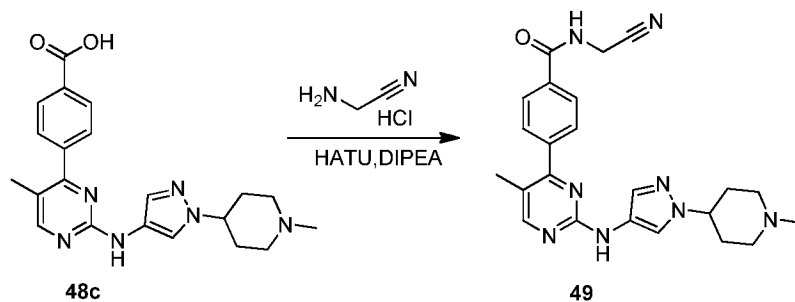
Стадия 2. 4-(5-метил-2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензойная кислота (48c)

[00294] Соединение **48c** (96 мг) синтезировали с 100% выходом с использованием способа получения, аналогичного третьей стадии Примера 3, с **48b** (100 мг, 0,25 ммоль) и $LiOH \cdot H_2O$ (52 мг, 1,23 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 0,33$ мин, $m/z (M+H)^+ = 393,2$.

Стадия 3. (S)-*N*-(1-цианоэтил)-4-(5-метил-2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (48)

[00295] Соединение **48** (33,7 мг) синтезировали с выходом 31% с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, используя **48c** (96 мг, 0,25 ммоль) и (*S*)-2-аминопропаннитрил-4-метилбензолсульфонат (66 мг, 0,27 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,34$ мин, $m/z (M+H)^+ = 445,2$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,38 (s, 1H), 9,26 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 8,36 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,01 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,54 (s, 1H), 5,06 - 5,00 (m, 1H), 4,07 - 4,02 (m, 1H), 2,85 (d, $J = 11,2$ Гц, 2H), 2,20 (s, 6H), 2,08 - 1,98 (m, 2H), 1,93 - 1,87 (m, 4H), 1,58 (t, $J = 7,6$ Гц, 3H).

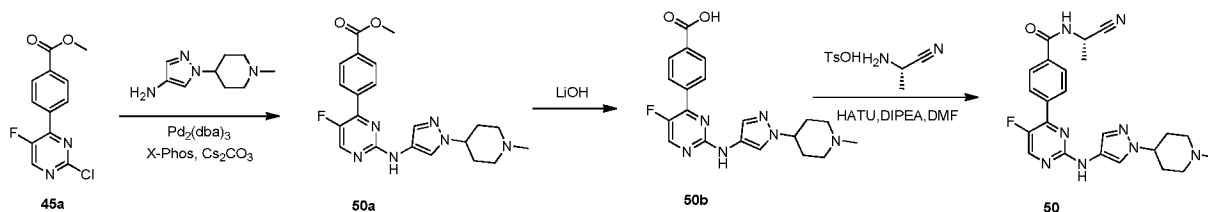
Пример 49:



N-(цианометил)-4-(5-метил-2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (49)

[00296] Соединение **49** (29,8 мг) синтезировали с выходом 34% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **48c** (80 мг, 0,2 ммоль) и гидрохлорид 2-аминоацетонитрила (37 мг, 0,4 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 8,84$ мин, $m/z (M+H)^+ = 431,2$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,39 (s, 1H), 9,33 (t, $J = 4,8$ Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,53 (s, 1H), 4,36 (d, $J = 5,6$ Гц, 2H), 4,06-3,99 (m, 1H), 2,82 (d, $J = 10,8$ Гц, 2H), 2,19 (d, $J = 4,4$ Гц, 6H), 2,04 - 1,98 (m, 2H), 1,92 - 1,84 (m, 4H).

Пример 50:



Стадия 1. Метил-4-(5-фтор-2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензоат (50a)

[00297] Соединение **50a** (2,0 г) синтезировали с выходом 44% с помощью способа получения, аналогичного второй стадии Примера **1**, используя соединение **45a** (2,96 г, 11,1 ммоль) и 1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-амин (2,40 г, 13,3 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,54$ мин, $m/z (M+H)^+ = 411,2$;

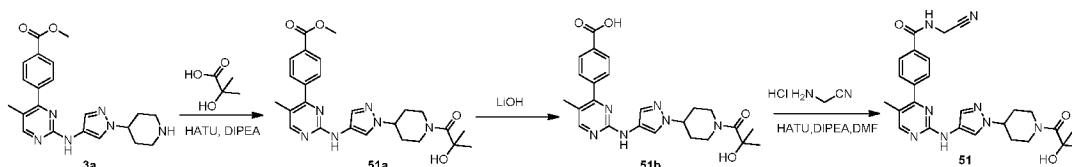
Стадия 2. 4-(5-фтор-2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензойная кислота (50b)

[00298] Соединение **50b** (1,73 г) синтезировали с выходом 90% с помощью способа получения, аналогичного третьей стадии Примера **3**, используя соединение **50a** (2,0 г, 4,87 ммоль) в качестве исходного материала. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,012$ мин, $m/z (M+H)^+ = 397,1$;

Стадия 3. (S)-N-(1-цианоэтил)-4-(5-фтор-2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (50)

[00299] Соединение **50** (17 мг) синтезировали с выходом 22% с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **50b** (70 мг, 0,177 ммоль) и (S)-2-аминопропаннитрил-4-метилбензолсульфонат (47 мг, 0,193 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 2,86$ мин, $m/z (M+H)^+ = 449,2$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,66 (s, 1H), 9,33 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 8,60 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 8,13 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 8,06 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 5,05 - 5,01 (m, 1H), 4,10 - 4,05 (m, 1H), 2,85 (d, $J = 11,6$ Гц, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,07 - 2,00 (m, 2H), 1,95 - 1,90 (m, 4H), 1,58 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H).

Пример 51:



Стадия 1. Метил-4-(2-((1-(1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензоат (51a)

[00300] Соединение **51a** (190 мг) синтезировали с выходом 66% с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **3a** (239 мг, 0,6 ммоль) и 2-гидрокси-2-метилпропановую кислоту (56 мг, 0,6 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,51$ мин, $m/z (M+H)^+ = 479,3$.

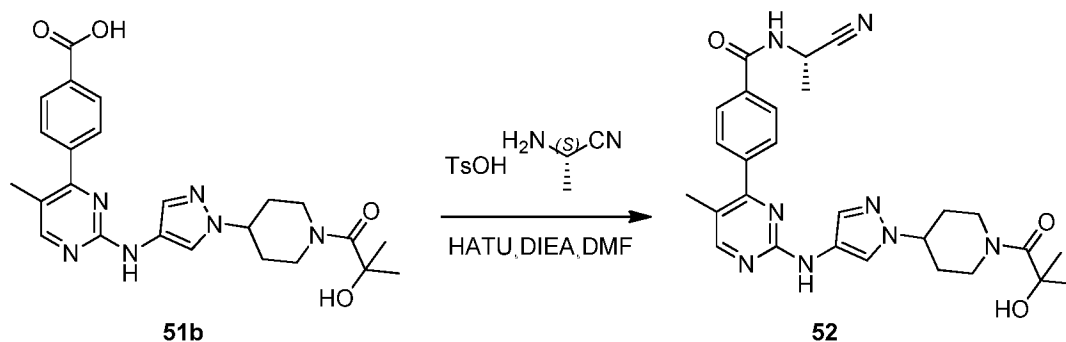
Стадия 2. 4-(2-((1-(1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензойная кислота (51b)

[00301] Соединение **51b** (186 мг) синтезировали с 100% выходом с использованием способа получения, аналогичного третьей стадии Примера 3, с **51a** (190 мг, 0,4 ммоль) в качестве исходного материала. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,07$ мин, $m/z (M+H)^+ = 465,2$.

Стадия 3. N-(цианометил)-4-(2-((1-(1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид (51)

[00302] Соединение **51** (30 мг) синтезировали с выходом 32% с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, используя **51b** (90 мг, 0,19 ммоль) и гидрохлорид 2-аминоацетонитрила (35 мг, 0,38 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,14$ мин, $m/z (M+H)^+ = 503,2$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,31 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,75 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,56 - 4,54 (m, 2H), 4,42 - 4,37 (m, 3H), 4,20 (s, 1H), 3,15 - 3,03 (m, 2H), 2,28 - 2,21 (m, 5H), 1,96 - 1,89 (m, 2H), 1,52 (s, 6H).

Пример 52:

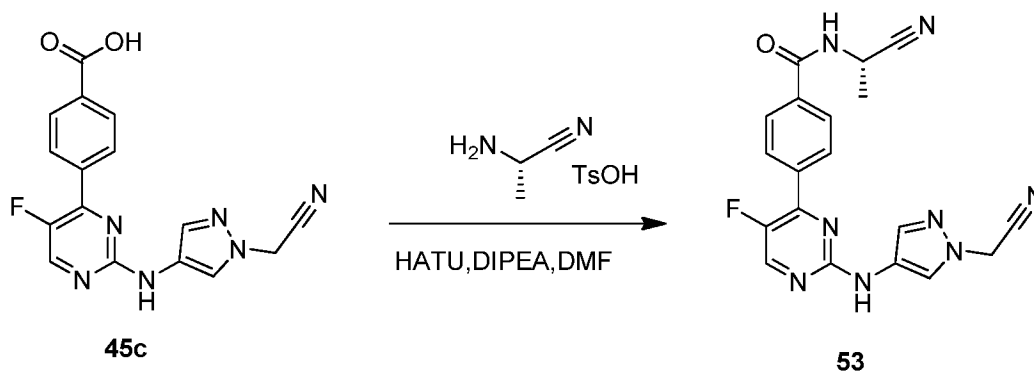


Стадия 1. (S)-N-(1-цианоэтил)-4-(2-((1-(1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид (52)

[00303] Соединение **52** (43,5 мг) синтезировали с выходом 44% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, используя **51b** (90 мг, 0,19 ммоль) и (S)-2-аминопропаннитрил-4-метилбензолсульфонат (92 мг, 0,38 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,34$ мин, $m/z (M+H)^+ = 517,3$. 1H ЯМР

(400 МГц, CDCl₃) δ 8,32 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,74 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,46 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,22 - 5,18 (m, 1H), 4,53 - 4,37 (m, 3H), 4,21 (s, 1H), 3,16 - 3,04 (m, 2H), 2,27 - 2,21 (m, 5H), 2,00 - 1,94 (m, 2H), 1,72 (d, *J* = 7,2 Гц, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,53 (s, 3H).

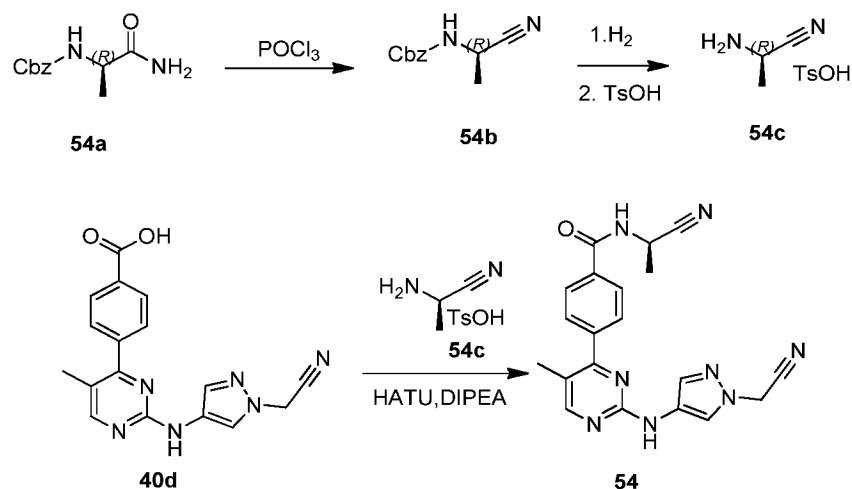
Пример 53:



(S)-N-(1-цианоэтил)-4-(2-((1-цианометил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)бензамид (53)

[00304] Соединение **53** (24,3 мг) синтезировали с выходом 26% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **45c** (80 мг, 0,24 ммоль) и (S)-2-аминопропаннитрил-4-метилбензолсульфонат (116 мг, 0,48 ммоль) в качестве исходных материалов. ЖХ-МС (способ 1): *t_R* = 3,28 мин, *m/z* (M+H)⁺ = 391,1; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,83 (s, 1H), 9,33 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 8,65 (d, *J* = 3,2 Гц, 1H), 8,15 - 8,13 (m, 2H), 8,10 - 8,04 (m, 3H), 7,68 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,07 - 4,99 (m, 1H), 1,57 (d, *J* = 7,2 Гц, 3H).

Пример 54:



Стадия 1. Бензил (*R*)-(1-цианоэтил)карбамат (**54b**)

[00305] Соединение **54b** (8,8 г) синтезировали с 96% выходом с использованием способа получения, аналогичного второй стадии Примера **208**, с бензилом (*R*)-(1-амино-1-оксопропан-2-ил)карбаматом **54a** (10 г, 45 ммоль) в качестве исходного материала. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,17 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 7,37 - 7,31 (m, 5H), 5,08 (s, 2H), 4,63 - 4,56 (m, 1H), 1,41 (d, *J* = 7,2 Гц, 3H).

Стадия 2. (*R*)-2-аминопропаннитрил-4-метилбензолсульфонат (**54c**)

[00306] Смесь **54b** (4,0 г, 20 ммоль), Pd/C (600 мг, 10 мас. %, смоченный водой, примерно 55%) и Pd(OH)₂ (600 мг, 20 мас. %, смоченный водой, 50%) в EtOAc (30 мл) перемешивали при 40 °С в течение 7 часов под H₂ (50 фунтов на квадратный дюйм). Катализатор отфильтровывали и к фильтрату добавляли TsOH (3,7 г, 20 ммоль) при перемешивании. После перемешивания в течение 20 минут при комнатной температуре полученное твердое вещество собирали фильтрованием и сушили с получением указанного в заголовке продукта (2,8 г, выход 59%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,69 (s, 3H), 7,48 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,11 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 4,59 - 4,54 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,51 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H).

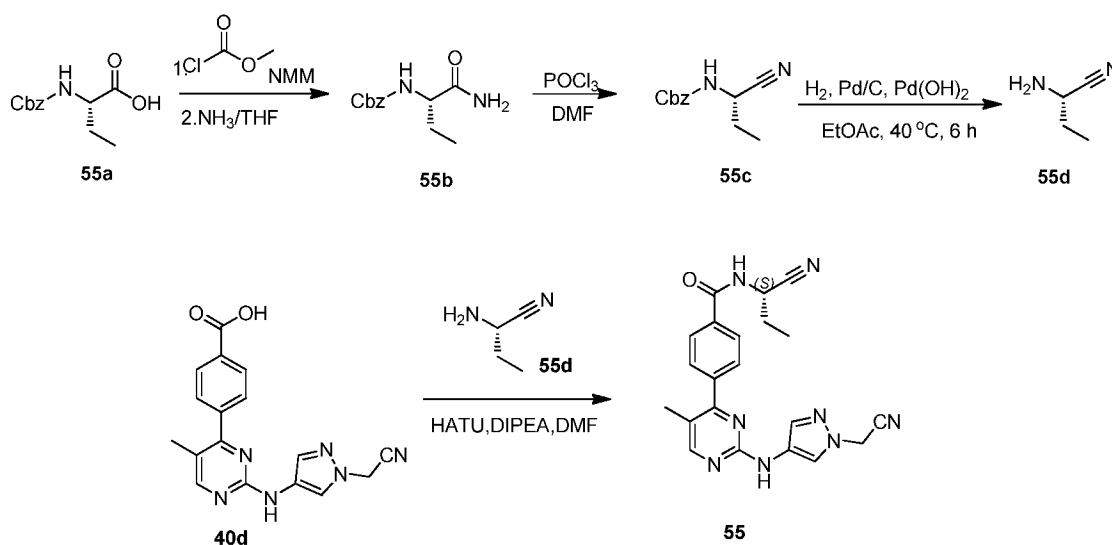
Стадия 3. (*R*)-*N*-(1-цианоэтил)-4-(2-((1-цианометил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид (**54**)

[00307] Соединение **54** (6,9 мг) синтезировали с выходом 12% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **40d** (50 мг, 0,15

ммоль) и (R)-2-аминопропаннитрил-4-метилбензолсульфонат **54c** (72,6 мг, 0,3 ммоль) в качестве исходных веществ.

ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 3,37$, m/z (M+H)⁺ = 387,1; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,56 (s, 1H), 9,26 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,03 - 8,01 (m, 3H), 7,80 (d, $J = 6,4$ Гц, 2H), 7,65 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,06 - 4,98 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,57 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H).

Пример 55:



Стадия 1. Бензил (S)-(1-амино-1-оксобутан-2-ил)карбамат (**55b**)

[00308] (S)-2-((бензилокси)карбонил)амино)бутановую кислоту **55a** (5,0 г, 21,1 ммоль) и NMM (6,4 г, 63,2 ммоль) растворяли в ТГФ (40 мл) с последующим добавлением по каплям метилхлороформата (4,0 г, 42,2 ммоль) при 0 °С в течение 1 часа. Образованное твердое вещество отфильтровывали. Раствор NH₃(г) в ТГФ (30 мл, 4 М в ТГФ) добавляли к вышеуказанному фильтрату. Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч. Смесь концентрировали досуха и остаток перекристаллизовали из EtOAc (20 мл) с получением указанного в заголовке продукта (4,5 г, 90% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,23$ мин, m/z (M+H)⁺ = 237,1.

Стадия 2. Бензил (S)-(1-цианопропил)карбамат (**55c**)

[00309] Раствор **55b** (4,5 г, 19,0 ммоль) в ДМФА (45 мл) добавляли по каплям POCl₃ (12,0 мл) при 0 °С в течение 1 часа. Смесь выливали в воду (100 мл) и экстрагировали

EtOAc (400 мл). Отделенный органический слой промывали солевым раствором (300 мл*3). Органический слой концентрировали с получением указанного в заголовке продукта (3,3 г, выход 80%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,16 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,40 - 7,31 (m, 5H), 5,09 (s, 2H), 4,48 (dd, *J* = 14,8 Гц, 7,2 Гц, 1H), 1,79 - 1,71 (m, 2H), 0,95 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H).

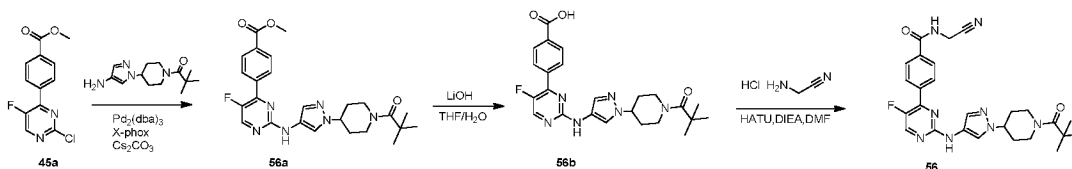
Стадия 3. (S)-2-аминобутаннитрил (55d)

[00310] Смесь **55c** (3,3 г, 15,1 ммоль), Pd/C (330 мг, 10 мас. %, смоченный водой, примерно 55%) и Pd(OH)₂ (330 мг, 20 мас. %, смоченный водой, примерно 50%) в EtOAc (30 мл) перемешивали при 40 °C в течение 6 часов под H₂ (50 фунтов на квадратный дюйм). Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта (720 мг, выход 57%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 3,62 (t, *J* = 6,8 Гц, 1H), 2,41 - 2,10 (m, 2H), 1,64 - 1,57 (m, 2H), 0,95 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H).

Стадия 4. (S)-4-(2-((1-(цианометил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпириимидин-4-ил)-N-(1-цианопропил) бензамид (55)

[00311] Соединение **55** (13,3 мг) синтезировали с выходом 16% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **40d** (70 мг, 0,21 ммоль) и (S)-2-аминобутаннитрил (88 мг, 1,05 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): t_R = 8,51 мин, m/z (M+H)⁺ = 401,2; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,58 (s, 1H), 9,26 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,80 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,65 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,93 - 4,91 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,95 - 1,90 (m, 2H), 1,03 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H).

Пример 56:



Стадия 1. Метил-4-(5-фтор-2-((1-(1-пivaloилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пириимидин-4-ил)бензоат (56a)

[00312] Соединение **56a** (420 мг) синтезировали с выходом 92% с помощью способа получения, аналогичного второй стадии Примера **1**, используя **45a** (320 мг, 1,2 ммоль) и 1-(4-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он (300 мг, 1,2 ммоль) в качестве исходных веществ. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,41 (d, *J* = 4,4 Гц, 1H), 8,23 - 8,17 (m, 4H), 7,95 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,63 - 4,58 (m, 2H), 4,42 - 4,35 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,05 (t, *J* = 16,0 Гц, 2H), 2,28 - 2,24 (m, 2H), 2,07 - 1,99 (m, 2H), 1,36 (s, 9H).

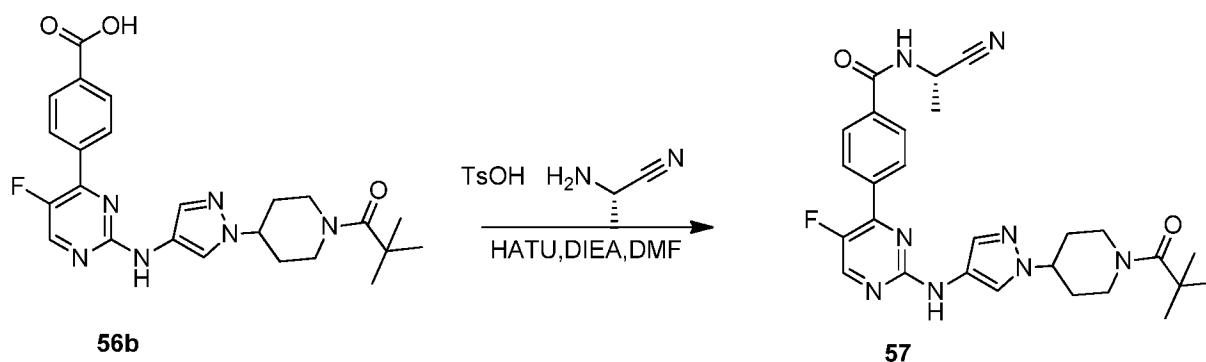
Стадия 2. 4-(5-фтор-2-((1-(1-пivaloилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензойная кислота (56b)

[00313] К раствору, состоящему из **56a** (90 мг, 0,237 ммоль), ТГФ (2 мл) и H₂O (1 мл), добавляли LiOH·H₂O (30 мг, 0,711 ммоль) в одной порции. Смесь перемешивали при КТ в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли 2 н. водн. раствором HCl и концентрировали досуха с получением неочищенного продукта (87 мг, 100% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (способ 3): t_R = 1,23 мин, м/з (M+H)⁺ = 467,2.

Стадия 3. N-(цианометил)-4-(5-фтор-2-((1-(1-пivaloилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (56)

[00314] Соединение **56** (68,5 мг) синтезировали с выходом 73% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, с использованием **56b** (87 мг, 0,19 ммоль) и 2-аминоацетонитрила гидрохлорида (19 мг, 0,21 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): t_R = 6,41 мин, м/з (M+H)⁺ = 505,2. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,65 (s, 1H), 9,36 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,61 (d, *J* = 4,0 Гц, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 8,04 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 4,42 - 4,35 (m, 5H), 2,96 (t, *J* = 12,4 Гц, 2H), 2,04 (d, *J* = 10,0 Гц, 2H), 1,77 - 1,74 (m, 2H), 1,22 (s, 9H).

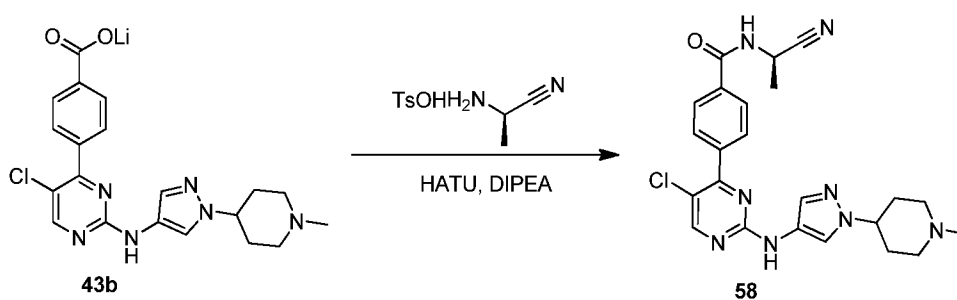
Пример 57:



(S)-N-(1-цианоэтил)-4-(5-фтор-2-((1-(1-пivalоилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (57)

[00315] Соединение **57** (49,3 мг) синтезировали с выходом 46% с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **56b** (97 мг, 0,21 ммоль) и (S)-2-аминопропаннитрил-4-метилбензолсульфонат (56 мг, 0,23 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 8,33$ мин, $m/z (M+H)^+ = 519,3$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,65 (s, 1H), 9,30 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 8,61 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 8,13 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 8,05 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 5,03 (t, $J = 6,8$ Гц, 1H), 4,35 - 4,27 (m, 3H), 2,96 (t, $J = 12,8$ Гц, 2H), 2,05 (d, $J = 16,8$ Гц, 2H), 1,77 - 1,73 (m, 2H), 1,57 (d, $J = 7,6$ Гц, 3H), 1,22 (s, 9H).

Пример 58:

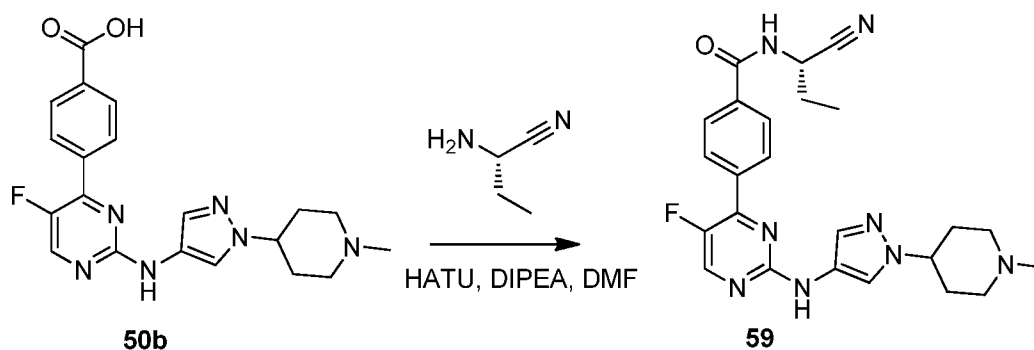


(R)-4-(5-хлор-2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-(1-цианоэтил)бензамид (58)

[00316] Соединение **58** (5,5 мг) синтезировали с выходом 6% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **43b** (82,8 мг, 0,20

ммоль) и (*R*)-2-аминопропаннитрил-4-метилбензолсульфонат (48,4 мг, 0,20 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 2,97$ мин, $m/z (M+H)^+ = 465,2$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,42 (s, 1H), 7,96 - 7,90 (m, 5H), 7,50 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,22 - 5,15 (m, 1H), 4,14 - 4,07 (m, 1H), 2,99 (d, $J = 10,4$ Гц, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,18 - 2,13 (m, 4H), 2,06 - 1,98 (m, 2H), 1,68 (d, $J = 11,2$ Гц, 3H).

Пример 59:

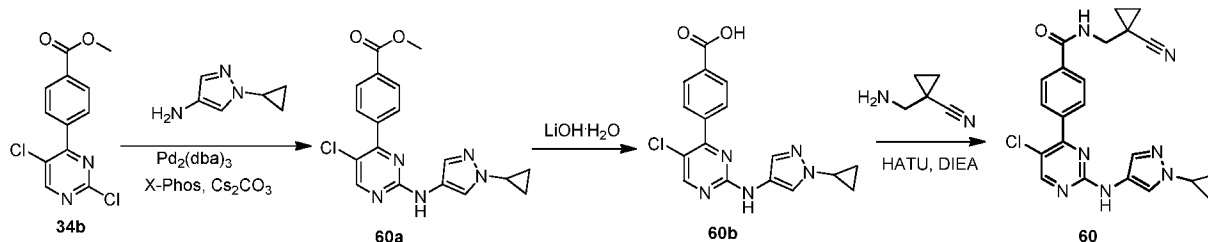


(*S*)-*N*-(1-цианопропил)-4-(5-фтор-2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (**59**)

[00317] Соединение **59** (2,5 мг) синтезировали с 3% выходом с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, используя (*S*)-2-аминобутаннитрил (25 мг, 0,30 ммоль) и **50b** (60 мг, 0,15 ммоль) в качестве исходных веществ.

[00318] ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 10,71$ мин, $m/z (M+H)^+ = 463,2$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,35 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 8,17 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,94 (d, $J = 8,4$ Гц, 3H), 7,54 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,12 - 5,06 (m, 1H), 4,16 - 4,10 (m, 1H), 3,01 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,20 - 1,97 (m, 8H), 1,19 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H).

Пример 60:



Стадия 1. Метил-4-(5-хлор-2-((1-циклопропил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензоат (60a)

[00319] Соединение **60a** (2,0 г) синтезировали с выходом 52% с помощью способа получения, аналогичного второй стадии Примера **34**, используя **34b** (3,0 г, 10,5 ммоль) и 1-циклопропил-1*H*-пиразол-4-амин (1,55 г, 10,5 ммоль) в качестве исходных веществ. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,44 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,91 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,60 - 3,56 (m, 1H), 1,15 - 1,11 (m, 2H), 1,03 - 0,96 (m, 2H).

Стадия 2. 4-(5-хлор-2-((1-циклопропил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензойная кислота (60b)

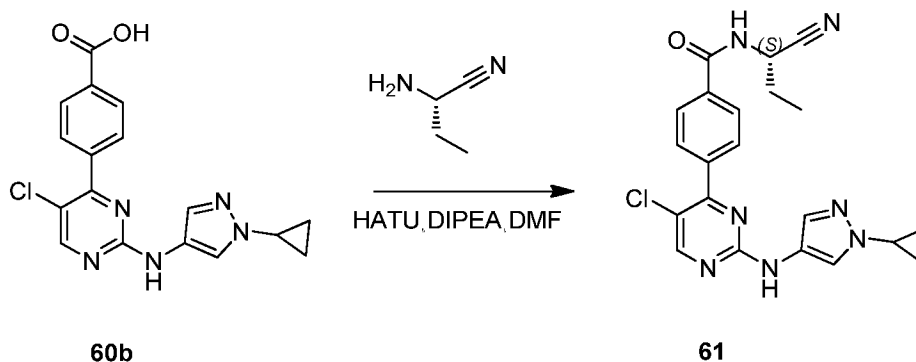
[00320] Соединение **60b** (1,93 г) синтезировали с выходом 100% с использованием способа получения, аналогичного третьей стадии Примера **3**, с использованием **60a** (2,0 г, 5,42 ммоль) и LiOH·H₂O (683 мг, 16,3 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): *t_R* = 1,166 мин, *m/z* (M+H)⁺ = 356,1.

Стадия 3. 4-(5-хлор-2-((1-циклопропил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-*N*-((1-цианоэтил)метил)бензамид (60)

[00321] Соединение **60** (14,6 мг) синтезировали с выходом 15% с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **60b** (80 мг, 0,22 ммоль) и 1-(аминометил)циклопропанкарбонитрил (26 мг, 0,27 ммоль) в качестве исходных веществ. Указанное в заголовке соединение очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Способ А). ЖХ-МС (способ 1): *t_R* = 3,850 мин, *m/z* (M+H)⁺ = 434,0; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,83 (s, 1H), 9,04 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,58 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,78 - 7,90 (m, 3H), 7,50 (s, 1H), 3,70 - 3,66 (m, 1H), 3,47 (d, *J* = 6,0 Гц, 2H), 1,26 - 1,23

(m, 2H), 1,16 - 1,13 (m, 2H), 0,98 - 0,92 (m, 4H).

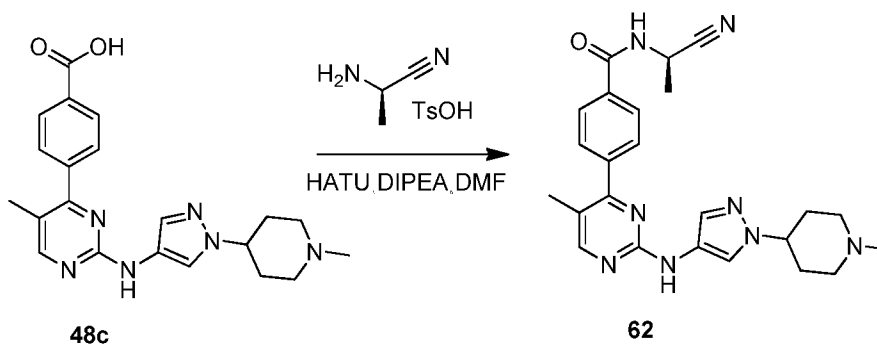
Пример 61:



(S)-4-(5-хлор-2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианопропил)бензамид (61)

[00322] Соединение **61** (12,5 мг) синтезировали с выходом 21% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **60b** (50 мг, 0,14 ммоль) и (S)-2-аминобутаннитрил (59 мг, 0,70 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 3,08$ мин, $m/z (M+H)^+ = 422,1$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,84 (s, 1H), 9,27 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,92 (t, $J = 10,0$ Гц, 3H), 7,50 (s, 1H), 4,94 – 4,88 (m, 1H), 3,69 - 3,64 (m, 1H), 1,97 - 1,88 (m, 2H), 1,03 (t, $J = 14,8$ Гц, 3H), 0,98 - 0,89 (m, 4H).

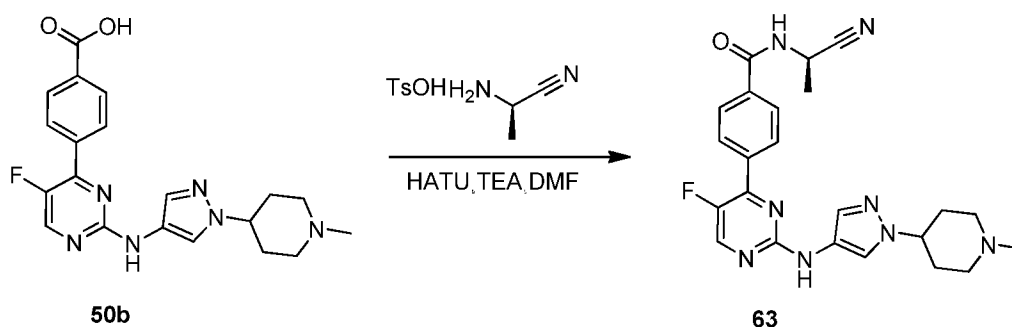
Пример 62:



(R)-N-(1-цианоэтил)-4-(5-метил-2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (62)

[00323] Соединение **62** (13,6 мг) синтезировали с выходом 15% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **48с** (80 мг, 0,20 ммоль) и (R)-2-аминопропаннитрил-4-метилбензолсульфонат (99 мг, 0,40 ммоль) в качестве исходных материалов. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,08$ мин, $m/z (M+H)^+ = 445,2$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,38 (s, 1H), 9,26 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 5,04 - 4,99 (m, 1H), 4,06 - 4,00 (m, 1H), 2,83 (d, $J = 11,2$ Гц, 2H), 2,19 (s, 6H), 2,05 - 1,99 (m, 2H), 1,95 - 1,84 (m, 4H), 1,57 (d, $J = 6,8$ Гц, 2H).

Пример 63:

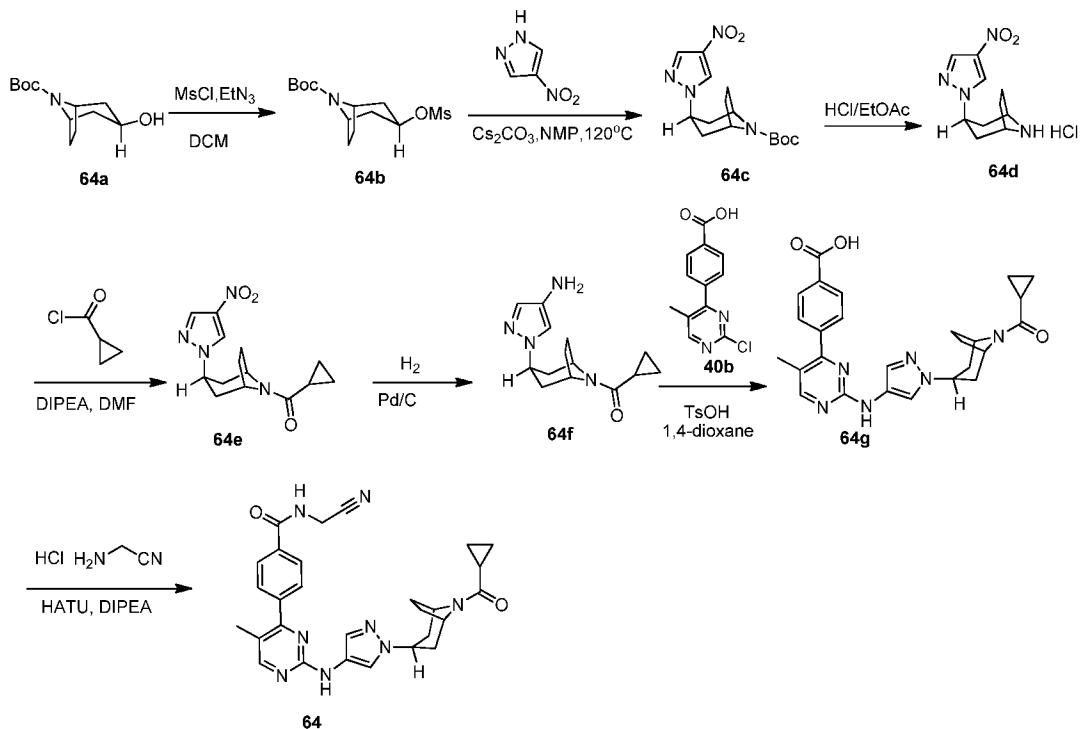


(R)-N-(1-цианоэтил)-4-(5-фтор-2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (63)

[00324] К смеси, содержащей **50b** (70 мг, 0,18 ммоль), (R)-2-аминопропаннитрил-4-метилбензолсульфонат (51 мг, 0,21 ммоль) и ДМФА (2 мл) последовательно добавляли HATU (101 мг, 0,27 ммоль) и TEA (54 мг, 0,54 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь концентрировали досуха. Остаток разбавляли H_2O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл * 2). Объединенные органические слои концентрировали и остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (способ А) с получением указанного в заголовке продукта (16,4 мг, 21% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,49$ мин, $m/z (M+H)^+ = 449,2$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,63 (s, 1H), 9,31 (d, $J = 6,4$ Гц, 1H), 8,60 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 8,13 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 8,06 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 5,05 - 5,01 (m, 1H), 4,10 - 4,05

(m, 1H), 2,84 (d, $J = 11,6$ Гц, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,07 - 1,99 (m, 2H), 1,96 - 1,90 (m, 4H), 1,58 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Пример 64:



Стадия 1. (1R,3s,5S)-трет-бутил-3-((метилсульфонил)окси)-8-азабicyclo[3.2.1]октан-8-карбоксилат (64b)

[00325] К раствору **64a** (2,5 г, 11,0 ммоль; CAS номер 194222-05-4) и TEA (3,3 г, 33,0 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли MsCl (2,5 г, 22,0 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при КТ в течение 2 часов. Смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали ДХМ (50 мл * 2). Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением требуемого продукта, **64b** (3,4 г, 100% выход) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 4,99 - 4,95 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,14 - 2,07 (m, 2H), 1,87 - 1,86 (m, 2H), 1,73 - 1,72 (m, 2H), 1,62 - 1,60 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

Стадия 2. (1R,3r,5S)-трет-бутил-3-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)-8-азабicyclo[3.2.1]октан-8-карбоксилат (64c)

[00326] К хорошо перемешиваемой смеси, состоящей из **64b** (3,4 г, 11,1 ммоль), 4-нитро-1H-пиразола (630 мг, 5,57 ммоль) и NMP (40 мл), добавляли Cs₂CO₃ (5,4 г, 16,7 ммоль) одной порцией. Смесь перемешивали при 120 °С в течение ночи. Смесь концентрировали досуха с получением требуемого неочищенного продукта (1,8 г, 100% выход) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (метод 3): t_R = 1,66 мин, м/з (M+H)⁺ = 267,1.

Стадия 3. (1*R*,3*r*,5*S*)-3-(4-нитро-1*H*-пиразол-1-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октана гидрохлорид (64d)

[00327] Соединение **64d** (620 мг) синтезировали с 100% выходом с помощью способа получения, аналогичного пятой стадии Примера 1 (1,3 г, 4,03 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): t_R = 0,50 мин, м/з (M+H)⁺ = 223,1.

Стадия 4. Циклопропил((1*R*,3*r*,5*S*)-3-(4-нитро-1*H*-пиразол-1-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метанон (64e)

[00328] Соединение **64e** (260 мг) синтезировали с 100% выходом с использованием способа получения, аналогичного первой стадии Примера 24, с **64d** (200 мг, 0,90 ммоль) и циклопропанкарбонилхлоридом (141 мг, 1,35 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): t_R = 1,36 мин, м/з (M+H)⁺ = 291,1.

Стадия 5. ((1*R*,3*r*,5*S*)-3-(4-амино-1*H*-пиразол-1-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)(циклопропил)метанон (64f)

[00329] Соединение **64f** (230 мг) синтезировали с 100% выходом с использованием способа получения, аналогичного второй стадии Примера 4, с **64e** (260 мг, 0,90 ммоль) в качестве исходного материала. ЖХ-МС (способ 3): t_R = 0,98 мин, м/з (M+H)⁺ = 261,1.

Стадия 6. 4-(2-((1-((1*R*,3*r*,5*S*)-8-(циклопропанкарбонил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензойная кислота (64 г)

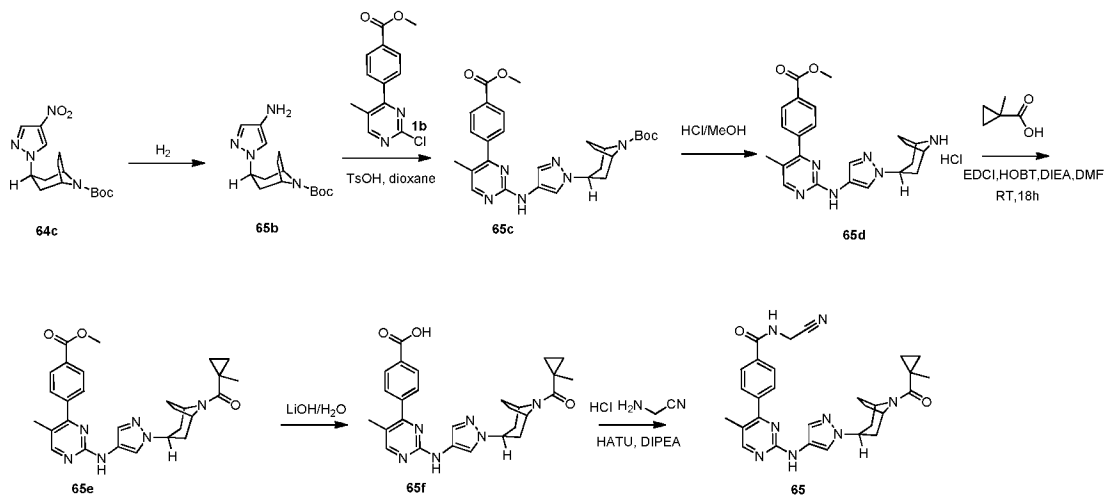
[00330] **64f** (250 мг, 0,96 ммоль), **40b** (238 мг, 0,96 ммоль) и 4-метилбензолсульфоновую кислоту (17 мг, 0,096 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (5 мл). Полученную смесь перемешивали при 120 °С в течение 3 часов в герметичной пробирке. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью

обращенной флэш-хроматографии с получением указанного в заголовке продукта (320 мг, 71% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,14$ мин, m/z (M+H)⁺ = 473,2.

Стадия 7. *N*-(цианометил)-4-(2-(((1*R*,3*r*,5*S*)-8-(циклопропанкарбонил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиридин-4-ил)бензамид (64)

[00331] Соединение **64** (30 мг) синтезировали с выходом 39% с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, используя **64 г** (70 мг, 0,15 ммоль) и 2-аминоацетонитрила гидрохлорид (70 мг, 0,75 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,38$ мин, m/z (M+H)⁺ = 511,2; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,43 (s, 1H), 9,35 - 9,32 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,81 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,57 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,37 - 4,34 (m, 2H), 2,67 - 2,60 (m, 2H), 2,33 - 2,24 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,97 - 1,80 (m, 2H), 1,66 - 1,54 (m, 2H), 1,23 (s, 1H), 0,76 - 0,64 (m, 4H).

Пример 65:



Стадия 1. (1*R*,3*r*,5*S*)-трет-бутил-3-(4-амино-1*H*-пиразол-1-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (65b)

[00332] Соединение **65b** (450 мг) синтезировали с выходом 100% с помощью способа получения, аналогичного второй стадии Примера 4, с **64c** (500 мг, 1,55 ммоль) в качестве исходного материала. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,17 (d, $J = 4,8$ Гц, 2H), 4,23 - 4,19 (m, 2H), 4,15 - 4,13 (m, 1H), 2,17 - 2,12 (m, 2H), 1,95 - 1,94 (m, 2H), 1,85 - 1,81 (m, 2H), 1,72 -

1,68 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Стадия 2. (1R,3r,5S)-трет-бутил-3-(4-((4-(4-(метоксикарбонил)фенил)-5-метилпиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (65c)

[00333] Соединение **65c** (510 мг) синтезировали с выходом 100% с помощью способа получения, аналогичного шестой стадии Примера **64**, с **65b** (400 мг, 1,37 ммоль) и **1b** (240 мг, 0,91 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,83$ мин, м/з (M+H)⁺ = 519,2.

Стадия 3. Метил-4-(2-((1-((1R,3r,5S)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензоата гидрохлорид (65d)

[00334] Соединение **65d** (420 мг) синтезировали с выходом 97% с помощью способа получения, аналогичного второй стадии Примера **1**, с **65c** (510 мг, 0,98 ммоль) в качестве исходного материала. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,46$ мин, м/з (M+H)⁺ = 419,2.

Стадия 4. Метил-4-(5-метил-2-(1-((1R,3r,5S)-8-(1-метилциклопропанкарбонил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензоат (65e)

[00335] Соединение **65e** (160 мг) синтезировали с выходом 36% с помощью способа получения, аналогичного первой стадии Примера **38**, с **65d** (370 мг, 0,89 ммоль) и 1-метилциклопропанкарбоновой кислотой (89 мг, 0,89 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,65$ мин, м/з (M+H)⁺ = 501,2.

Стадия 5. 4-(5-метил-2-(1-((1R,3r,5S)-8-(1-метилциклопропанкарбонил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензойная кислота (65f)

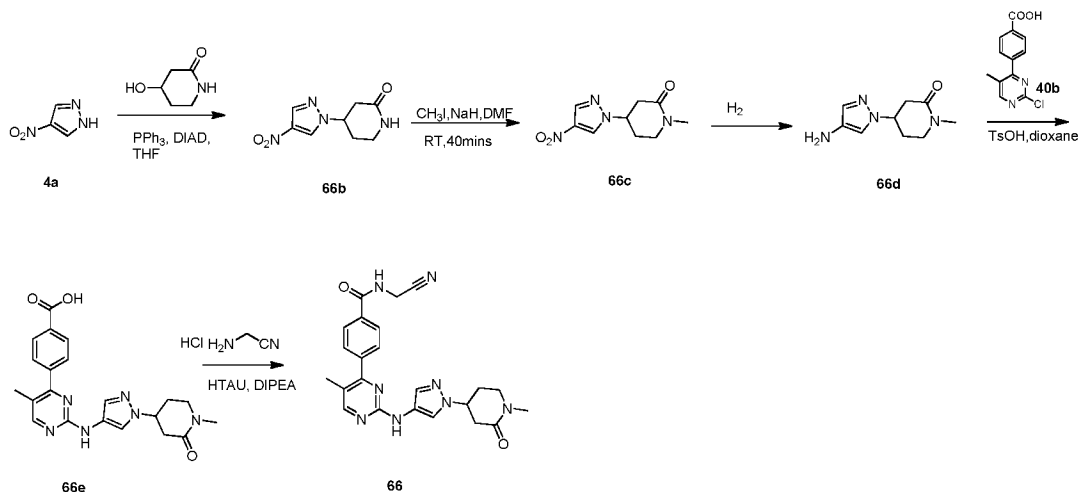
[00336] Соединение **65f** (155 мг) синтезировали с выходом 100% с помощью способа получения, аналогичного третьей стадии Примера **3**, с **65e** (160 мг, 0,32 ммоль) в качестве исходного материала. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,20$ мин, м/з (M+H)⁺ = 487,2.

Стадия 6. N-(цианометил)-4-(5-метил-2-((1-((1*R*,3*r*,5*S*)-8-(1-метилциклопропанкарбонил)-8-азибицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (65)

[00337] Соединение **65** (15 мг) синтезировали с выходом 20% с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, используя **65f** (70 мг, 0,14 ммоль) и гидрохлорид 2-аминоацетонитрила (67 мг, 0,72 ммоль) в качестве исходных веществ.

Указанное в заголовке соединение очищали с помощью *препаративной* ВЭЖХ (Способ В). ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 10,25$ мин, $m/z (M+H)^+ = 525,3$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,26 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,75 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,29 - 7,26 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,43 (d, $J = 5,6$ Гц, 2H), 4,28 - 4,25 (m, 1H), 2,46 - 2,40 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,04 (s, 2H), 1,82 - 1,71 (m, 4H), 1,36 (s, 3H), 0,94 (s, 2H), 0,59 (s, 2H).

Пример 66:



Стадия 1. 4-(4-нитро-1*H*-пиразол-1-ил)пиперидин-2-он (66b)

[00338] К суспензии, состоящей из **4a** (1,9 г, 17,0 ммоль), 4-гидроксипиперидин-2-она (1,3 г, 11,3 ммоль), PPh_3 (4,5 г, 17,0 ммоль) и ТГФ (20 мл), добавляли DIAD (3,4 г, 17,0 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 2:1) с получением **66b** в виде желтого твердого вещества (1,1 г, выход 48%). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,20 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,72 - 4,69 (m, 1H), 3,46 - 3,40 (m, 2H), 2,94 (d, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,37 - 2,39 (m, 2H).

Стадия 2. 1-метил-4-(4-нитро-1*H*-пиразол-1-ил)пиперидин-2-он (66с)

[00339] К суспензии, состоящей из **66b** (200 мг, 0,95 ммоль), CH_3I (176 мг, 1,24 ммоль) и ДМФА (2 мл), добавляли NaN (57,2 мг, 1,43 ммоль, 60% в минеральном масле) при 0 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин. Смесь разбавляли водой (1 мл) и экстрагировали EtOAc (6 мл). Отделенный органический слой промывали солевым раствором (2 мл) и концентрировали досуха с получением **66с** в виде желтого твердого вещества (180 мг, выход 85%). ЖХ-МС (способ 3): $t_{\text{R}} = 1,03$ мин, m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺ = 225,1.

Стадия 3. 4-(4-амино-1*H*-пиразол-1-ил)-1-метилпиперидин-2-он (66d)

[00340] Соединение **66d** (200 мг) синтезировали со 100% выходом с использованием способа получения, аналогичного второй стадии Примера **4**, с **66с** (180 мг, 0,80 ммоль) в качестве исходных веществ. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,25 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,46 - 3,36 (m, 2H), 2,97 - 2,93 (m, 2H), 2,40 - 2,37 (m, 2H).

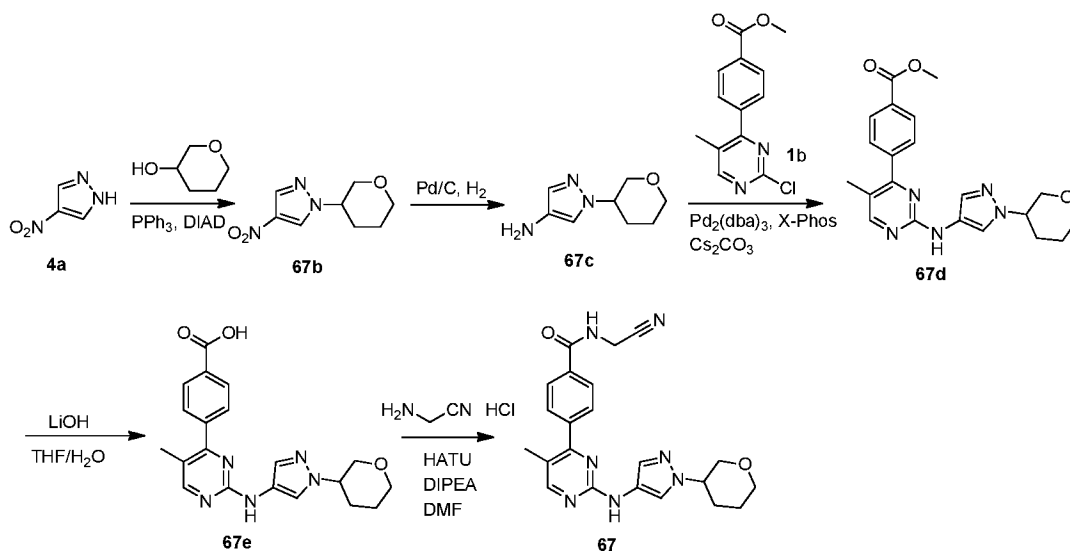
Стадия 4. 4-(5-метил-2-((1-(1-метил-2-оксопиперидин-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензойная кислота (66е)

[00341] Соединение **66е** (140 мг) синтезировали с 51% выходом с использованием способа получения, аналогичного шестой стадии Примера **64**, с **66d** (130 мг) и **40b** (166 мг) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 1): $t_{\text{R}} = 1,07$ мин, m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺ = 407,1.

Стадия 5. *N*-(цианометил)-4-(5-метил-2-((1-(1-метил-2-оксопиперидин-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (66)

[00342] Соединение **66** (2,7 мг) синтезировали с выходом 4% с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, с использованием **66е** (70 мг, 0,17 ммоль) и 2-аминоацетонитрила гидрохлорида (79 мг, 0,85 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_{\text{R}} = 2,63$ мин, m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺ = 445,2; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,24 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,67 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,41 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,59 - 4,57 (m, 1H), 4,42 - 4,27 (m, 2H), 3,26 - 3,17 (m, 2H), 2,88 - 2,78 (m, 5H), 2,27 - 2,19 (m, 5H).

Пример 67:



Стадия 1. 4-нитро-1-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-1H-пиразол (67b)

[00343] К раствору, состоящему из **4a** (1 г, 8,8 ммоль), тетрагидро-2H-пиран-3-ола (1 г, 9,8 ммоль), PPh₃ (3,34 г, 12,7 ммоль) и ТГФ (20 мл), добавляли DIAD (2,57 г, 12,7 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С ~ КТ в течение 5 часов. Реакционную смесь концентрировали досуха и очищали с помощью флэш-хроматографии (PE:EtOAc = 4:1) с получением продукта (1,5 г, выход 78%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,38 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 4,37 - 4,33 (m, 1H), 4,10 - 4,08 (m, 1H), 3,89 - 3,81 (m, 2H), 3,71 - 3,66 (m, 1H), 2,23 - 2,15 (m, 2H), 1,81 - 1,72 (m, 2H).

Стадия 2. 1-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-1H-пиразол-4-амин (67c)

[00344] Соединение **67c** (1,2 г) синтезировали с выходом 92% с помощью способа получения, аналогичного второй стадии Примера 4, с **67b** (1,5 г, 7,6 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): t_R = 0,60 мин, m/z (M+H)⁺ = 168,1.

Стадия 3. Метил-4-(5-метил-2-((1-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиридин-4-ил)бензоат (67d)

[00345] Соединение **67d** (90 мг) синтезировали с выходом 20% с помощью способа

получения, аналогичного второй стадии Примера 1, используя **67c** (230 мг, 1,37 ммоль) и **1b** (300 мг, 1,15 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 3): $t_R = 1,55$ мин, $m/z (M+H)^+ = 394,2$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,32 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,55 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,28 - 4,22 (m, 1H), 4,15 - 4,10 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,92 - 3,90 (m, 1H), 3,69 (t, $J = 9,6$ Гц, 1H), 3,53 (t, $J = 10,8$ Гц, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,22 - 2,20 (m, 1H), 2,15 - 2,10 (m, 1H), 1,85 - 1,74 (m, 2H).

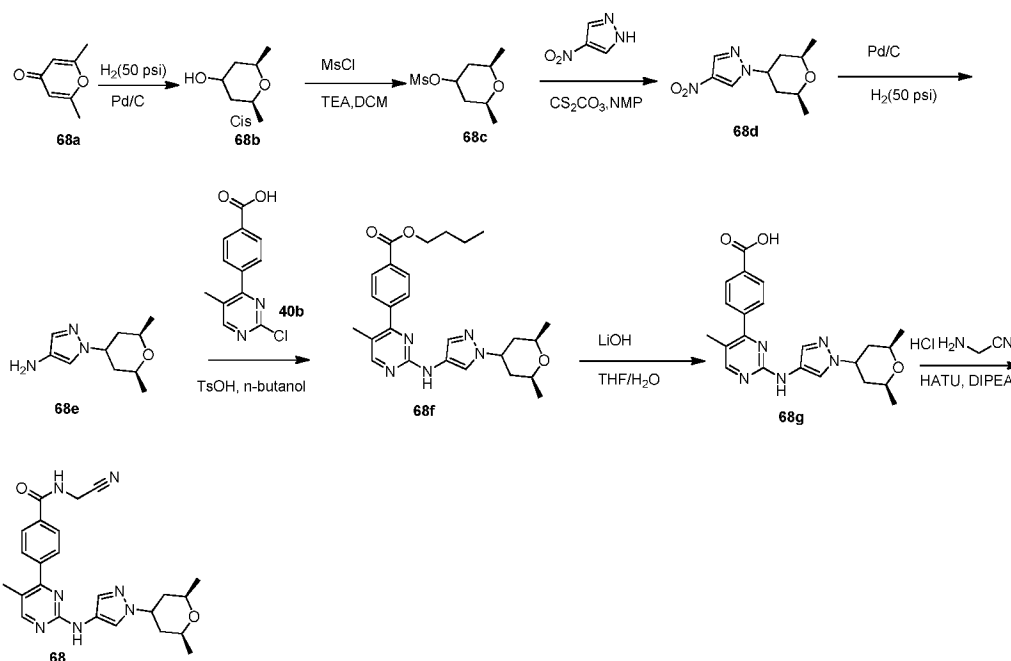
Стадия 4. 4-(5-метил-2-((1-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензойная кислота (67e)

[00346] Соединение **67e** (86 мг) синтезировали с выходом 99% с использованием способа получения, аналогичного третьей стадии Примера 3, с **67d** (90 мг, 0,23 ммоль) в качестве исходного материала. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,36$ мин, $m/z (M+H)^+ = 380,0$.

Стадия 5. N-(цианометил)-4-(5-метил-2-((1-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (67)

[00347] Соединение **67** (33,1 мг) синтезировали с выходом 34 % с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, с использованием **67e** (86 мг, 0,23 ммоль) и 2-аминоацетонитрила гидрохлорида (64 мг, 0,69 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 4,93$ мин, $m/z (M+H)^+ = 418,2$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,40 (s, 1H), 9,32 (t, $J = 5,2$ Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,55 (s, 1H), 4,35 (d, $J = 5,6$ Гц, 2H), 4,25 - 4,20 (m, 1H), 3,96 - 3,92 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,57 (t, $J = 9,2$ Гц, 1H), 3,44 - 3,38 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,11 - 1,99 (m, 2H), 1,73 - 1,61 (m, 2H).

Пример 68:



Стадия 1. Цис-2,6-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ол (68b)

[00348] Соединение **68a** (4 г, 32,2 ммоль) и Pd/C (4 г, 10% палладия на угле, смоченный водой, 55%) растворяли в EtOH (40 мл) и полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H₂ (50 фунтов на квадратный дюйм) в течение 18 часов. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали досуха с получением требуемого продукта (4 г, неочищенное) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3,90 - 3,75 (m, 1H), 3,49 - 3,42 (m, 2H), 1,96 - 1,90 (m, 3H), 1,23 (d, *J* = 6,4 Гц, 6H), 1,15 - 1,09 (m, 2H).

Стадия 2. Цис-2,6-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил метансульфонат (68c)

[00349] К смеси, состоящей из **68b** (1,0 г, 7,69 ммоль), Et₃N (2,3 г, 23,07 ммоль) и ДХМ (20 мл), добавляли MsCl (1,76 г, 15,37 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование: ДХМ: MeOH = 100:1) с получением требуемого продукта в виде бесцветного масла (1,35 г, выход 84%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ: 4,84 - 4,76 (m, 1H), 3,54 - 3,46 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,12 - 2,08 (m, 2H), 1,48 - 1,37 (m, 2H), 1,25 (d, *J* = 6,0 Гц, 6H).

Стадия 3. 1-(цис-2,6-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4-нитро-1H-пиразол (68d)

[00350] Раствор **68c** (1,35 г, 6,47 ммоль), 4-нитро-1*H*-пиразола (366 мг, 3,23 ммоль) и Cs₂CO₃ (3,2 г, 9,69 ммоль) в 20 мл NMP перемешивали при 140 °С в течение 18 часов в атмосфере N₂. Смесь охлаждали до КТ, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл*2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование: PE:EtOAc = 3:1) с получением указанного в заголовке продукта (655 мг, выход 89%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (способ 3): t_R = 1,40 мин, м/з (M+H)⁺ = 226,1.

Стадия 4. 1-(*цис*-2,6-диметилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1*H*-пиразол-4-амин (68e)

[00351] Смесь **68d** (655 мг, 2,89 ммоль) и Pd/C (100 мг, 10% палладия на угле, смоченный водой 55%) в MeOH (20 мл) перемешивали при 50 °С под H₂ (50 фунтов на квадратный дюйм) в течение 18 часов. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением требуемого продукта (523 мг, выход 92%) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (способ 3): t_R = 0,74 мин, м/з (M+H)⁺ = 196,2.

Стадия 5. Бутил-4-(2-((1-(*цис*-2,6-диметилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензоат (68f)

[00352] Соединение **68f** (468 мг) синтезировали с выходом 64% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **40**, с **40b** (392 мг, 1,58 ммоль) и **68e** (463 мг, 2,37 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): t_R = 1,89 мин, м/з (M+H)⁺ = 464,3.

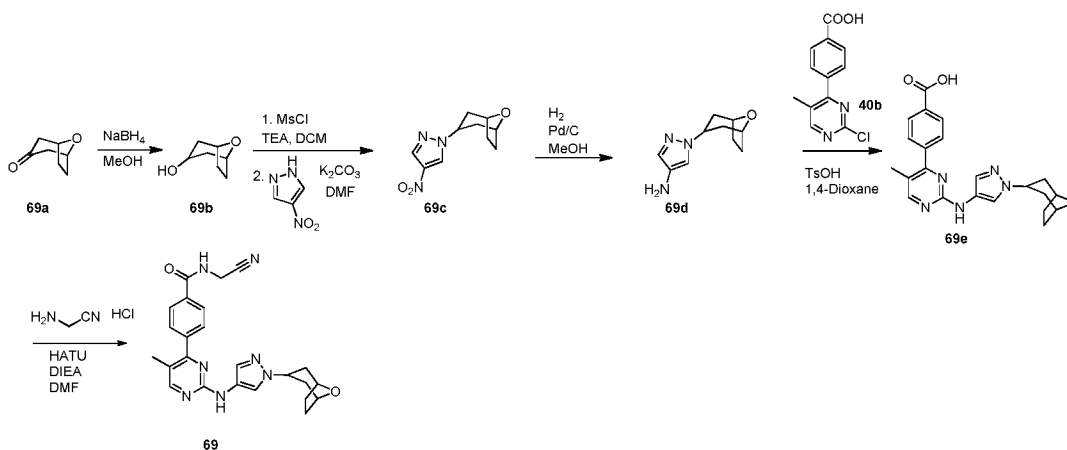
Стадия 6. 4-(2-((1-(*цис*-2,6-диметилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензойная кислота (68 г)

[00353] Соединение **68g** (411 мг) синтезировали с выходом 100% с использованием способа получения, аналогичного третьей стадии Примера **3**, с **68f** (468 мг, 1,01 ммоль) в качестве исходного материала. ЖХ-МС (способ 3): t_R = 1,11 мин, м/з (M+H)⁺ = 408,2.

Стадия 7. *N*-(цианометил)-4-(2-(1-(*цис*-2,6-диметилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид (68)

[00354] Соединение **68** (14,9 мг) синтезировали с выходом 23% с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, используя **68 г** (60 мг, 0,15 ммоль) и аминокетонитрила гидрохлорид (68 мг, 0,74 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 3,25$ мин, $m/z (M+H)^+ = 446,2$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,34 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,02 - 8,00 (m, 2H), 7,82 - 7,79 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,80 - 3,76 (m, 2H), 2,31 - 2,26 (m, 5H), 1,76 - 1,69 (m, 2H), 1,16 (d, $J = 6,0$ Гц, 6H).

Пример 69:



Стадия 1. (1R,5S)-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-ол (69b)

[00355] К раствору **69a** (2 г, 15,9 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли раствор $LiAlH_4$ (13 мл, 32 ммоль, 2,5 М в ТГФ) при 0 °С. После перемешивания в течение 1 часа при комнатной температуре смесь разбавляли ТГФ (100 мл) и повторно охлаждали до 0 °С. Реакционную смесь гасили водой (1,2 мл) и 10% водн. раствором NaOH (1,2 мл) с последующим добавлением воды (3,6 мл). Полученную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и затем перемешивали в течение 10 часов при КТ. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали с получением требуемого соединения (2,03 г) в виде бесцветного масла. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,48 - 4,37 (m, 1H), 4,14 - 3,17 (m, 1H), 3,71 - 3,68 (m, 1H), 2,30 - 2,23 (m, 1H), 1,97 - 1,83 (m, 3H), 1,78 - 1,45 (m, 4H).

Стадия 2. 1-((1R,5S)-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-нитро-1H-пиразол (69c)

[00356] К **69b** (1,61 г, 12,5 ммоль), TEA (3,8 г, 37,5 ммоль) и ДХМ (20 мл) добавляли

MsCl (2,1 г, 18,7 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при КТ в течение 2 часов и затем разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали водой (50 мл). Отделенную органическую фазу концентрировали досуха с получением неочищенного промежуточного соединения (1*R*,5*S*)-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-илметансульфоната (2,5 г, выход 96%) в виде желтого масла. Смесь (1*R*,5*S*)-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-ил метансульфоната (2,5 г, 12,1 ммоль), 4-нитро-1*H*-пиразола (1,4 г, 12,1 ммоль) и K₂CO₃ (5 г, 36,3 ммоль) в 40 мл ДМФА перемешивали при 60 °С в течение ночи. После охлаждения до КТ смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл). Отделенную органическую фазу концентрировали и очищали с помощью колонки на силикагеле (PE:EtOAc = 2:1) с получением **69c** (2 г, выход 76%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,94 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 4,70 - 4,40 (m, 1H), 4,26 - 4,22 (m, 1H), 4,05- 4,00 (m, 1H), 2,20 - 1,90 (m, 4H), 1,90 - 1,85 (m, 2H), 1,57 - 1,52 (m, 2H).

Стадия 3. 1-((1*R*,5*S*)-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1*H*-пиразол-4-амин (69d**)**

[00357] Соединение **69c** (2 г, 8,96 ммоль) и 10% палладия на угле (400 мг) суспендировали в MeOH (40 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 2 часов в атмосфере H₂ (50 фунтов на квадратный дюйм). Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью обращенной хроматографии (5-95% CH₃CN в воде) с получением указанного в заголовке продукта в виде желтого твердого вещества (400 мг, неочищенный продукт, выход 23%). ЖХ-МС (способ 3): t_R = 0,42 мин, м/з (M+H)⁺ = 194,0.

Стадия 4. 4-(2-((1-((1*R*,5*S*)-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензойная кислота (69e**)**

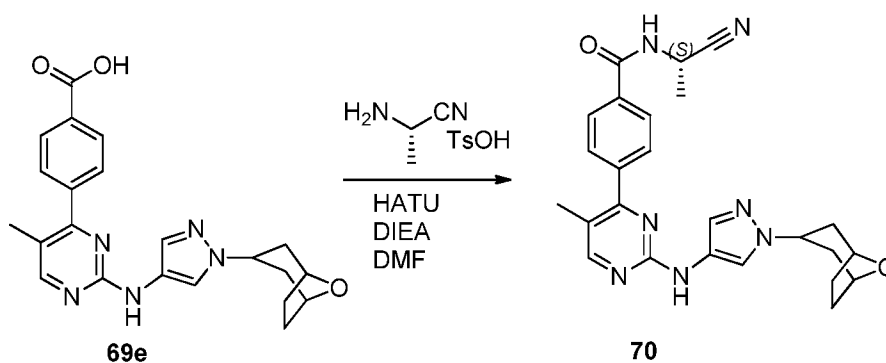
[00358] Смесь **69d** (100 мг, 0,52 ммоль), **40b** (194 мг, 0,78 ммоль) и TsOH (9 мг, 0,052 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) перемешивали при 120 °С в течение ночи. Смесь концентрировали досуха при пониженном давлении и очищали с помощью флэш-хроматографии (ACN в воде от 5% до 60%) с получением требуемого продукта (160 мг, выход 76%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (способ 3): t_R = 1,09 мин, м/з (M+H)⁺ = 406,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,42 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,54 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,60 - 4,51 (m, 0,6 H), 4,41

(шир. s, 2H), 4,41 - 4,30 (m, 0,4 H), 2,19 (s, 3H), 2,01 - 1,95 (m, 2H), 1,86 - 1,82 (m, 5H), 1,72 - 1,52 (m, 1H).

Стадия 6. 4-(2-((1-((1*R*,5*S*)-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-*N*-(цианометил)бензамид (69)

[00359] Соединение **69** (30,1 мг) синтезировали с выходом 56% с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **69e** (50,0 мг, 0,12 ммоль) и 2-аминоацетонитрила гидрохлорид (34,0 мг, 0,37 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,29$ мин, $m/z (M+H)^+ = 444,2$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,41 - 9,38 (m, 1H), 9,32 (t, $J = 5,6$ Гц, 1H), 8,39 - 8,37 (m, 1H), 8,00 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,56 - 7,54 (m, 1H), 4,58 - 4,53 (m, 0,6 H), 4,41 (шир. s, 2H), 4,35 (d, $J = 5,6$ Гц, 2H), 4,33 - 4,31 (m, 0,4 H), 2,38 - 2,23 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,02 - 1,92 (m, 2H), 1,86 - 1,86 (m, 4H), 1,66 - 1,56 (m, 1H).

Пример 70:



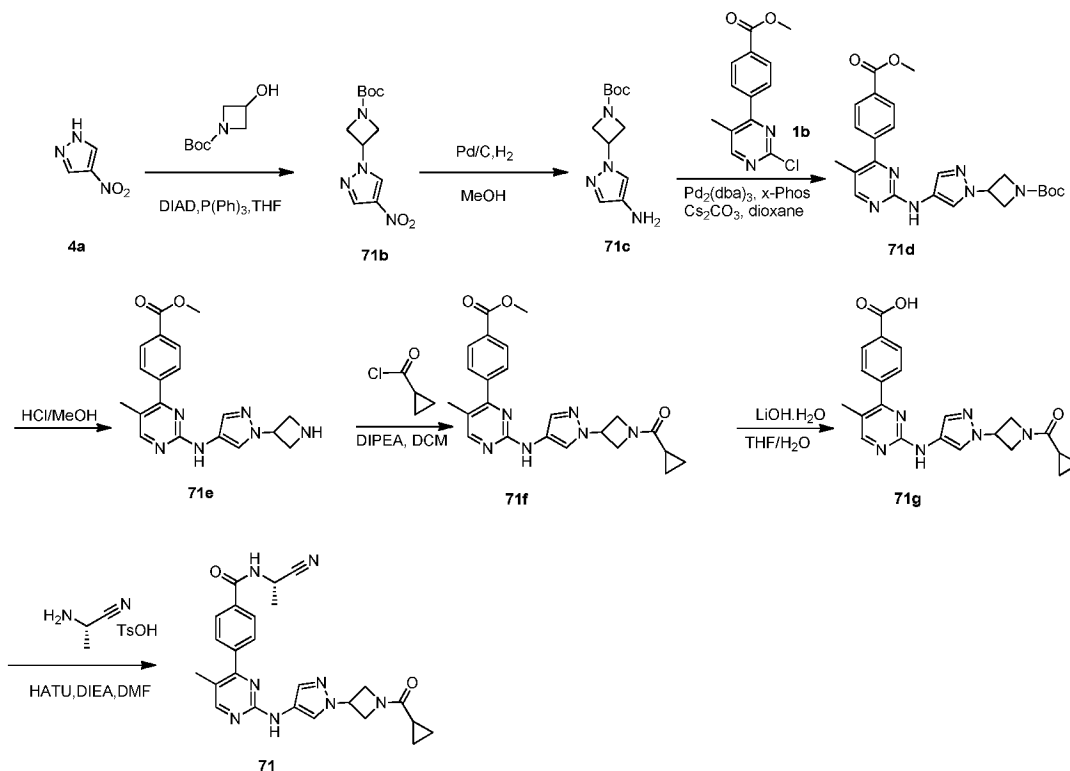
4-(2-((1-((1*R*,5*S*)-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-*N*-((*S*)-1-цианоэтил)бензамид (70)

[00360] Соединение **70** (27,6 мг) синтезировали с выходом 50% с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **69e** (50,0 мг, 0,12 ммоль) и (*S*)-2-аминопропаннитрил-4-метилбензолсульфонат (89,0 мг, 0,37 ммоль) в качестве исходных веществ.

[00361] ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 3,43$ мин, $m/z (M+H)^+ = 458,2$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,39 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 9,25 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 8,38 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 8,02 (d, $J = 6,4$

Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,55 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,04 - 5,00 (m, 1H), 4,61 - 4,51 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 2,50 - 2,49 (m, 1H), 2,34 (d, $J = 9,6$ Гц, 3H), 2,07 - 1,96 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,82 - 1,71 (m, 1H), 1,57 (d, $J = 6,8$ Гц, 4H)

Пример 71:



Стадия 1. Трет-бутил-3-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилат (71b)

[00362] Смесь **4a** (2,0 г, 17,7 ммоль), *tert*-бутил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата (3,1 г, 17,7 ммоль) и PPh_3 (7,0 г, 26,5 ммоль) в ТГФ (50 мл) перемешивали при 0 °С в течение 5 мин. Затем к реакционной смеси добавляли DIAD (5,4 г, 26,5 ммоль). После перемешивания в течение 16 часов при КТ реакционную смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (300 мл). Отделенный органический слой концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE: EtOAc = 10:1) с получением неочищенного продукта (4,7 г, 100% выход) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,32 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 5,09 - 5,06 (m, 1H), 4,45 - 4,41 (m, 2H), 4,35 - 4,31 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Стадия 2. Трет-бутил-3-(4-амино-1*H*-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилат (71с)

[00363] Смесь **71b** (4,0 г, 14,9 ммоль) и 10% палладия на угле (400 мг) в MeOH (8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов под H₂ (50 фунтов на квадратный дюйм). Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ДХМ: MeOH = 20:1) с получением указанного в заголовке продукта (1,3 г, выход 35%) в виде красного твердого вещества. ЖХ-МС (метод 3): t_R = 1,160 мин, м/з (M+H-56)⁺ = 183,1.

Стадия 3. Трет-бутил-3-(4-((4-(4-(метоксикарбонил)фенил)-5-метилпиримидин-2-ил)амино)-1*H*-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилат (71d)

[00364] Соединение **71с** (800 мг, 3,36 ммоль), **1b** (880 мг, 3,36 ммоль), Pd₂(dba)₃ (308 мг, 0,34 ммоль), XantPhos (320 мг, 0,67 ммоль) и Cs₂CO₃ (2,16 г, 6,72 ммоль) растворяли в диоксане (20 мл). Вышеуказанную смесь перемешивали при 110 °C в течение 2 часов в атмосфере N₂. Реакционную смесь охлаждали до КТ, концентрировали досуха и очищали с помощью флэш-хроматографии (PE: EtOAc = 1: 1) с получением указанного в заголовке продукта (1,5 г, выход 75%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (способ 3): t_R = 1,67 мин, м/з (M+H)⁺ = 465,2.

Стадия 4. Метил-4-(2-((1-(азетидин-3-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензоат (71e)

[00365] Соединение **71d** (1,1 г, 0,25 ммоль) растворяли в MeOH (20 мл) с последующим добавлением раствора HCl(г) в метаноле (2N, 8 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч. Смесь концентрировали и очищали с помощью обратной колонки (ацетонитрил в воде от 5 до 50%) с получением указанного в заголовке продукта (600 мг, 70% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (способ 3): t_R = 1,33 мин, м/з (M+H)⁺ = 365,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,58 (s, 1H), 9,12 (шир. s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,82 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,72 (s, 1H), 5,39 - 5,37(m, 1H), 4,30 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 3,20 (s, 3H).

Стадия 5. Метил-4-(2-((1-(1-(1-(циклопропанкарбонил)азетидин-3-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензоат (71f)

[00366] Смесь **71e** (200 мг, 0,55 ммоль) и DIPEA (213 мг, 1,65 ммоль) в ДХМ (3 мл) перемешивали при 0 °С в течение 5 мин. Затем к реакционной смеси добавляли циклопропанкарбонилхлорид (86 мг, 0,82 ммоль). После перемешивания в течение 2 часов при КТ, реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 3:7) с получением продукта (160 мг, 67% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (Способ 3): $t_R = 1,45$ мин, m/z (M+H)⁺ = 433,2. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,52 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,66 (s, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,67 (t, $J = 8,4$ Гц, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,27 (t, $J = 9,6$ Гц, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,57 (m, 1H), 0,72 (m, 4H).

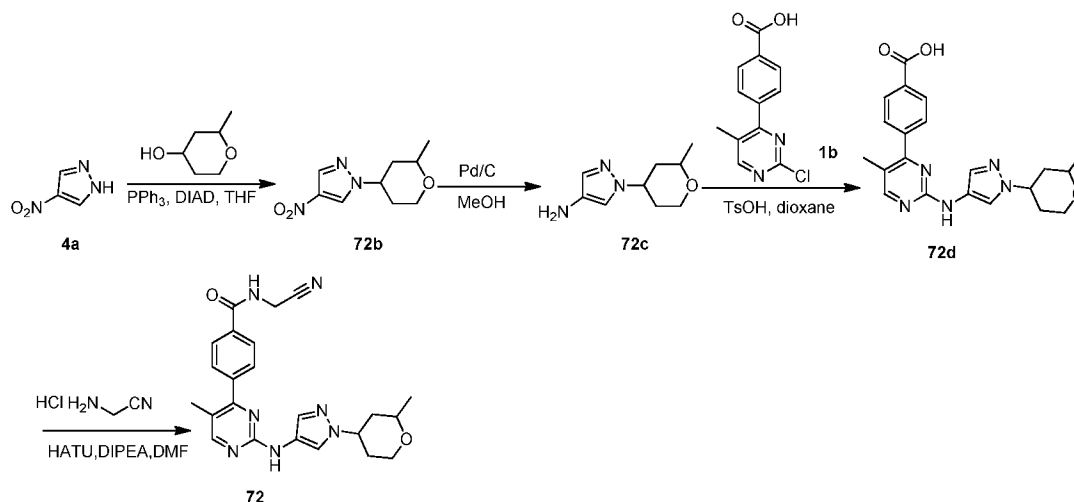
Стадия 6. 4-(2-((1-(1-(циклопропанкарбонил)азетидин-3-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензойная кислота (71 г)

[00367] Соединение **71f** (160 мг, 0,37 ммоль) и LiOH·H₂O (62,0 мг, 1,48 ммоль) растворяли в смеси ТГФ и H₂O (6 мл, об.: об. = 1: 1). Вышеуказанную смесь перемешивали при КТ в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением неочищенного продукта (150 мг, выход 97%) в виде оранжевого твердого вещества. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,05$ мин, m/z (M+H)⁺ = 419,1.

Стадия 7. (S)-N-(1-цианоэтил)-4-(2-((1-(1-(циклопропанкарбонил)азетидин-3-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид (71)

[00368] Соединение **71** (4 мг) синтезировали с выходом 6% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, с использованием **71e** (60 мг, 0,14 ммоль) и (*S*)-2-аминопропаннитрил-4-метилбензолсульфоната (35 мг, 0,14 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 2,81$ мин, m/z (M+H)⁺ = 471,3. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,38 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,81 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,71 (s, 1H), 5,27 - 5,21 (m, 1H), 5,12 - 5,06 (m, 1H), 4,79 - 4,77 (m, 1H), 4,65 - 4,62 (m, 1H), 4,47 - 4,43 (m, 1H), 4,32 - 4,28 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,69 - 1,59 (m, 4H), 0,90 - 0,83 (m, 4H).

Пример 72:



Стадия 1. 1-(2-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4-нитро-1H-пиразол (72b)

[00369] Соединение **72b** (1,8 г) синтезировали с выходом 97% с помощью способа получения, аналогичного первой стадии Примера 71, используя **4a** (1,0 г, 8,8 ммоль) и 2-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ол (1,0 г, 8,8 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,37$ мин, $m/z (M+H)^+ = 212,1$.

Стадия 2. 1-(2-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-амин (72c)

[00370] Соединение **72c** (3,4 г) синтезировали с выходом 100% с помощью способа получения, аналогичного второй стадии Примера 71, используя **72b** (3,7 г, 17,6 ммоль) в качестве исходного вещества. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 0,60$ мин, $m/z (M+H)^+ = 182,1$.

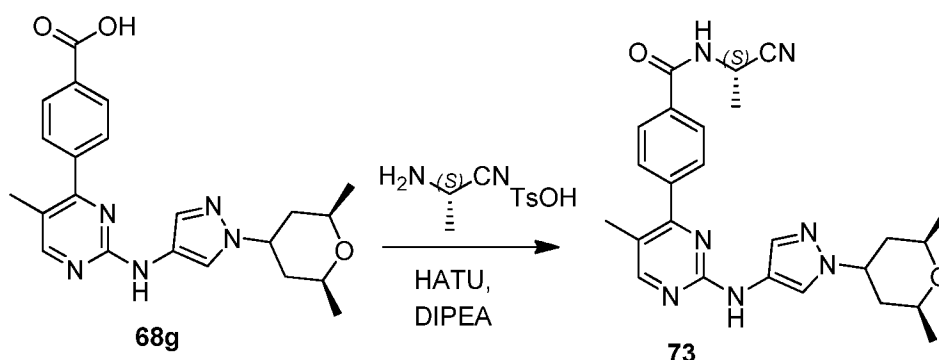
Стадия 3. 4-(5-метил-2-((1-(2-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензойная кислота (72d)

[00371] Соединение **72d** (110 мг) синтезировали с выходом 47% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 69, используя **72c** (217 мг, 1,2 ммоль) и **1b** (150 мг, 0,6 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,07$ мин, $m/z (M+H)^+ = 394,2$.

Стадия 4. N-(цианометил)-4-(5-метил-2-((1-(2-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (72)

[00372] Соединение **72** (32 мг) синтезировали с выходом 27% с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **72d** (110 мг, 0,28 ммоль) и гидрохлорид 2-аминоацетонитрила (52 мг, 0,56 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 7,79$ мин, $m/z (M+H)^+ = 432,2$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,38 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,85 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,67 (s, 1H), 4,60 - 4,56 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,91 - 3,87 (m, 2H), 3,81 - 3,74 (m, 1H), 2,37 - 2,10 (m, 6H), 1,92 - 1,83 (m, 1H), 1,23 (d, $J = 8,4$ Гц, 3H).

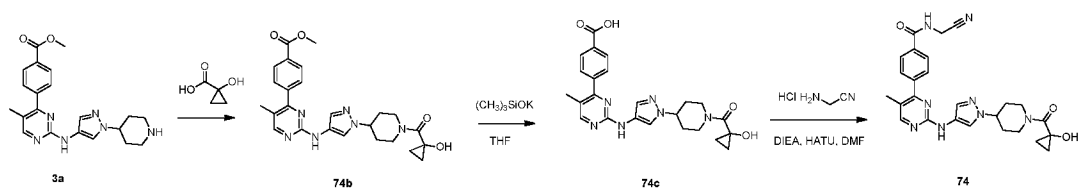
Пример 73:



N-((S)-1-цианоэтил)-4-(2-((1-(цис-2,6-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид (73)

[00373] Соединение **73** (22 мг) синтезировали с выходом 20% с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **68 г** (100 мг, 0,25 ммоль) и (S)-2-аминопропаннитрил-4-метилбензолсульфонат (65 мг, 0,27 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 3,34$ мин, $m/z (M+H)^+ = 460,3$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,34 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,82 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,62 (s, 1H), 5,13 - 5,07 (m, 1H), 4,54 (s, 1H), 3,80 - 3,76 (m, 2H), 2,31 - 2,26 (m, 5H), 1,76 - 1,67 (m, 5H), 1,16 (d, $J = 6,0$ Гц, 6H)

Пример 74:



Стадия 1. Метил-4-(2-((1-(1-(1-гидроксициклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпириимидин-4-ил)бензоат (74b)

[00374] Соединение 3a (800 мг, 2,04 ммоль), 1-гидроксициклопропанкарбоновую кислоту (208 мг, 2,04 ммоль), DIPEA (789 мг, 6,12 ммоль), EDCI (482 мг, 2,45 ммоль) и НОВТ (330,7 мг, 2,45 ммоль) растворяли в ДМФА (8 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. H_2O (10 мл) добавляли к вышеуказанному раствору, затем экстрагировали EtOAc (10 мл*3). Объединенные органические фазы концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали с помощью преп. ВЭЖХ с получением требуемого продукта (500 мг, выход 51%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,47$ мин, m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 477,2$.

Стадия 2. 4-(2-((1-(1-(1-гидроксициклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпириимидин-4-ил)бензойная кислота (74c)

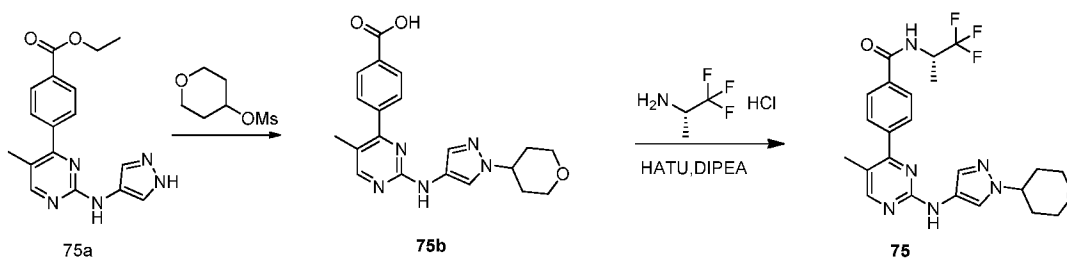
[00375] Соединение 74b (190 мг, 0,4 ммоль) и $(\text{CH}_3)_3\text{SiOK}$ (154 мг, 1,2 ммоль) растворяли в ТГФ (сухой, 2 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь доводили при помощи HCl (водн., 10%) до $\text{pH} = 2\sim 3$ и концентрировали *in vacuo* с получением требуемого продукта (400 мг, неочищенный, 100% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 0,84$ мин, m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 463,2$.

Стадия 3. N-(цианометил)-4-(2-((1-(1-(1-гидроксициклопропанкарбонил) пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпириимидин-4-ил)бензамид (74)

[00376] Соединение 74 (50 мг) синтезировали с выходом 25% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, используя 74c (400 мг, неочищенный, 0,4 ммоль) и гидрохлорид 2-аминоацетонитрила (44 мг, 0,48 ммоль) в

качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,30$ мин, $m/z (M+H)^+ = 501,3$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,40 (s, 1H), 9,34 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,55 (s, 1H), 6,33 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 4,45 - 4,34 (m, 5H), 3,14 - 2,83 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,01 (d, $J = 10,8$ Гц, 2H), 1,80 (d, $J = 2,4$ Гц, 2H), 0,92 (dd, $J_1 = 8,4, 4,0$ Гц, 2H), 0,76 (d, $J = 2,4$ Гц, 2H).

Пример 75:



Стадия 1. 4-(5-метил-2-((1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензойная кислота (75b)

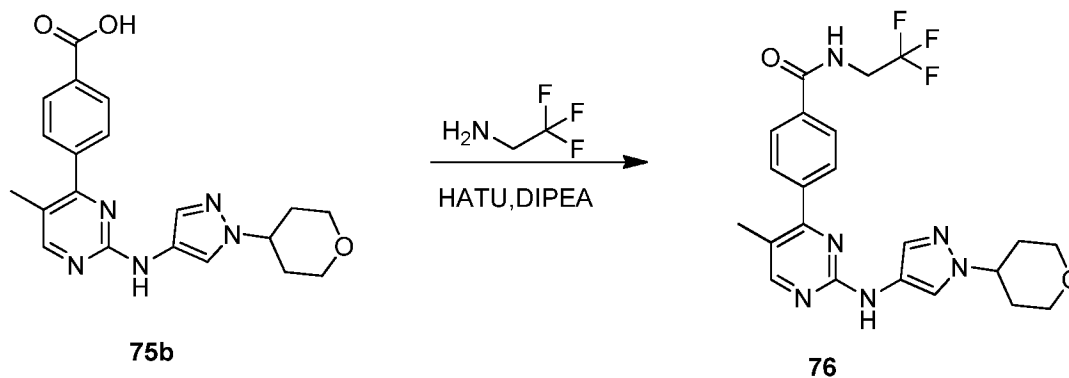
[00377] Соединение **75a** (1,7 г, 5,08 ммоль), тетрагидро-2H-пиран-4-ил метансульфонат (2,3 г, 12,7 ммоль) и карбонат цезия (8,3 г, 25,4 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (15 мл). Полученную смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 ч. После охлаждения до КТ смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенной хроматографии (элюент: от 5% до 95% ацетонитрила в воде) с получением требуемого продукта **89b** (620 мг, выход 32%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,11$ мин, $m/z (M+H)^+ = 380,2$.

Стадия 2. (S)-4-(5-метил-2-((1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)бензамид (75)

[00378] Соединение **75** (65 мг) синтезировали с выходом 65% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, используя **75b** (80 мг, 0,21 ммоль) и (S)-1,1,1-трифторпропан-2-амин гидрохлорид (63 мг, 0,42 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,27$ мин, $m/z (M+H)^+ = 475,2$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,39 (s, 1H), 8,97 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,56 (s, 1H), 4,92 - 4,86 (m, 1H), 4,35 - 4,29 (m, 1H), 3,94 (d, $J = 11,2$

Гц, 2H), 3,47 - 3,41(m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,93 - 1,84 (m, 4H), 1,39 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H).

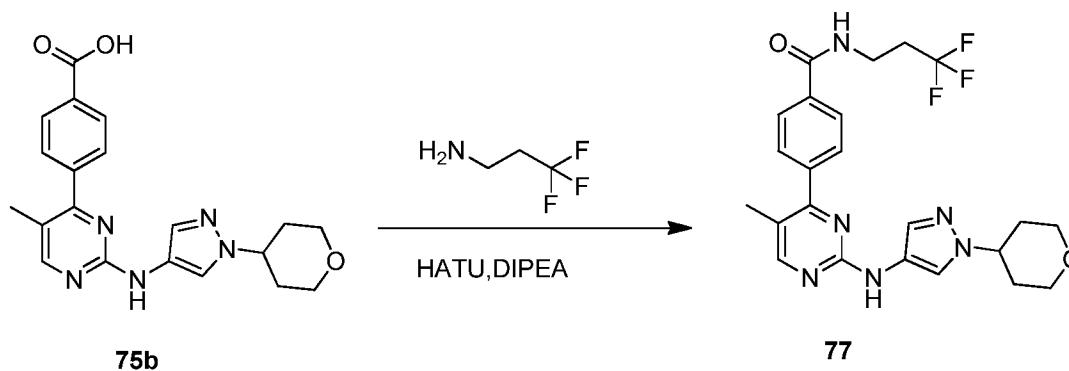
Пример 76:



4-(5-метил-2-((1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиридин-4-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид (76)

[00379] Соединение **76** (74,2 мг) синтезировали с выходом 77% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **75b** (80 мг, 0,21 ммоль) и 2,2,2-трифторэтанамин (42 мг, 0,42 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 3,30$ мин, m/z (M+H)⁺ = 461,2; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,38 (s, 1H), 9,21 (t, $J = 6,4$ Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,55 (s, 1H), 4,37 - 4,29 (m, 1H), 4,17 - 4,08 (m, 2H), 3,94 (d, $J = 11,2$ Гц, 2H), 3,48 - 3,41(m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,92 - 1,84 (m, 4H).

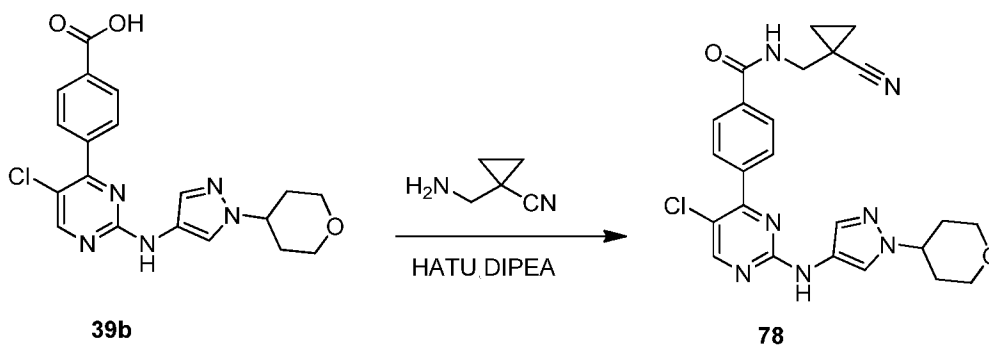
Пример 77:



4-(5-метил-2-((1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(3,3,3-трифторпропил)бензамид (77)

[00380] Соединение 77 (69 мг) синтезировали с выходом 69% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, используя 75b (80 мг, 0,21 ммоль) и 3,3,3-трифторпропан-1-амин (63 мг, 0,42 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,42$ мин, $m/z (M+H)^+ = 475,2$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,39 (s, 1H), 8,81 (t, $J = 5,6$ Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,55 (s, 1H), 4,35 - 4,30 (m, 1H), 3,94 (d, $J = 11,6$ Гц, 2H), 3,55 - 3,50 (m, 2H), 3,47 - 3,41 (m, 2H), 2,62 - 2,53 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,92 - 1,83 (m, 4H).

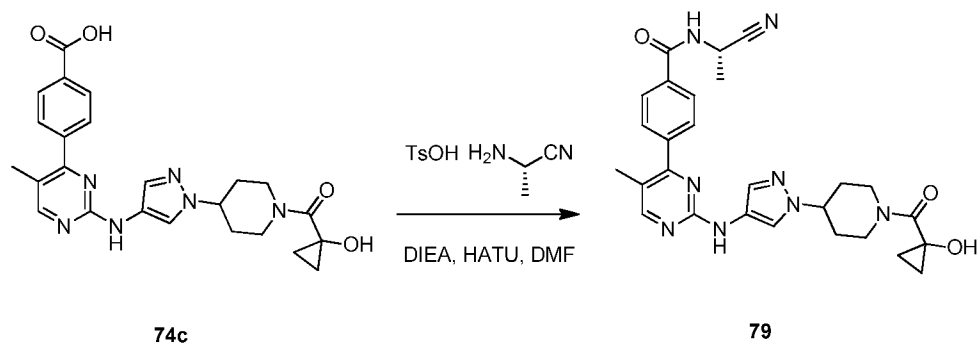
Пример 78:



4-(5-хлор-2-((1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-((1-цианоциклопропил)метил)бензамид (78)

[00381] Соединение 78 (73,6 мг) синтезировали с выходом 77% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, используя 39b (80 мг, 0,2 ммоль) и 1-(аминометил)циклопропанкарбонитрил (38 мг, 0,4 ммоль) в качестве исходных веществ. Указанное в заголовке соединение очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Способ В). ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,22$ мин, $m/z (M+H)^+ = 478,2$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,83 (s, 1H), 9,04 (t, $J = 6,0$ Гц, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,91 (шир s, 3H), 7,57 (s, 1H), 4,36-4,32 (m, 1H), 3,95-3,92 (m, 2H), 3,47-3,42 (m, 4H), 1,93-1,87 (m, 4H), 1,25-1,22 (m, 2H), 1,19-1,13 (m, 2H).

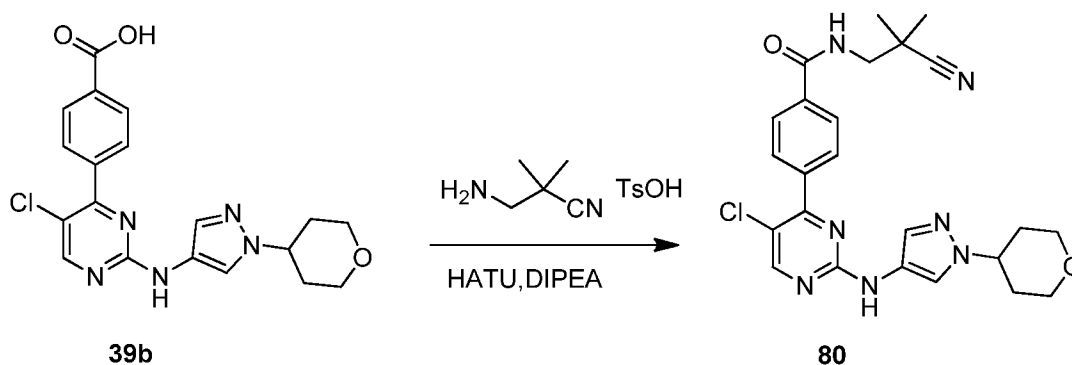
Пример 79:



(S)-N-(1-цианоэтил)-4-(2-((1-(1-(1-гидроксициклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиридин-4-ил)бензамид (79)

[00382] Соединение **79** (56 мг) синтезировали с выходом 29% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **74c** (250 мг, неочищенный, 0,378 ммоль) и (S)-2-аминопропаннитрил-4-метилбензолсульфонат (109,7 мг, 0,454 ммоль) в качестве исходных веществ. Указанное в заголовке соединение очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Способ В). ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,03$ мин, $m/z (M+H)^+ = 515,3$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,34 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,83 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,65 (s, 1H), 5,10 (dd, $J_1 = 14,4, 6,8$ Гц, 1H), 4,89 - 4,55 (m, 2H), 4,49 - 4,41 (m, 1H), 3,21 - 2,86 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,16 (d, $J = 10,0$ Гц, 2H), 2,07 - 1,92 (m, 2H), 1,68 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1,07 (s, 2H), 0,92 (d, $J = 2,4$ Гц, 2H).

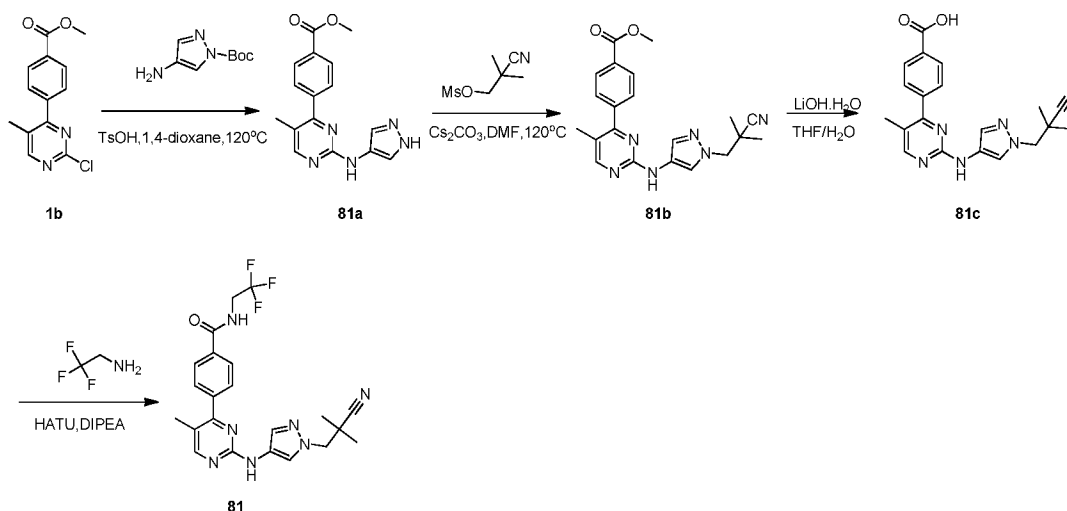
Пример 80:



4-(5-хлор-2-((1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(2-циано-2-метилпропил)бензамид (80)

[00383] Соединение **80** (47,4 мг) синтезировали с выходом 79% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **39b** (50 мг, 0,12 ммоль) и 3-амино-2,2-диметилпропаннитрил-4-метилбензолсульфонат (68 мг, 0,25 ммоль) в качестве исходных веществ. Указанное в заголовке соединение очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Способ В). ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,30$ мин, m/z $(M+H)^+ = 480,2$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,82 (s, 1H), 8,93 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,90 (s, 3H), 7,58 (s, 1H), 4,37 - 4,31 (m, 1H), 3,93 (d, $J = 11,2$ Гц, 2H), 3,50 (d, $J = 6,4$ Гц, 2H), 3,48 - 3,41 (m, 2H), 1,93 - 1,92 (m, 4H), 1,36 (s, 6H).

Пример 81:



Стадия 1. Метил-4-(2-((1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиридин-4-ил)бензоат (**81a**)

[00384] Соединение **1b** (5,0 г, 19,10 ммоль), трет-бутил-4-амино-1H-пиразол-1-карбоксилат (5,20 г, 28,6 ммоль) и TsOH (328 мг, 1,91 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (5 мл). Полученный раствор перемешивали при 120 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали EtOAc (300 мл*2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл*2), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: ДХМ: MeOH = 20:1) с получением требуемого продукта (1,6 г, выход 27%) в виде зеленого твердого вещества.

ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,40$ мин, $m/z (M+H)^+ = 310,1$.

Стадия 2. Метил-4-(2-((1-(2-циано-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензоат (81b)

[00385] Соединение **81a** (300 мг, 0,97 ммоль), 2-циано-2-метилпропилметансульфонат (344 мг, 1,94 ммоль) и CS_2CO_3 (629 мг, 1,94 ммоль) растворяли в ДМФА (1,5 мл). Смесь перемешивали при 120 °С в течение ночи и охлаждали до КТ. К вышеуказанному раствору добавляли воду (30 мл) и EtOAc (60 мл). Органический слой отделяли и концентрировали под вакуумом с получением остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: ДХМ: MeOH = 10:1) с получением указанного в заголовке продукта (255 мг, выход 67%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,55$ мин, $m/z (M+H)^+ = 391,2$.

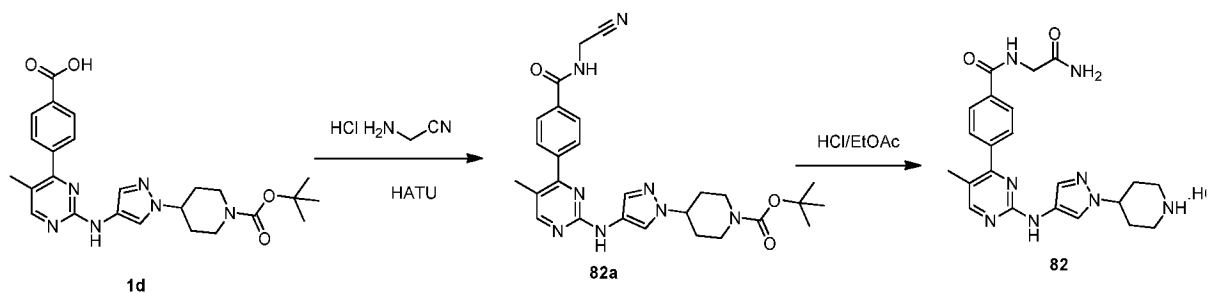
Стадия 3. 4-(2-((1-(2-циано-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензойная кислота (81c)

[00386] Соединение **81c** (200 мг) синтезировали с выходом 83% с использованием способа получения, аналогичного третьей стадии Примера 3, с **81b** (250 мг, 0,64 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,10$ мин, $m/z (M+H)^+ = 377,1$.

Стадия 4. 4-(2-((1-(2-циано-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид (81)

[00387] Соединение **81** (80 мг) синтезировали с выходом 33% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, используя **81c** (200 мг, 0,53 ммоль) и 2,2,2-трифторэтанамина (63 мг, 0,64 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 3,09$ мин, $m/z (M+H)^+ = 458,2$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСO- d_6) δ 9,51 (s, 1H), 9,22 (t, $J = 6,0$ Гц, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,02 - 8,00 (m, 3H), 7,81 (d, $J = 7,2$ Гц, 2H), 7,59 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,17 - 4,09 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,31 (s, 6H).

Пример 82:



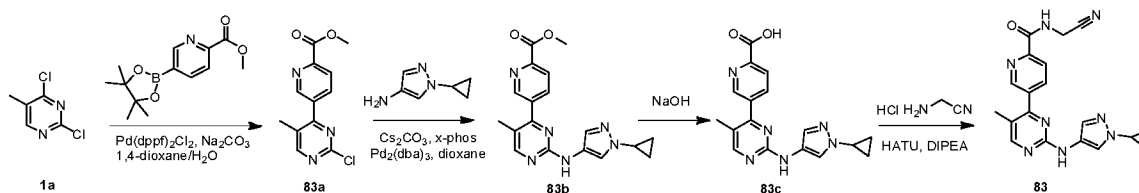
Стадия 1. трет-бутил-4-(4-((4-(4-((цианометил)карбамоил)фенил)-5-метилпириимидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (82a)

[00388] Соединение **82a** (22,5 мг) синтезировали с выходом 77% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, с использованием **1d** (272 мг, 0,57 ммоль) и 2-аминоацетонитрила гидрохлорида (32,8 мг, 0,57 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,63$ мин, $m/z (M+H)^+ = 517,3$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,31 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,77 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,45 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,41 (d, $J = 5,6$ Гц, 2H), 4,32 - 4,26 (m, 1H), 4,17 - 4,13 (m, 2H), 2,98 - 2,91 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,14 - 2,12 (m, 2H), 1,90 - 1,86 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Стадия 2. N-(2-амино-2-оксоэтил)-4-(5-метил-2-((1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пириимидин-4-ил)бензамида гидрохлорид (82)

[00389] Соединение **82a** (50 мг, 0,1 ммоль) растворяли в HCl/EtOAc (2 N, 2 мл) и полученный раствор перемешивали при КТ в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (способ А) с получением указанного в заголовке соединения **82** (10 мг, 24% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 2,38$ мин, $m/z (M+H)^+ = 435,0$; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,37 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 7,2$ Гц, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 7,2$ Гц, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,10 - 4,14 (m, 1H), 3,85 (d, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,02 (d, $J = 11,6$ Гц, 2H), 2,61 - 2,54 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,92 - 1,90 (m, 2H), 1,74 - 1,71 (m, 2H).

Пример 83:



Стадия 1. Метил-5-(2-хлор-5-метилпириимдин-4-ил)пиколинат (83а)

[00390] Соединение **1a** (632 мг, 3,88 ммоль) растворяли в смеси 1,4-диоксана и H₂O (4,5 мл, об./об. = 8:1) с последующим добавлением метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиколината (510 мг, 1,94 ммоль), Na₂CO₃ (411 мг, 3,88 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (142 мг, 0,19 ммоль) последовательно. Смесь перемешивали при 85 °С в течение 16 часов в атмосфере N₂. После охлаждения до комнатной температуры, смесь концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование: PE:EtOAc = 1:1) с получением указанного в заголовке продукта (290 мг, выход 57%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (Способ 3): t_R = 1,297 мин, м/з (M+H)⁺ = 264,0; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,99 (dd, J = 0,8, 2,0 Гц, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,29 (dd, J = 0,8, 8,4 Гц, 1H), 8,16 (d, J = 2,0, 8,0 Гц, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).

Стадия 2. Метил-5-(2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпириимдин-4-ил)пиколинат (83b)

[00391] Соединение **83b** (210 мг) синтезировали с выходом 78% с помощью способа получения, аналогичного второй стадии Примера 1, используя **83a** (200 мг, 0,76 ммоль) и 1-циклопропил-1H-пиразол-4-амин (112 мг, 0,91 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): t_R = 1,373 мин, м/з (M+H)⁺ = 351,1.

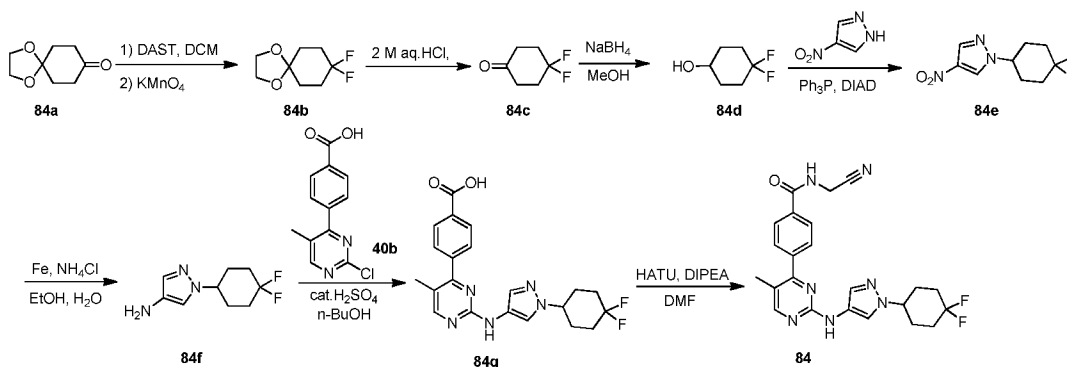
Стадия 3. 5-(2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпириимдин-4-ил)пиколиновая кислота (83c)

[00392] Соединение **83c** (80 мг) синтезировали с выходом 40% с использованием способа получения, аналогичного третьей стадии Примера 1, с использованием **83b** (210 мг, 0,6 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): t_R = 0,994 мин, м/з (M+H)⁺ = 337,1.

Стадия 3. *N*-(цианометил)-5-(2-((1-циклопропил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпириимидин-4-ил)пиколинамид (**83**)

[00393] Соединение **83** (7 мг) синтезировали с выходом 16% с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **83с** (40 мг, 0,12 ммоль) и гидрохлорид 2-аминоацетонитрила (13,3 мг) в качестве исходных веществ. Указанное в заголовке соединение очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Способ В). ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 3,070$ мин, $m/z (M+H)^+ = 375,2$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,88 (s, 1H), 8,40 (d, $J = 8,0$, 1H), 8,36 (d, $J = 8,0$, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,18 (dd, $J = 2,0, 8,0$ Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 4,46 (d, $J = 6,4$ Гц, 2H), 3,60 - 3,55 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,14 - 1,10 (m, 2H), 1,03 - 0,98 (m, 2H).

Пример 84:



Стадия 1. 8,8-дифтор-1,4-диоксаспиро[4.5]декан (**84b**)

[00394] К раствору 1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-она (1 г, 6,4 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли DAST (1,3 г, 8,2 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 35 °С в течение 4 ч. Смесь разбавляли *насыщ.* водным раствором $NaHCO_3$ (20 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл*2). К объединенным органическим слоям добавляли раствор $KMnO_4$ (1,3 г, 8,2 ммоль, в 20 мл H_2O). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом с получением требуемого продукта в виде бесцветного масла (1 г, выход 91%). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,96 (s, 4H), 2,11 - 2,00 (m, 4H), 1,82 - 1,78 (m, 4H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $CDCl_3$) δ -105,03.

Стадия 2. 4,4-дифторциклогексанон (**84с**)

[00395] Соединение **84b** (1 г, 5,6 ммоль) растворяли в *водн.* растворе HCl (2 мл, 2N). Полученную смесь перемешивали при 100 °С в течение 12 часов. После охлаждения до КТ смесь разбавляли ДХМ (10 мл) и доводили до pH = 7~8 *насыщенным* раствором NaHCO₃. Отделенный органический слой промывали *насыщенным* раствором NaHCO₃, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха с получением требуемого продукта в виде бесцветного масла (700 мг, выход 93%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 2,56 - 2,53 (m, 4H), 2,36 - 2,27 (m, 4H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -100,27.

Стадия 3. 4,4-дифторциклогексанол (**84d**)

[00396] К раствору **84c** (700 мг, 5,2 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли NaBH₄ (395 мг, 10,4 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. Смесь разбавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл*2). Объединенные органические слои концентрировали досуха с получением требуемого продукта в виде бесцветного масла (700 мг, выход 99%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3,94 - 3,90 (m, 1H), 2,17 - 2,01 (m, 2H), 1,90 - 1,73 (m, 6H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ - 99,68, -102,94.

Стадия 4. 1-(4,4-дифторциклогексил)-4-нитро-1H-пиразол (**84e**)

[00397] 4-нитро-1H-пиразол (576 мг, 5,1 ммоль), **84d** (700 мг, 5,1 ммоль), PPh₃ (2 г, 7,7 ммоль) и DIAD (1,56 г, 7,7 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл) и полученную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь концентрировали досуха. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование: PE: EtOAc = 2:1) с получением требуемого продукта в виде белого твердого вещества (220 мг, выход 19%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,18 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 4,32 - 4,26 (m, 1H), 2,33 - 2,24 (m, 4H), 2,19 - 2,11 (m, 2H), 2,04 - 1,90 (m, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ - 95,32, -95,96, -100,89, -101,53.

Стадия 5. 1-(4,4-дифторциклогексил)-1H-пиразол-4-амин (**84f**)

[00398] Соединение **84e** (220 мг, 0,95 ммоль), порошок Fe (160 мг, 2,86 ммоль) и NH₄Cl (252 мг, 4,75 ммоль) суспендировали в смеси EtOH и H₂O (4,5 мл, об.:об.= 8:1), которую перемешивали при 85 °С в течение 3 часов. После охлаждения до КТ смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением требуемого продукта в виде черного твердого

вещества (190 мг, 99% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,20 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,17 - 4,10 (m, 1H), 2,23 - 2,05 (m, 6H), 1,97 - 1,82 (m, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ - 94,80, - 95,43, -100,63, -101,26.

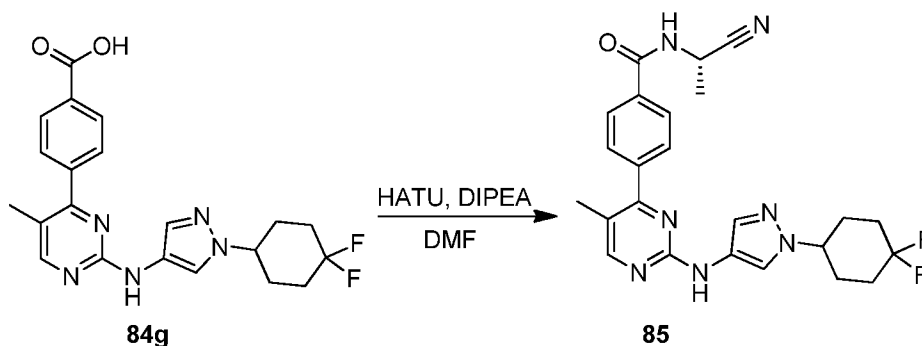
Стадия 6. 4-(2-((1-(4,4-дифторциклогексил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензойная кислота (84 г)

[00399] К смеси **40b** (233 мг, 0,94 ммоль) и **84f** (190 мг, 0,94 ммоль) в *n*-BuOH (4 мл) добавляли насыщ. H_2SO_4 (0,25 мл, 1 капля в 1 мл *n*-BuOH). Смесь перемешивали при 120 °C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали досуха и очищали с помощью преп. ВЭЖХ (Способ А) с получением требуемого продукта в виде желтого твердого вещества (100 мг, выход 26%). ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,13$ мин, m/z $(\text{M}+\text{H})^+ = 414,1$.

Стадия 7. N-(цианометил)-4-(2-((1-(4,4-дифторциклогексил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид (84)

[00400] Соединение **84** (14 мг) синтезировали с выходом 21% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, используя **84 г** (50 мг, 0,12 ммоль) и гидрохлорид 2-аминоацетонитрила (55 мг, 0,6 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 3,42$ мин, m/z $(\text{M}+\text{H})^+ = 452,2$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,34 (s, 1H), 8,03 - 8,01 (m, 3H), 7,83 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,65 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,34 - 4,30 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,21 - 1,99 (m, 8H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -95,69, -96,32, -102,62, -103,25.

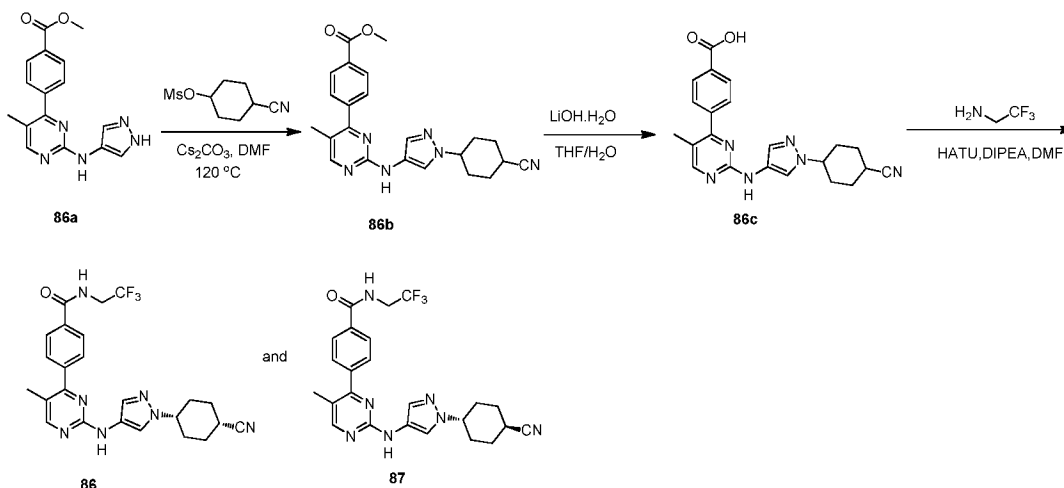
Пример 85:



(S)-N-(1-цианоэтил)-4-(2-((1-(4,4-дифторциклогексил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпириимидин-4-ил)бензамид (85)

[00401] Соединение **85** (32 мг) синтезировали с 36% выходом с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, с использованием **84 г** (80 мг, 0,19 ммоль) и (S)-2-аминопропаннитрил-4-метилбензолсульфоната (94 мг, 0,38 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 3,61$ мин, $m/z (M+H)^+ = 466,2$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,32 - 8,31 (m, 1H), 8,00 - 7,99 (m, 3H), 7,78 - 7,76 (m, 2H), 7,61 - 7,59 (m, 1H), 5,09 - 5,05 (m, 1H), 4,28 - 4,27 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,23 - 1,96 (m, 8H), 1,67 - 1,63 (m, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -91,65, -92,28, -98,76, -99,34 (m, CF_2).

Пример 86 и Пример 87



Стадия 1. Метил-4-(2-((1-(4-цианоциклогексил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпириимидин-4-ил)бензоат (86b)

[00402] Соединение **86b** (55 мг) синтезировали с выходом 16% с помощью способа получения, аналогичного второй стадии Примера **81**, используя **86a** (250 мг, 0,81 ммоль) и 4-цианоциклогексилметансульфонат (328 мг, 1,6 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,57$ мин, $m/z (M+H)^+ = 417,1$.

Стадия 2. 4-(2-((1-(4-цианоциклогексил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпириимидин-4-ил)бензойная кислота (86c)

[00403] Соединение **86c** (53 мг) синтезировали с выходом 100% с помощью способа получения, аналогичного третьей стадии Примера **3**, с **86b** (55 мг, 0,13 ммоль) в качестве

исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,11$ мин, $m/z (M+H)^+ = 403,2$.

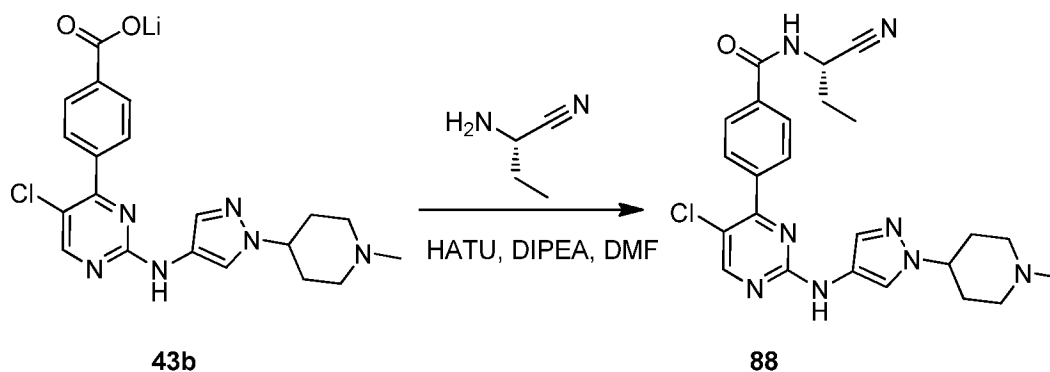
Стадия 3. 4-(2-((1-(*цис*-4-цианоциклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-*N*-(2,2,2-трифторэтил)бензамид (86) и 4-(2-((1-(*транс*-4-цианоциклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-*N*-(2,2,2-трифторэтил)бензамид (87)

[00404] Соединение **86** (3,5 мг) и **87** (3,6 мг) синтезировали с выходом 12% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **86с** (50 мг, 0,12 ммоль) и 2,2,2-трифторэтанамин (15 мг, 0,15 ммоль) в качестве исходных веществ. Остаток очищали с помощью преп. ТСХ (ДХМ/МеОН = 10/1) с получением указанного в заголовке соединения (соединений).

[00405] **86**: ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 3,77$ мин, $m/z (M+H)^+ = 484,2$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,24 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,91 - 7,89 (m, 2H), 7,72 (s, 2H), 7,49 (s, 1H), 4,04 - 4,02 (m, 3H), 3,04 (s, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,17 - 2,01 (m, 6H), 1,82 - 1,75 (m, 2H).

[00406] **87**: ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 3,78$ мин, $m/z (M+H)^+ = 484,2$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,22 (s, 1H), 7,90 - 7,77 (m, 3H), 7,69 - 7,67 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 4,07 - 4,03 (m, 3H), 2,60 (s, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,07 - 1,94 (m, 2H), 1,78 - 1,63 (m, 4H), 1,20 (m, 2H).

Пример 88:

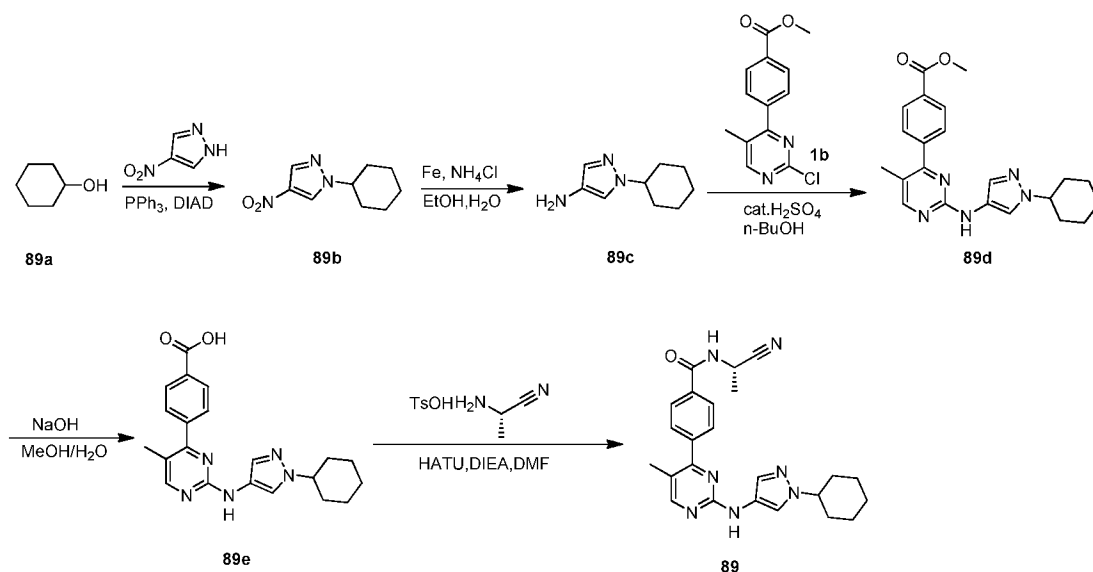


(*S*)-4-(5-хлор-2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-*N*-(1-цианопропил)бензамид (88)

[00407] Соединение **88** (200,2 мг) синтезировали с выходом 43% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **43b** (400 мг,

0,96 ммоль) и (*S*)-2-аминобутаннитрил (122 мг, 1,45 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,09$ мин, $m/z (M+H)^+ = 479,2$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,82 (s, 1H), 9,27 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,92 - 7,88 (m, 3H), 7,56 (s, 1H), 4,91 (q, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,10 - 4,01 (m, 1H), 2,83 (d, $J = 11,2$ Гц, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,07 - 2,02 (m, 2H), 2,00 - 1,85 (m, 6H), 1,03 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Пример 89:



Стадия 1. 1-циклогексил-4-нитро-1H-пиразол (89b)

[00408] 4-нитро-1H-пиразол (3,39 г, 30 ммоль), соединение **89a** (3 г, 30 ммоль), PPh_3 (11,8 г, 45 ммоль) и DIAD (9,1 г, 45 ммоль) растворяли в ТГФ (40 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь концентрировали досуха. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование: PE: EtOAc = 5: 1) с получением требуемого продукта в виде белого твердого вещества (2 г, выход 34%). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,89 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 4,27 - 4,19 (m, 1H), 2,04 - 1,98 (m, 2H), 1,83 - 1,63 (m, 5H), 1,44 - 1,32 (m, 2H), 1,25 - 1,20 (m, 1H).

Стадия 2. 1-циклогексил-1H-пиразол-4-амин (89c)

[00409] Соединение **89b** (2 г, 10 ммоль), Fe (1,68 г, 30 ммоль) и NH_4Cl (2,65 г, 50 ммоль) суспендировали в смеси EtOH и H_2O (45 мл, об.:об. = 8:1). Полученную смесь

перемешивали при 85 °С в течение 3 часов. После охлаждения до КТ смесь фильтровали и фильтрат концентрировали досуха с получением неочищенного продукта в виде черного твердого вещества (1,7 г, 100% выход). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,18 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 3,96 - 3,90 (m, 1H), 1,94 - 1,90 (m, 2H), 1,79 - 1,74 (m, 2H), 1,65 - 1,58 (m, 3H), 1,39 - 1,29 (m, 2H), 1,21 - 1,15 (m, 1H).

Стадия 3. Метил-4-(2-((1-циклогексил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензоат (89d)

[00410] Соединение **1b** (300 мг, 1,14 ммоль), **89c** (376 мг, 2,28 ммоль) и *конц.* H₂SO₄ (одна капля) растворяли в *n*-BuOH (10 мл). Смесь перемешивали при 120 °С в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колонки с диоксидом кремния (PE: EtOAc = 2: 1) с получением продукта в виде желтого твердого вещества (250 мг, выход 56%). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,39 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,52 (s, 1H), 4,08 - 4,02 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,97 (d, *J* = 10,8 Гц, 2H), 1,78 (d, *J* = 12,8 Гц, 2H), 1,64 (d, *J* = 12,0 Гц, 2H), 1,46 - 1,31 (m, 3H), 0,98 - 0,94 (m, 1H).

Стадия 4. 4-(2-((1-циклогексил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензойная кислота (89e)

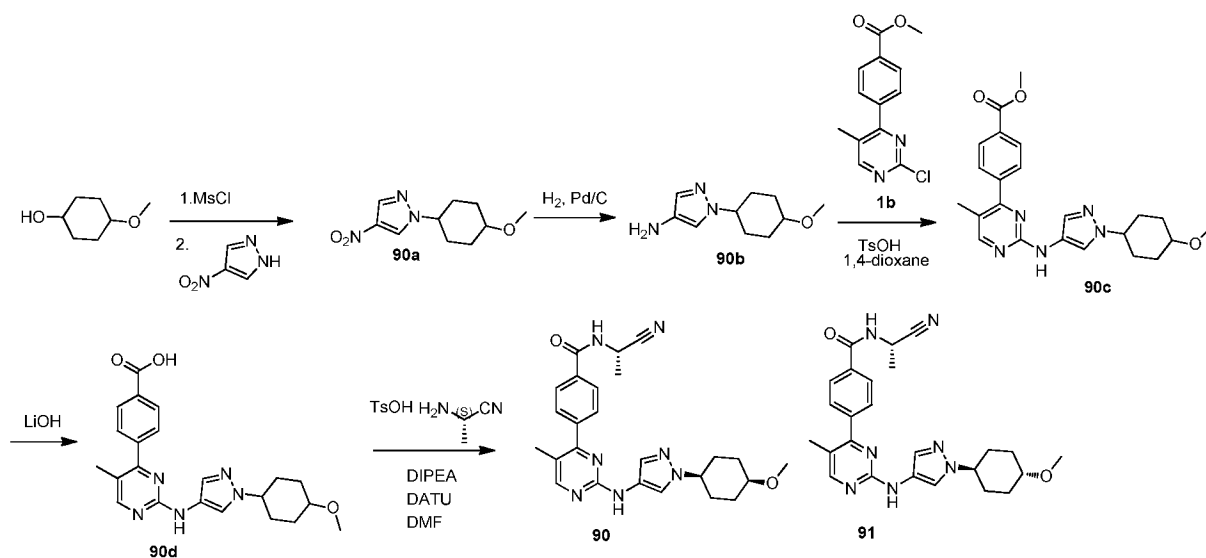
[00411] К раствору **89d** (250 мг, 0,64 ммоль) в MeOH и H₂O (6 мл, об.: об. = 1: 1) добавляли NaOH (128 мг, 3,20 ммоль) одной порцией. Смесь перемешивали при 50 °С в течение 0,5 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (5 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл*2). Водную фазу доводили до pH = 3 *водн.* раствором HCl (1 N). Образованное твердое вещество фильтровали и сушили с получением неочищенного продукта в виде желтого твердого вещества (200 мг, выход 83%). ЖХ-МС (способ 3): *t*_R = 1,18 мин, *m/z* (M+H)⁺ = 378,1.

Стадия 5. (S)-N-(1-цианоэтил)-4-(2-((1-циклогексил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид (89)

[00412] Соединение **89** (51 мг) синтезировали с выходом 56% с использованием способа

получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, используя **89e** (80 мг, 0,21 ммоль) и (*S*)-2-аминопропаннитрил-4-метилбензолсульфонат (57 мг, 0,24 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,73$ мин, $m/z (M+H)^+ = 430,2$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,36 (s, 1H), 9,25 (d, $J = 6,8$ Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,52 (s, 1H), 5,02 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,01 - 4,07 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,98 (d, $J = 10,8$ Гц, 2H), 1,79 (d, $J = 13,2$ Гц, 2H), 1,60 - 1,70 (m, 3H), 1,57 (d, $J = 7,2$ Гц, 3), 1,33 - 1,43 (m, 2H), 1,17 - 1,24 (m, 1H).

Пример 90 и Пример 91



Стадия 1. 1-(4-метоксициклогексил)-4-нитро-1H-пиразол (90a)

[00413] К смеси 4-метоксициклогексанола (500 мг, 3,85 ммоль) и Et_3N (1,2 г, 11,5 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли $MsCl$ (664 мг, 5,77 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при КТ в течение 2 часов. Затем реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали ДХМ (5 мл*3). Отделенные органические слои промывали солевым раствором (5 мл), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением 4-метоксициклогексилметансульфоната (600 мг неочищенного, выход 75%).

[00414] 4-метоксициклогексилметансульфонат (167 мг, 1,48 ммоль), 4-нитро-1H-пиразол (400 мг, 1,92 ммоль) и K_2CO_3 (612 мг, 4,44 ммоль) растворяли в ДМФА (1 мл).

Вышеуказанную смесь перемешивали при 100 °С в течение 1 часа. После охлаждения до КТ смесь разбавляли водой (1 мл) и экстрагировали EtOAc (5 мл*3). Отделенные органические слои промывали солевым раствором (5 мл), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью FCC (петролейный эфир: EtOAc = 5: 1) с получением целевого соединения (220 мг, выход 62%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (способ 3): t_R = 1,44 мин, м/з (M+H)⁺ = 226,1.

Стадия 2. 1-(4-метоксициклогексил)-1H-пиразол-4-амин (90b)

[00415] Соединение **90a** (220 мг, 0,97 ммоль) и Pd/C (50 мг, палладий 10% на угле, смоченный водой, 55%) суспендировали в MeOH (20 мл). Полученную смесь перемешивали при 40 °С в атмосфере H₂ (50 фунтов на квадратный дюйм) в течение 12 часов. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали досуха с получением неочищенного продукта (220 мг, 100% выход) в виде красного твердого вещества. ЖХ-МС (способ 3): t_R = 1,00 мин, м/з (M+H)⁺ = 196,1.

Стадия 3. Метил-4-(2-((1-(4-метоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензоат (90c)

[00416] Соединение **90b** (120 мг, 0,61 ммоль), **1b** (108 мг, 0,41 ммоль) и TsOH (7 мг, 0,04 ммоль) растворяли в н-бутаноле (3 мл). Вышеуказанную реакционную смесь перемешивали при 120 °С в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали досуха и очищали с помощью колонки с силикагелем (PE : EtOAc = 4 : 1) с получением неочищенного продукта (90 мг, выход 52%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (способ 3): t_R = 1,67 мин, м/з (M+H)⁺ = 422,2.

Стадия 4. 4-(2-((1-(4-метоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензойная кислота (90d)

[00417] Соединение **90c** (90 мг, 0,21 ммоль) и LiOH·H₂O (45 мг, 1,06 ммоль) растворяли в смеси ТГФ и H₂O (6 мл, об.:об. = 1:1). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (10 мл). Отделенный водный слой подкисляли *водн.* HCl (1N) до pH = 4,0. Затем смесь экстрагировали EtOAc (10 мл*3). Органический слой промывали водой (10 мл). Отделенную органическую фазу

концентрировали досуха с получением неочищенного продукта (65 мг, выход 76%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,24$ мин, $m/z (M+H)^+ = 408,2$.

Стадия 5. *N-(S)*-1-цианоэтил)-4-(2-((1-(*цис*-4-метоксициклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид (90) и

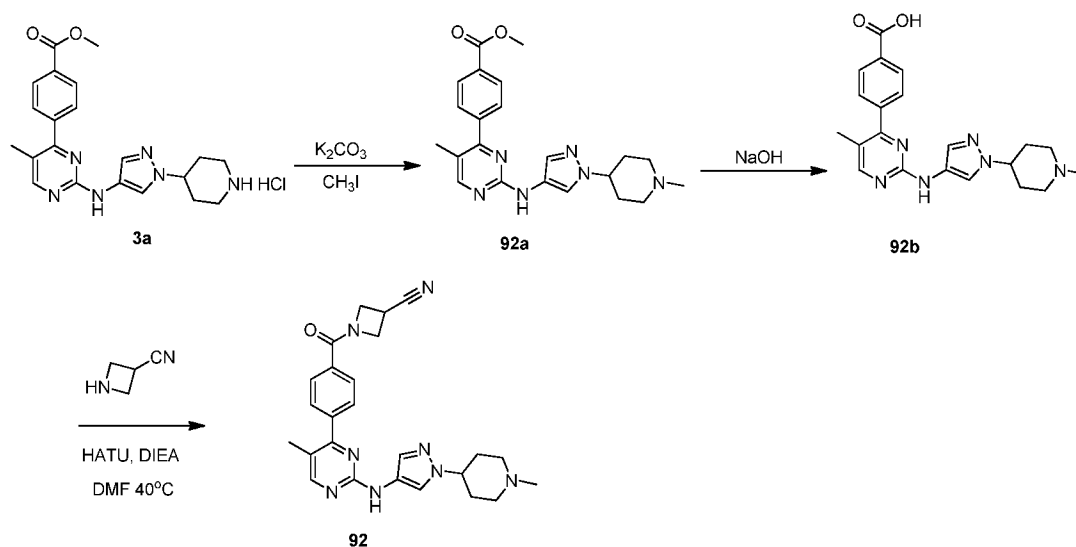
***N-(S)*-1-цианоэтил)-4-(2-((1-(*транс*-4-метоксициклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид (91)**

[00418] Соединения **90** (4 мг) и **91** (5,2 мг) синтезировали с выходом 5% и 7%, соответственно, используя для их получения методику, аналогичную четвертой стадии Примера **1**, с **90d** (65 мг, 0,16 ммоль) и (S)-2-аминопропаннитрил-4-метилбензолсульфонатом (78 мг, 0,32 ммоль) в качестве исходных веществ. Соединения очищали с помощью преп. ВЭЖХ (метод А).

[00419] **90**: ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,61$ мин, $m/z (M+H)^+ = 460,3$. 1 Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,21 (s, 1H), 7,90 - 7,88 (m, 3H), 7,68 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 7,46 (s, 1H), 4,97 (q, J = 7,2 Гц, 1H), 4,04 - 3,98 (m, 1H), 3,39 (шир s, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,96 - 1,90 (m, 4H), 1,76 - 1,74 (m, 2H), 1,56 (d, J = 7,2 Гц, 3H), 1,50 - 1,47 (m, 2H).

[00420] **91**: ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,52$ мин, $m/z (M+H)^+ = 460,2$. 1 Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,33 (s, 1H), 8,02 - 7,97 (m, 3H), 7,79 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,61 (s, 1H), 5,09 (q, J = 7,2 Гц, 1H), 4,15 - 4,09 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,27 - 3,24 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,23 - 2,13 (m, 4H), 1,89 - 1,80 (m, 2H), 1,68 (d, J = 7,2 Гц, 3H), 1,44 - 1,35 (m, 2H).

Пример 92:



Стадия 1. Метил-4-(5-метил-2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензоат (92а)

[00421] К смеси **3а** (500 мг, 0,934 ммоль) в ДМФА (5 мл) последовательно добавляли йодметан (165,2 мг, 1,214 ммоль) и K_2CO_3 (646 мг, 4,68 ммоль). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 16 ч. После охлаждения смесь концентрировали и разбавляли EtOAc. Смесь промывали водой и отделяли. Органический слой концентрировали. Остаток очищали с помощью преп. ТСХ (элюирование: ДХМ: MeOH = 10: 1) с получением требуемого продукта в виде желтого твердого вещества (82 мг, выход 22%). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,31 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,52 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,52 - 3,49 (m, 2H), 3,04 - 3,01 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,24 - 2,06 (m, 4H).

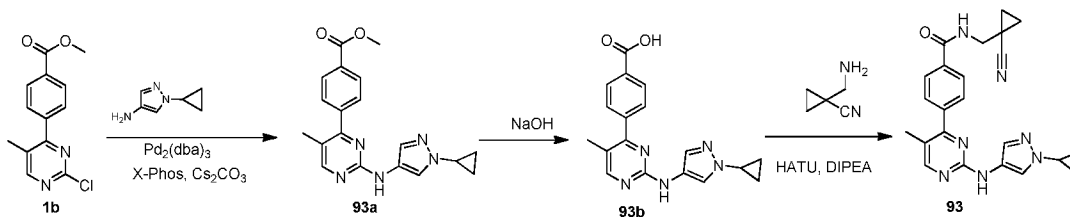
Стадия 2. 4-(5-метил-2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензойная кислота (92b)

[00422] К раствору **92а** (60 мг, 0,148 ммоль) в MeOH и H_2O (4 мл, об.: об. =3:1) добавляли NaOH (8,9 мг, 0,221 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь доводили до pH = 6~7 10% водн. раствором HCl и фильтровали с получением указанного в заголовке продукта в виде желтого твердого вещества (116 мг, 100% выход). ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,049$ мин, $m/z (M+H)^+ = 393,2$.

Стадия 3. 1-(4-(5-метил-2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензоил) азетидин-3-карбонитрил (92)

[00423] Соединение **92b** (116 мг, 0,296 ммоль), азетидин-3-карбонитрила гидрохлорид (35 мг, 0,296 ммоль), HATU (169 мг, 0,444 ммоль) и DIEA (153 мг, 1,184 ммоль) растворяли в ДМФА (4 мл). Вышеуказанную смесь перемешивали при 30 °С в течение 2 часов. Смесь концентрировали и остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (Способ А) с получением указанного в заголовке продукта в виде желтого твердого вещества (8,5 мг, выход 6%). ЖХ-МС (Способ 3): $t_R = 2,782$ мин, $m/z (M+H)^+ = 457,0$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,31 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,78 (s, 4H), 7,59 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,65 (s, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,81 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 2,98 (d, $J = 11,2$ Гц, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,23 (s, 5H), 2,08 - 2,01 (m, 4H).

Пример 93:



Стадия 1. Метилловый эфир 4-[2-(1-циклопропил-1*H*-пиразол-4-иламино)-5-метил-пиримидин-4-ил]-бензойной кислоты (93a)

[00424] Соединение **93a** (784 мг) синтезировали с выходом 30% с помощью способа получения, аналогичного второй стадии Примера 1, используя **1b** (2,0 г, 7,6 ммоль) и **1-циклопропил-1*H*-пиразол-4-амин** (935 мг, 7,6 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,562$ мин, $m/z (M+H)^+ = 350,1$.

Стадия 2. 4-[2-(1-циклопропил-1*H*-пиразол-4-иламино)-5-метил-пиримидин-4-ил]-бензойная кислота (93b)

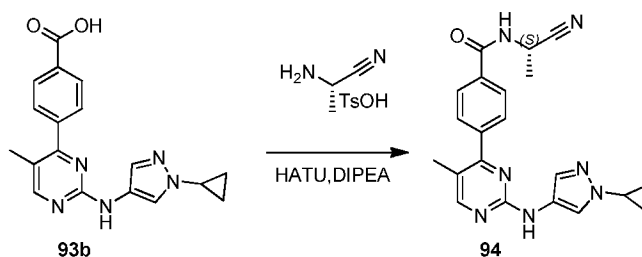
[00425] Соединение **93b** (747 мг) синтезировали с выходом 100% с помощью способа получения, аналогичного третьей стадии Примера 1, используя **93a** (780 мг, 2,23 ммоль) в качестве исходного вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 9,67 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 10,8$ Гц, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 10,4$ Гц, 2H), 7,53 (s, 1H), 3,73 - 3,68 (m,

1H), 2,23 (s, 3H), 1,05 - 0,91 (m, 4H).

Стадия 3. *N*-((1-цианоциклопропил)метил)-4-(2-((1-циклопропил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид (93)

[00426] Соединение **93** (38,9 мг) синтезировали с выходом 45% с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **93b** (70 мг, 0,21 ммоль) и 1-аминометил-циклопропанкарбонитрил (68 мг, 0,83 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,327$ мин, $m/z (M+H)^+ = 414,0$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,31 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 3,62 (d, $J = 6,4$ Гц, 2H), 3,57 - 3,55 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,35 - 1,32 (m, 2H), 1,24 - 1,23 (m, 2H), 1,12 - 1,11 (m, 2H), 1,00 - 0,98 (m, 2H).

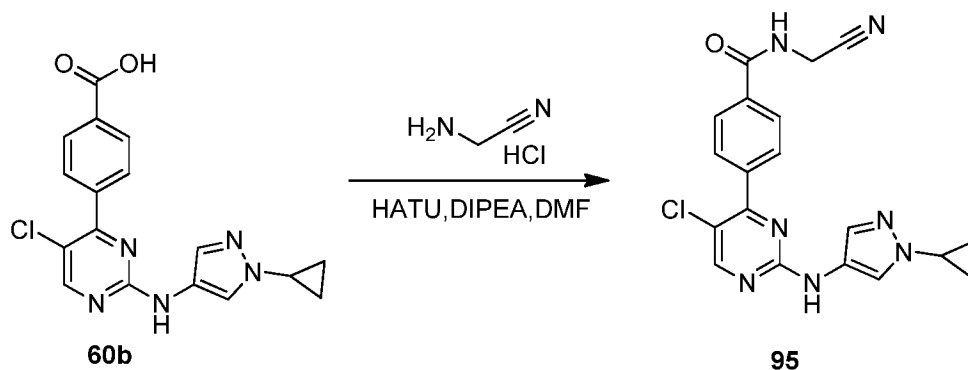
Пример 94:



(S)-*N*-(1-цианоэтил)-4-(2-((1-циклопропил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид (94)

[00427] Соединение **94** (24,3 мг) синтезировали с выходом 26% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, с использованием **93b** (60 мг, 0,18 ммоль) и (S)-2-аминопропаннитрил-4-метилбензолсульфоната (87 мг, 0,36 ммоль) в качестве исходных материалов. Указанное в заголовке соединение очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Способ А). ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 3,28$ мин, $m/z (M+H)^+ = 388,2$; 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 9,42 (s, 1H), 9,27 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 7,2$ Гц, 2H), 7,47 (s, 1H), 5,04 - 4,99 (m, 1H), 3,67 - 3,63 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,57 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H), 0,97 - 0,90 (m, 4H).

Пример 95:

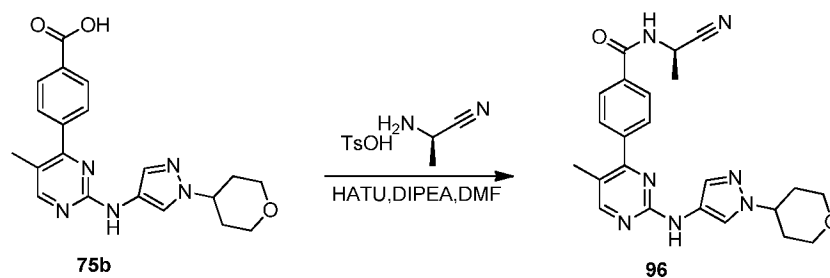


4-(5-хлор-2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(цианометил)бензамид (95)

[00428] Соединение **95** (23,3 мг) синтезировали с выходом 42% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, с использованием **60b** (50 мг, 0,14 ммоль) и гидрохлорида 2-аминоацетонитрила (26 мг, 0,28 ммоль) в качестве исходных веществ.

[00429] ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 8,86$ мин, m/z (M+H)⁺ = 394,1; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,84 (s, 1H), 9,35 (t, $J = 5,2$ Гц, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,98 - 7,90 (m, 3H), 7,49 (s, 1H), 4,36 (d, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,67-3,66 (m, 1H), 0,98 - 0,91 (m, 4H).

Пример 96:

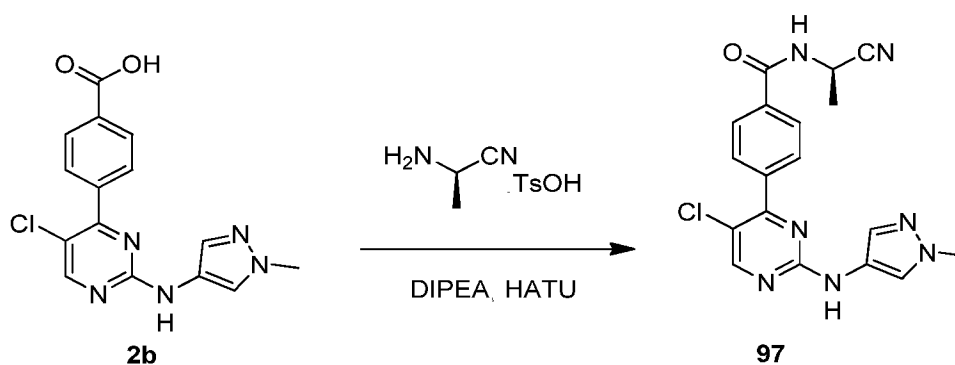


Стадия 1. (R)-N-(1-цианоэтил)-4-(5-метил-2-((1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (96)

[00430] Соединение **96** (12,5 мг) синтезировали с выходом 15% с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **75b** (75 мг, 0,20 ммоль) и (R)-2-аминопропаннитрил-4-метилбензолсульфонат (53 мг, 0,218 ммоль) в качестве

исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,38$ мин, $m/z (M+H)^+ = 432,2$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,41 (s, 1H), 9,27 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,55 (s, 1H), 5,02 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,37 - 4,29 (m, 1H), 3,93 (d, $J = 11,2$ Гц, 2H), 3,47 - 3,41 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,92 - 1,87 (m, 4H), 1,57 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H).

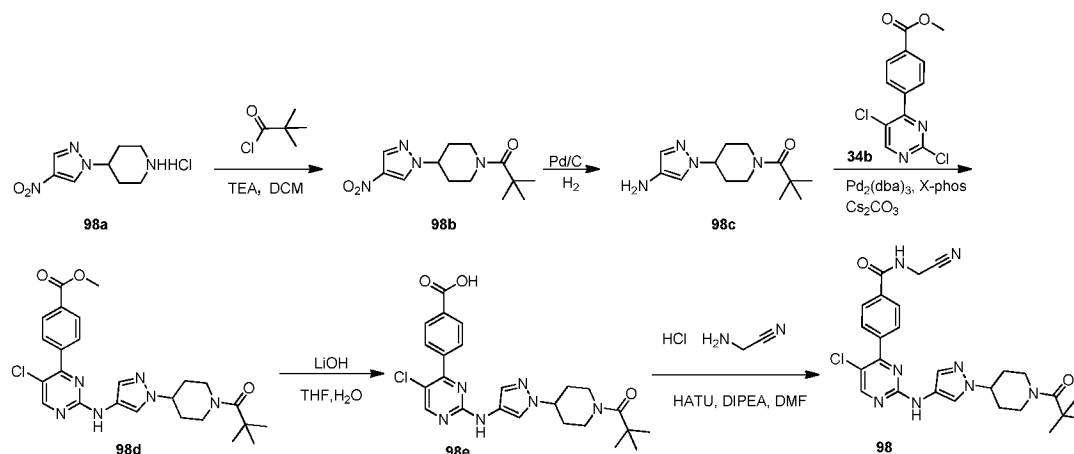
Пример 97:



(R)-4-(5-хлор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид (97)

[00431] Соединение **97** (45 мг) синтезировали с выходом 56% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **2b** (70 мг, 0,21 ммоль) и (R)-2-аминопропаннитрил-4-метилбензолсульфонат (103 мг, 0,42 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 3,26$ мин, $m/z (M+H)^+ = 382,1$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,84 (s, 1H), 9,29 (d, $J = 6,8$ Гц, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,99 - 7,83 (m, 3H), 7,51 (s, 1H), 5,04 - 5,01 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 1,57 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H).

Пример 98:



Стадия 1. 2,2-диметил-1-(4-(4-нитро-1*H*-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)пропан-1-он (98b)

[00432] К раствору **98a** (3,0 г, 12,9 ммоль) и TEA (3,9 г, 38,7 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли пивалоилхлорид (2,33 г, 19,35 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли ДХМ (100 мл) и H₂O (30 мл). Отделенную органическую фазу сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (4,0 г, 100% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (способ 1): t_R = 1,48 мин, м/з (M+H)⁺ = 281,2.

Стадия 2. 1-(4-(4-амино-1*H*-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он (98c)

[00433] Соединение **98b** (4,0 г, 12,9 ммоль) и Pd/C (600 мг, 10% палладия на угле, смоченный водой, 55%) суспендировали в MeOH (40 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ под H₂ (50 фунтов на квадратный дюйм) в течение ночи. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью обращенной хроматографии (5-95% ACN в воде) с получением указанного в заголовке соединения (1,4 г, 44% выход) в виде красного масла. ЖХ-МС (способ 1): t_R = 1,15 мин, м/з (M+H)⁺ = 251,2.

Стадия 3. Метил-4-(5-хлор-2-((1-(1-пivaloилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензоат (98d)

[00434] Соединение **98d** (200 мг) синтезировали с выходом 11% с помощью способа получения, аналогичного второй стадии Примера **1**, используя **98c** (300 мг, 1,06 ммоль) и **34b** (338 мг, 1,06 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 1,72$ мин, $m/z (M+H)^+ = 497,0$.

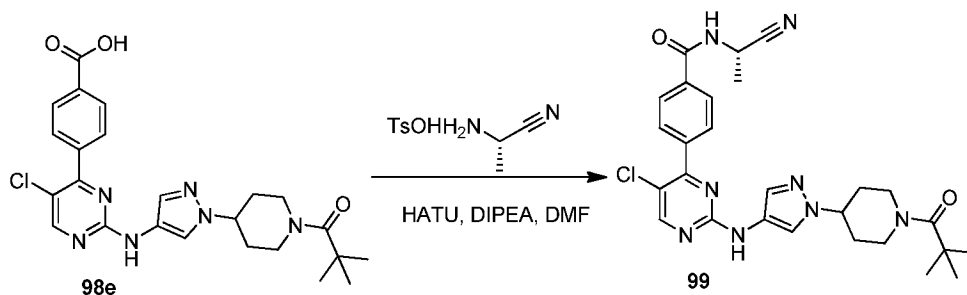
Стадия 4. 4-(5-хлор-2-((1-(1-пivaloилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензойная кислота (98e)

[00435] Соединение **98e** (171 мг) синтезировали с 100% выходом с использованием способа получения, аналогичного третьей стадии Примера **3**, используя **98d** (180 мг, 0,36 ммоль) в качестве исходного вещества. ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 1,15$ мин, $m/z (M+H)^+ = 483,0$.

Стадия 5. 4-(5-хлор-2-((1-(1-пivaloилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(цианометил)бензамид (98)

[00436] Соединение **98** (16,1 мг) синтезировали с выходом 16% с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **98e** (95 мг, 0,20 ммоль) и 2-аминоацетонитрила гидрохлорид (22 мг, 0,24 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 4,93$ мин, $m/z (M+H)^+ = 521,2$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,85 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,93 (s, 3H), 7,56 (s, 1H), 4,37 (s, 5H), 2,95 (t, $J = 12,4$ Гц, 2H), 2,02 (d, $J = 11,2$ Гц, 2H), 1,73 (d, $J = 10,4$ Гц, 2H), 1,21 (s, 9H).

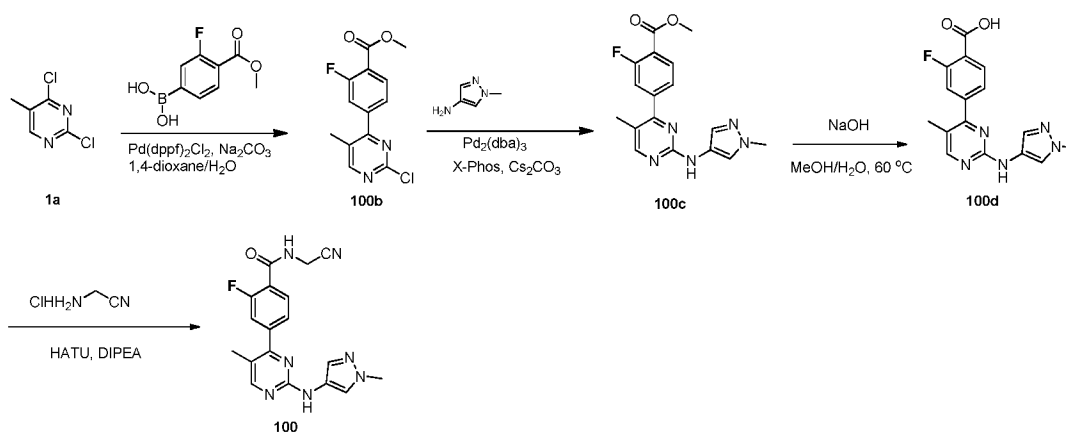
Пример 99:



(S)-4-(5-хлор-2-((1-(1-пivalоилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид (99)

[00437] Соединение **99** (21,3 мг) синтезировали с 19% выходом с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **98e** (95 мг, 0,20 ммоль) и (S)-2-аминопропаннитрил-4-метилбензолсульфонат (57 мг, 0,24 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 4,42$ мин, $m/z (M+H)^+ = 535,2$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,85 (s, 1H), 9,29 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,92 (s, 3H), 7,56 (s, 1H), 5,02 (t, $J = 7,2$ Гц 1H), 4,43 - 4,34 (m, 3H), 2,95 (t, $J = 12,0$ Гц, 2H), 2,02 (d, $J = 11,2$ Гц, 2H), 1,73 (d, $J = 11,2$ Гц, 2H), 1,57 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1,21 (s, 9H).

Пример 100:



Стадия 1. Метил-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-2-фторбензоат (100b)

[00438] Соединение **100b** синтезировали с выходом 85% с использованием способа получения, аналогичного первой стадии Примера **1**, с использованием **1a** и (3-фтор-4-(метоксикарбонил)фенил)бороновой кислоты в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 1,55$ мин, $m/z (M+H)^+ = 281,1$.

Стадия 2. Метил-2-фтор-4-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензоат (100c)

[00439] Соединение **100c** синтезировали с выходом 60% с помощью способа получения, аналогичного второй стадии Примера **1**, с использованием **100b** и 1-метил-1H-

пиразол-4-амина в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,46$ мин, m/z $(M+H)^+ = 342,2$.

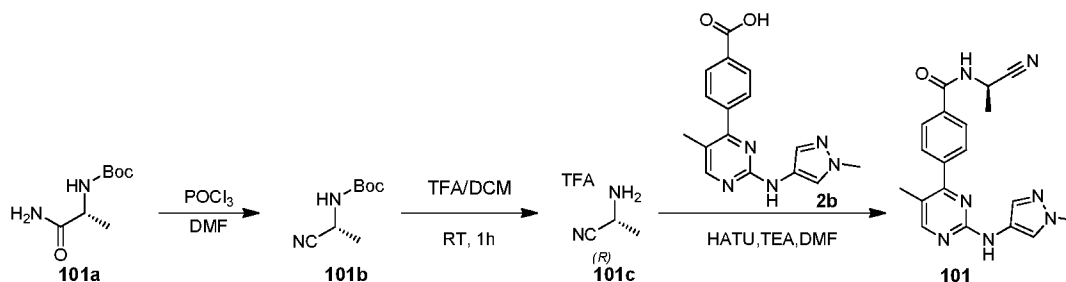
Стадия 3. 2-фтор-4-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензойная кислота (100d)

[00440] Соединение **100d** синтезировали с выходом 100% с использованием аналогичного способа получения третьей стадии Примера **1** с использованием **100c** и NaOH в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 1,03$ мин, m/z $(M+H)^+ = 328,1$.

Стадия 4. N-(цианометил)-2-фтор-4-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (100)

[00441] Соединение **100** синтезировали с выходом 38% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, с использованием **100d** и 2-аминоацетонитрила гидрохлорида в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 2,97$ мин, m/z $(M+H)^+ = 365,9$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,42 (s, 1H), 9,12 - 9,10 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,84 - 7,81 (m, 2H), 7,64 - 7,60 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 4,35 (d, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,20 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6) δ -113,31.

Пример 101:



Стадия 1. (R)-трет-бутил-(1-цианоэтил)карбамат (101b)

[00442] К смеси **101a** (5,0 г, 26,56 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляли $POCl_3$ (50 мл) при $0^\circ C$. Реакционную смесь перемешивали при $0^\circ C$ в течение 2 часов и затем гасили H_2O (1500 мл). Раствор экстрагировали ДХМ (1000 мл * 2). Объединенные органические слои концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюат: PE:EtOAc = 5:1) с получением требуемого продукта в виде белого

твердого вещества (1,97 г, выход 44%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,72 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 4,48 - 4,51 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,37 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H).

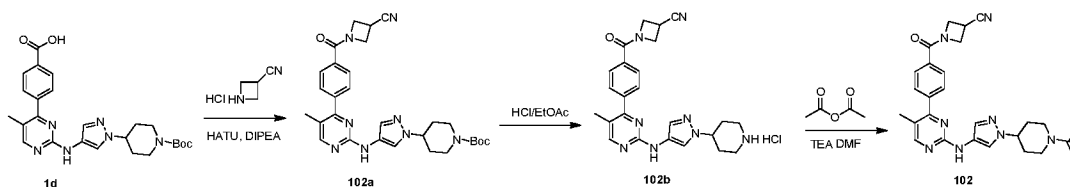
Стадия 2. (R)-2-аминопропаннитрил (101c)

[00443] К смеси **101c** (66 мг, 0,388 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФУ (0,5 мл, 6,732 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч и затем концентрировали досуха с получением неочищенного продукта (65 мг, 100%) в виде коричневого масла, которое использовали на следующей стадии непосредственно без очистки.

Стадия 3. (R)-N-(1-цианоэтил)-4-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (101)

[00444] Соединение **101** (27,1 мг) синтезировали с выходом 29% с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **2b** (80 мг, 0,26 ммоль) и **101c** (44 мг, 0,26 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 3,038$ мин, m/z (M+H) $^+ = 362,1$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,42 (s, 1H), 9,29 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,79 - 7384 (m, 3H), 7,49 (s, 1H), 5,01 - 5,05 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,57 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Пример 102:



Стадия 1. трет-бутил-4-(4-((4-(3-цианоазетидин-1-карбонил)фенил)-5-метилпиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (102a)

[00445] Соединение **102a** синтезировали с выходом 57% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, с использованием **1d** и азетидин-3-карбонитрила гидрохлорида в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 3,706$ мин, m/z (M+H) $^+ = 543,1$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,41 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,89 (s, 4H), 7,54 (s, 1H), 4,63 - 4,58 (m, 2H), 4,38 - 4,22 (m, 3H), 4,02 - 3,96 (m, 2H), 3,91 - 3,83 (m,

1H), 2,96 - 2,82 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,96 (d, $J = 10,8$ Гц, 2H), 1,76 - 1,67 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

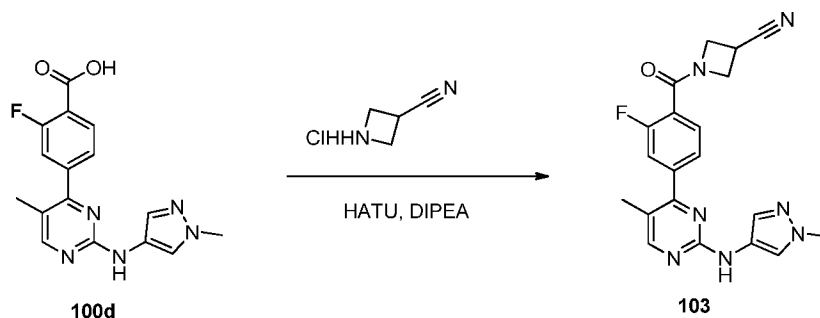
Стадия 2. 1-(4-(5-метил-2-((1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензоил)азетидин-3-карбонитрила гидрохлорид (102b)

[00446] К смеси **102a** (100 мг, 0,18 ммоль) в EtOAc (5 мл) добавляли раствор HCl(r) в EtOAc (4 N, 3 мл) при 0 °C. Смесь перемешивали в течение 2 часов при этой температуре. Смесь концентрировали *in vacuo* при 0-5 °C с получением требуемого продукта в виде желтого твердого вещества (150 мг, неочищенное). ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 1,299$ мин, m/z (M+H)⁺ = 443,1.

Стадия 3. 1-(4-(2-((1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензоил)азетидин-3-карбонитрил (102)

[00447] Соединение **102b** (150 мг, неочищенное, 0,18 ммоль), ангидрид уксусной кислоты (18 мг, 0,18 ммоль) и TEA (91 мг, 0,9 ммоль) растворяли в ДМФА (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (Способ А) с получением указанного в заголовке продукта (17 мг, 20% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,450$ мин, m/z (M+H)⁺ = 485,0; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,32 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,74 - 7,68 (m, 4H), 7,53 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,71 (d, $J = 12,8$ Гц, 1H), 4,60 - 4,47 (m, 4H), 4,34 - 4,26 (m, 1H), 3,94 (d, $J = 14,0$ Гц, 1H), 3,64 - 3,59 (m, 1H), 3,23 (t, $J = 12,0$ Гц, 1H), 2,77 (t, $J = 11,2$ Гц, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,20 - 2,13 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,01 - 1,91 (m, 2H).

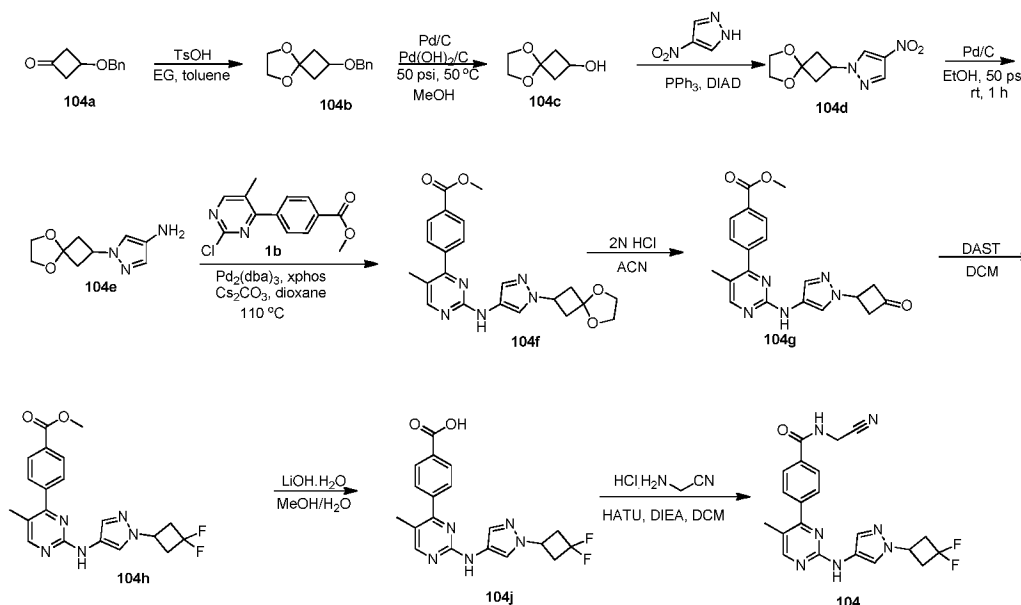
Пример 103:



1-(2-фтор-4-(5-метил-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензоил)азетидин-3-карбонитрил (103)

[00448] Соединение **103** синтезировали с выходом 35% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, с использованием **100d** и азетидин-3-карбонитрила гидрохлорида в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 8,81$ мин, $m/z (M+H)^+ = 392,0$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,40 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,68 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,62 - 7,58 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 4,37 - 4,24 (m, 4H), 3,90 - 3,86 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,21 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6) δ -114,27.

Пример 104:



Стадия 1. 2-(бензилокси)-5,8-диоксаспиро[3,4]октан (104b)

[00449] Смесь **104a** (3,9 г, 22,1 ммоль), этиленгликоля (1,65 г, 26,52 моль), п-толуолсульфоновой кислоты (42 мг, 0,22 ммоль) и толуола (50 мл, безводного) в 250 мл круглодонной колбе оснащали аппаратом Дина-Старка. Реакционную смесь нагревали до 140 °С в течение 40 часов с азеотропным удалением воды. После прекращения сбора воды смесь охлаждали до КТ, концентрировали и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (5% этилацетат в петролейном эфире) с получением продукта (1,29 г, 26%) в виде светло-коричневого масла. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,39 - 7,27 (m, 5H), 4,43 (s,

2H), 4,02 - 2,94 (m, 1H), 3,87 (s, 4H), 2,60 - 2,52 (m, 2H), 2,42 - 2,34 (m, 2H).

Стадия 2. 5,8-диоксаспиро[3,4]октан-2-ол (104c)

[00450] Смесь **104b** (1,29 г, 5,86 ммоль), палладия на древесном угле (250 мг, 10 мас. %) и гидроксида палладия на древесном угле (250 мг, 20 мас. %) в метаноле (20 мл) перемешивали при 50 °С в атмосфере водорода при 50 фунтов на квадратный дюйм в течение 48 часов. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением требуемого продукта (760 мг, 100% выход) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,30 - 2,20 (m, 1H), 3,88 (s, 4H), 2,70 - 2,61 (m, 2H), 2,34 - 2,27 (m, 2H).

Стадия 3. 4-нитро-1-(5,8-диоксаспиро[3,4]октан-2-ил)-1H-пиразол (104d)

[00451] DIAD (1,33 г, 6,57 ммоль) медленно добавляли к раствору **104c** (570 мг, 4,38 ммоль), 4-нитро-1H-пиразола (496 мг, 4,38 ммоль) и PPh₃ (1,73 г, 6,57 ммоль) в дихлорметане (15 мл) при 0 °С в атмосфере азота. Смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Смесь концентрировали досуха и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (10% этилацетат в петролейном эфире) с получением требуемого продукта (600 мг, 61% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (способ 3): t_R = 1,380 мин, m/z (M+H)⁺ = 226,1.

Стадия 4. 1-(5,8-диоксаспиро[3,4]октан-2-ил)-1H-пиразол-4-амин (104e)

[00452] Смесь **104d** (600 мг, 2,67 ммоль) и палладия на древесном угле (250 мг, 10 мас. %) в этаноле (16 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода (50 фунтов на квадратный дюйм) в течение 1 часа. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали досуха с получением требуемого продукта (520 мг, 100% выход) в виде черного твердого вещества. ЖХ-МС (способ 3): t_R = 0,561 мин, m/z (M+H)⁺ = 196,1.

Стадия 5. Метил-4-(2-((1-(5,8-диоксаспиро[3,4]октан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензоат (104f)

[00453] Соединение **104e** (490 мг, 2,51 ммоль), **1b** (550 мг, 2,10 ммоль), трис(добензилидинеацетон)дипалладий (192 мг, 0,21 ммоль), xphos (200 мг, 0,42 ммоль) и карбонат цезия (1,37 г, 4,2 ммоль) растворяли в диоксане (20 мл). Смесь перемешивали

при 110 °С в атмосфере азота в течение 4 часов. Смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (2% метанол в дихлорметане) с получением требуемого продукта (590 мг, 66% выход) в виде желто-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,444$ мин, $m/z (M+H)^+ = 422,2$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,31 (s, 1H), 8,15 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,54 (s, 1H), 6,88 (шир s, 1H), 4,67 - 4,58 (m, 1H), 4,00 - 3,91 (m, 7H), 2,99 - 2,80 (m, 4H), 2,23 (s, 3H).

Стадия 6. Метил-4-(5-метил-2-((1-(3-оксоциклобутил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензоат (104 г)

[00454] Соляную кислоту (2N, 6 мл) добавляли по каплям к раствору **104e** (545 мг, 1,29 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным *водн.* раствором Na_2CO_3 (30 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (30 мл * 3), промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (2% метанол в дихлорметане) с получением требуемого продукта (321 мг, выход 66%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,392$ мин, $m/z (M+H)^+ = 378,1$.

Стадия 7. Метил-4-(2-((1-(3,3-дифторциклобутил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензоат (104h)

[00455] DAST (197 мг, 1,22 ммоль) медленно добавляли к раствору **104 г** (230 мг, 0,61 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным *водн.* раствором Na_2CO_3 (30 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (30 мл * 3), промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (1% метанол в дихлорметане) с получением требуемого продукта (120 мг, 49% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (метод 3): $t_R = 1,682$ мин, $m/z (M+H+H_2O)^+ = 418,1$.

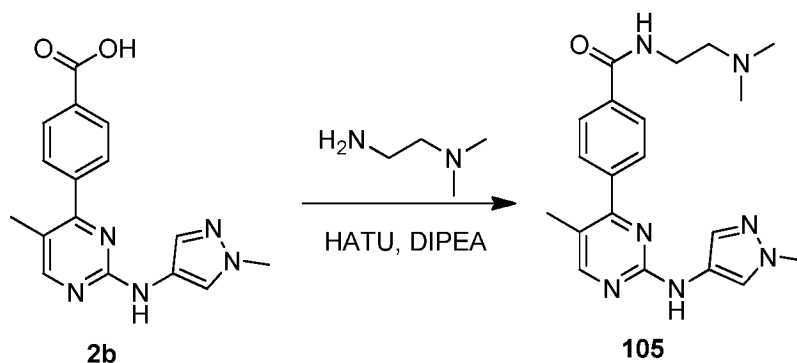
Стадия 8. 4-(2-((1-(3,3-дифторциклобутил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензойная кислота (104j)

[00456] LiOH·H₂O (25 мг, 0,30 ммоль) добавляли к раствору **104h** (120 мг, 0,30 ммоль) в метаноле (2 мл) и H₂O (0,5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Смесь концентрировали при комнатной температуре, затем добавляли H₂O (3 мл). Смесь доводили до pH = 4 при помощи водн. раствора HCl (0,5 N). Твердое вещество фильтровали и сушили с получением указанного в заголовке требуемого продукта (92 мг, выход 80%) в виде желто-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (метод 3): t_R = 1,230 мин, m/z (M+H+H₂O)⁺ = 404,1.

Стадия 9. N-(цианометил)-4-(2-((1-(3,3-дифторциклобутил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид (104)

[00457] Соединение **104j** (30 мг, 0,078 ммоль), 2-аминоацетонитрила гидрохлорид (14 мг, 0,156 ммоль), HATU (59 мг, 0,156 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (40 мг, 0,312 ммоль) растворяли в ДХМ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали досуха и остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (Способ А) с получением указанного в заголовке продукта (4,6 мг, 14% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (Способ 1): t_R = 7,035 мин, m/z (M+H+H₂O)⁺ = 442,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,30 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,74 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,65 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,91 - 4,81 (m, 1H), 4,34 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 3,23 - 3,06 (m, 4H), 2,17 (s, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -82,48 (d, J = 198 Гц, 1F), -97,10 (d, J = 195 Гц, 1F).

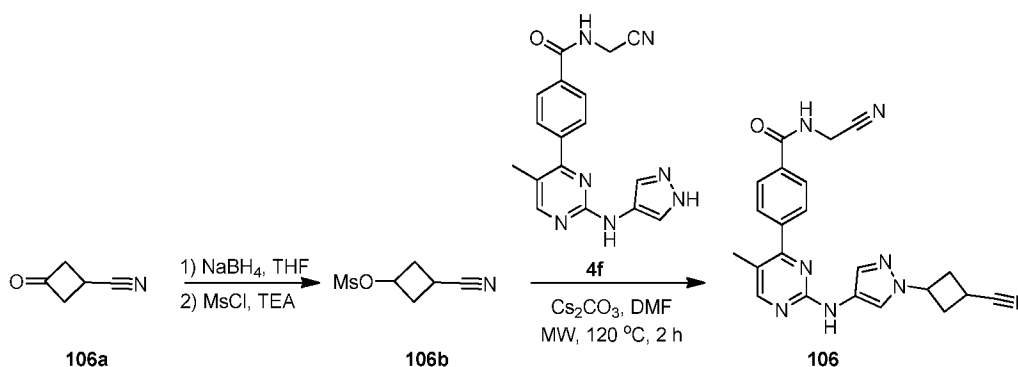
Пример 105:



***N*-(2-(диметиламино)этил)-4-(5-метил-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (105)**

[00458] Соединение **105** синтезировали с выходом 46% с использованием способа получения, аналогичного конечной стадии Примера **2**, с использованием **2b** и *N,N*-диметилаэтан-1,2-диамина в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 2,94$ мин, $m/z (M+H)^+ = 380,2$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,29 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,47 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,58 - 3,54 (m, 2H), 3,55 (t, $J = 5,6$ Гц, 2H), 2,29 (s, 6H), 2,23 (s, 3H).

Пример 106:



Стадия 1. 3-Цианоциклобутилметансульфонат (106b)

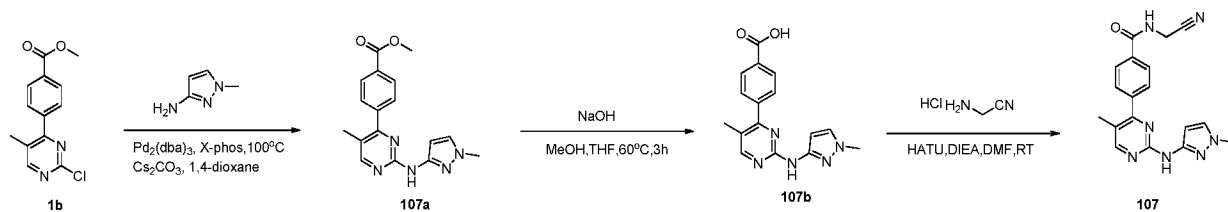
[00459] $NaBH_4$ (600 мг, 15,78 ммоль) добавляли к раствору **106a** (1 г, 10,52 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь фильтровали. Триэтиламин (2,12 г, 21,04 ммоль) и $MsCl$ (1,45 г, 12,62 ммоль) добавляли к фильтрату. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Затем реакционную смесь гасили при помощи 50 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = от 20:1 до 10: 1) с получением требуемого продукта в виде светло-желтого

масла (440 мг, выход 24%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 5,00 - 4,91 (m, 0,9H), 4,80 - 4,72 (m, 0,1H), 3,04 (s, 3H), 2,95 - 2,88 (m, 2H), 2,84 - 2,76 (m, 3H).

Стадия 2. 4-(2-((1-(3-цианоциклобутил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-N-(цианометил)бензамид (106)

[00460] Соединение **4f** (68 мг, 0,20 ммоль), **106b** (105 мг, 0,60 ммоль) и карбонат цезия (192 мг, 0,60 ммоль) растворяли в ДМФА (1 мл). Полученную смесь облучали в микроволновой печи при 120 °С в течение 2 часов. Смесь фильтровали. Фильтрат очищали с помощью преп. ВЭЖХ (Способ А) с получением продукта (5,2 мг, выход 6%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 3,488$ мин и 3,688 мин, m/z (M+H) $^+ = 413,2$; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,44 - 8,30 (m, 1,4 H), 8,00 - 7,80 (m, 3,4 H), 7,74 - 7,67 (m, 1,2 H), 7,58 - 7,49 (m, 0,8 H), 7,47 - 7,33 (m, 0,8 H), 7,12 (s, 0,4 H), 7,08 (s, 0,5 H), 6,96 (t, $J = 5,6$ Гц, 0,5 H), 5,05 - 4,95 (m, 0,6 H), 4,89 - 4,79 (m, 0,4 H), 4,43 (d, $J = 5,6$ Гц, 1 H), 4,34 (d, $J = 0,6$ Гц, 1H), 3,32 - 3,22 (m, 0,6 H), 3,10 - 2,78 (m, 4,6 H), 2,33 (s, 1 H), 2,24 (s, 2 H).

Пример 107:



Стадия 1. Метил-4-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензоат (107a)

[00461] Соединение **107a** синтезировали с выходом 64% с помощью способа получения, аналогичного второй стадии Примера 1, с использованием **1b** и 1-метил-1H-пиразол-3-амина в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,41$ мин, m/z (M+H) $^+ = 324,0$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,34 (s, 1H), 8,15 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,71 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,25 (d, $J = 6,4$ Гц, 1H), 6,74 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

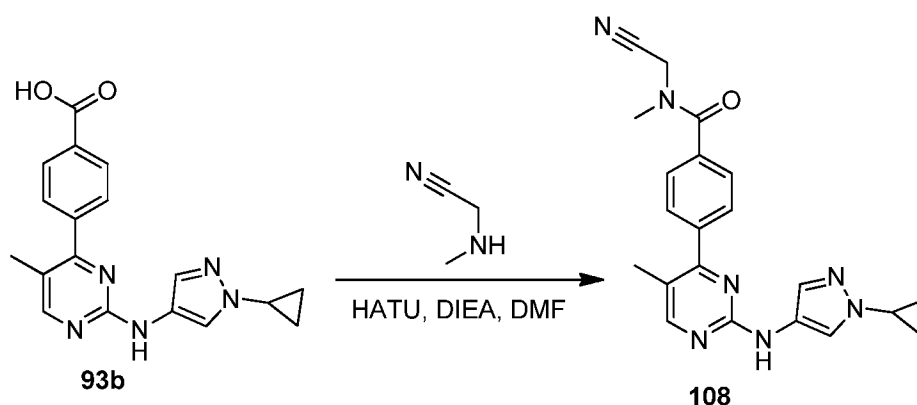
Стадия 2. 4-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензойная кислота (107b)

[00462] Соединение **107b** синтезировали с выходом 100% с использованием способа получения, аналогичного третьей стадии Примера 1, с использованием **107a** и NaOH в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 2,28$ мин, m/z (M-H)⁻ = 308,0.

Стадия 3. N-(цианометил)-4-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (107)

[00463] Соединение **107** синтезировали с выходом 27% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, с использованием **107b** и 2-аминоацетонитрила гидрохлорида в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 2,90$ мин, m/z (M+H)⁺ = 348,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,61 (s, 1H), 9,31 (t, $J = 5,6$ Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,78 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,50 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,35 (d, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

Пример 108:

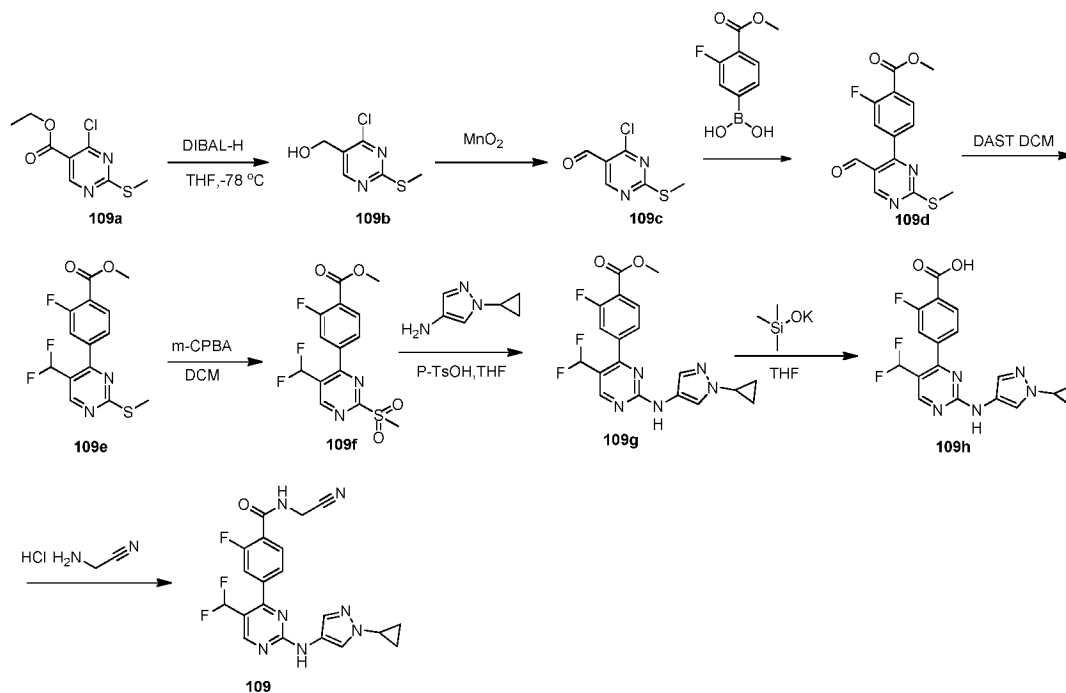


N-(цианометил)-4-(2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-N-метилбензамид (108)

[00464] Соединение **108** (5 мг) синтезировали с выходом 6% с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, используя **93b** (70 мг, 0,2 ммоль) и 2-(метиламино)ацетонитрил (82 мг, 1,1 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 6,34$ м/з (M+H)⁺ = 388,0. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,35 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 8$ Гц, 2H), 7,67 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,59 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,62 - 3,58 (m,

1H), 3,21 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,07 - 1,02 (m, 4H).

Пример 109:



Стадия 1. (4-хлор-2-(метилтио)пиримидин-5-ил)метанол (109b)

[00465] К раствору **109a** (20 г, 85,95 ммоль) в ТГФ (300 мл) добавляли DIBAL-H (172 мл, 257,8 ммоль, 1,5 М в толуоле) при -78 °С. Смесь постепенно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 часов в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали EtOAc (500 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (500 мл), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование: PE: EtOAc = 5:1) с получением требуемого продукта (11,6 г, выход 71%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (способ 3): t_R = 1,177 мин, m/z (M+H)⁺ = 191,0.

Стадия 2. 4-хлор-2-(метилтио)пиримидин-5-карбальдегид (109c)

[00466] К смеси **109b** (11,6 г, 60,84 ммоль) в хлороформе (200 мл) порциями добавляли

MnO₂ (53 г, 608,4 ммоль) при 0 °С. После перемешивания при комнатной температуре в течение 18 часов в атмосфере N₂ смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование: PE:EtOAc = 5:1) с получением целевого указанного в заголовке продукта (8,5 г, 74% выход) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,13 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 2,61 (s, 3H).

Стадия 3. Метил-2-фтор-4-(5-формил-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)бензоат (109d)

[00467] Соединение **109c** (4,0 г, 21,2 ммоль) растворяли в смеси DME и H₂O (120 мл, об.: об.= 5: 1), затем добавляли (3-фтор-4-(метоксикарбонил)фенил)бороновую кислоту (4,2 г, 21,2 ммоль), Na₂CO₃ (4,5 г, 42,4 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (244 мг, 0,21 ммоль) последовательно. Смесь перемешивали при 90 °С в течение 18 часов в атмосфере N₂. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование: PE:EtOAc = 5:1) с получением требуемого продукта (2,3 г, выход 35%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (способ 3): t_R = 1,638 мин, м/з (M+H)⁺ = 307,0.

Стадия 4. Метил-4-(5-(диформетил)-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-2-фторбензоат (109e)

[00468] К раствору **109d** (2,3 г, 7,5 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли DAST (2,4 г, 15,02 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 30 °С в течение 18 ч. Смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха с получением требуемого продукта (2,3 г, неочищенное) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (способ 3): t_R = 1,751 мин, м/з (M+H)⁺ = 329,0.

Стадия 5. Метил-4-(5-(диформетил)-2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)-2-фторбензоат (109f)

[00469] К раствору **109e** (2,3 г, 7,0 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли *m*-CPBA (4,87 г, 28,0 ммоль) при 0 °С. После перемешивания при 0 °С в течение 2 часов смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на

силикагеле (элюирование: PE:EtOAc = 5:1) с получением требуемого продукта (1,86 г, выход 74%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,486$ мин, m/z (M+H)⁺ = 361,0.

Стадия 6. Метил-4-(2-((1-циклопропил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(дифторметил)пиримидин-4-ил)-2-фторбензоат (109 г)

[00470] К раствору **109f** (1,86 г, 5,1 ммоль), 1-циклопропил-1*H*-пиразол-4-амина (1,27 г, 10,3 ммоль) в 30 мл ТГФ добавляли TsOH (89 мг, 0,51 ммоль). Смесь перемешивали при 85 °С в течение 18 часов. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование: PE: EtOAc = 3: 1) с получением требуемого продукта (1,5 г, выход 72%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,15 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,05 - 7,85 (m, 2H), 7,64 - 7,44 (m, 3H), 6,99 (d, *J* = 14,0 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,69 (s, 1H), 1,00 - 0,85 (m, 4H).

Стадия 7. 4-(2-((1-циклопропил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(дифторметил)пиримидин-4-ил)-2-фторбензойная кислота (109h)

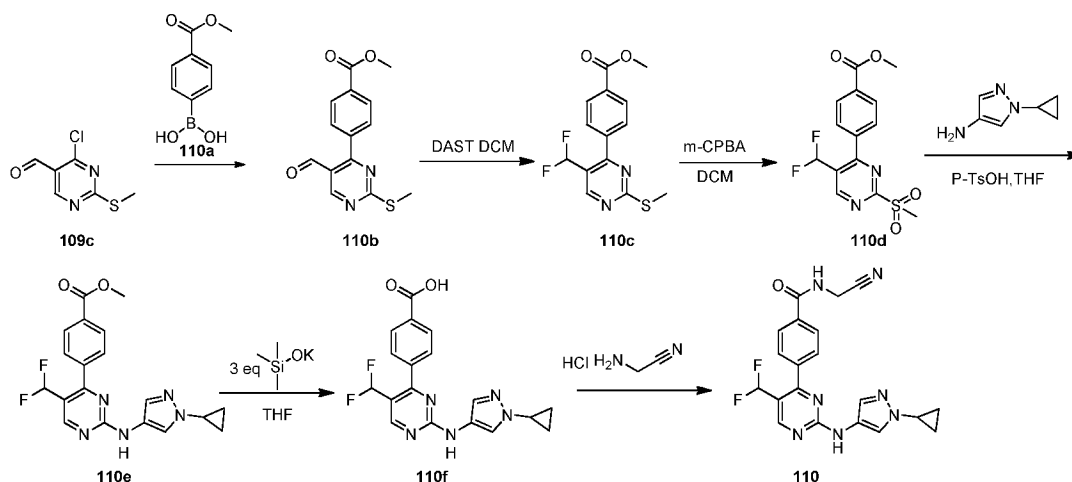
[00471] К раствору **109 г** (200 мг, 0,5 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли триметилсиланолат калия (191 мг, 1,5 ммоль). Смесь перемешивали при 30 °С в течение 1 ч. Смесь доводили до pH = 5~6 при помощи 10% водн. раствора HCl. Органический слой концентрировали *in vacuo* с получением требуемого продукта (193 мг, неочищенное) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,19$ мин, m/z (M+H)⁺ = 390,3.

Стадия 8. *N*-(цианометил)-4-(2-((1-циклопропил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(дифторметил)пиримидин-4-ил)-2-фторбензамид (109)

[00472] Соединение **109h** (40 мг, 0,10 ммоль), гидрохлорид 2-аминоацетонитрила (46 мг, 0,5 ммоль), NATU (380 мг, 1,0 ммоль) и DIEA (129 мг, 1 ммоль) растворяли в ДМФА (3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (Способ А) с получением указанного в заголовке продукта (7,5 мг, 17% выход) в виде желтого твердого

вещества. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 2,471$ мин, $m/z (M+H)^+ = 428,0$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD .) δ 8,76 (s, 1H), 7,99 (s, 2H), 7,63 - 7,60 (m, 3H), 6,79 (t, $J = 14,4$ Гц, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,63 (s, 1H), 1,06 (s, 4H).

Пример 110:



Стадия 1. Метил-4-(5-формил-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)бензоат (110b)

[00473] Соединение **110b** (1,6 г) синтезировали с выходом 30% с помощью способа получения, аналогичного третьей стадии Примера **109**, используя **109c** (3,5 г, 18,6 ммоль) и **110a** (3,33 г, 18,6 ммоль) в качестве исходных веществ. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,95 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,13 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,89 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,65 (s, 3H).

Стадия 2. Метил-4-(5-(дифторметил)-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)бензоат (110c)

[00474] Соединение **110c** (1,5 г) синтезировали с 93% выходом с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **109**, используя **110b** (1,5 г, 5,2 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,75$ мин, $m/z (M+H)^+ = 311,1$.

Стадия 3. Метил-4-(5-(дифторметил)-2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)бензоат (110d)

[00475] Соединение **110d** (1,5 г) синтезировали с выходом 94% с помощью способа

получения, аналогичного пятой стадии Примера 109, используя 110с (1,5 г, 4,8 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,44$ мин, $m/z (M+H)^+ = 343,0$.

Стадия 4. Метил-4-(2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(дифторметил)пиримидин-4-ил)бензоат (110е)

[00476] Соединение 110е (1,4 г) синтезировали с 83% выходом с помощью способа получения, аналогичного шестой стадии Примера 109, используя 110d (1,5 г, 4,4 ммоль) в качестве исходных веществ. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,12 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,12 (s, 2H), 7,99 - 7,88 (m, 1H), 7,80 - 7,74 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,07 - 6,80 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,69 - 3,67 (m, 1H), 1,00 - 0,93 (m, 4H).

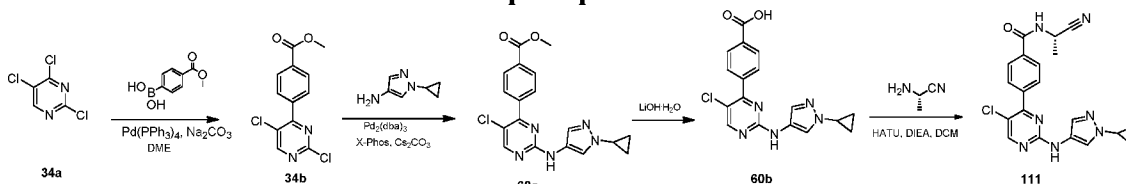
Стадия 5. 4-(2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(дифторметил)пиримидин-4-ил)бензойная кислота (110f)

[00477] Соединение 110f (96 мг) синтезировали с 100% выходом с использованием способа получения, аналогичного седьмой стадии Примера 109, используя 110е (100 мг, 0,26 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,18$ мин, $m/z (M+H)^+ = 372,1$.

Стадия 6. N-(цианометил)-4-(2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(дифторметил)пиримидин-4-ил)бензамид (110)

[00478] Соединение 110 (9,4 мг) синтезировали с выходом 8,9% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 109, используя 110f (96 мг, 0,26 ммоль) и 2-аминоацетонитрила гидрохлорид (48 мг, 0,52 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 3,10$ мин, $m/z (M+H)^+ = 410,2$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,12 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,76 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 8,03 - 7,91 (m, 3H), 7,79 - 7,72 (m, 2H), 7,55 - 7,52 (m, 1H), 6,95 (t, $J = 14,4$ Гц, 1H), 4,36 (d, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,68 (s, 1H), 1,00-0,94 (m, 4H).

Пример 111:



Стадия 1. Метил-4-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)бензоат (34b)

[00479] К смеси соединения **34a** (50,0 г, 0,27 моль), (4-(метоксикарбонил)фенил)бороновой кислоты (44,3 г, 0,25 моль), DME (500 мл) и H₂O (50 мл) последовательно добавляли Na₂CO₃ (57,8 г, 0,55 моль) и Pd(PPh₃)₄ (3,16 г, 2,73 ммоль). Смесь перемешивали при 90 °С в течение 9 часов в атмосфере N₂. После охлаждения до КТ смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток разбавляли водой (1500 мл) и экстрагировали EtOAc (1500 мл*2). Объединенные органические слои концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование: PE: EtOAc = 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (37 г, выход 52%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,69 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,96 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 3,98 (s, 3H).

Стадия 2. Метил-4-(5-хлор-2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензоат (60a)

[00480] Соединение **34b** (3,0 г, 10,5 ммоль), 1-циклопропил-1H-пиразол-4-амин (1,55 г, 11,6 ммоль), Cs₂CO₃ (6,9 г, 21,1 ммоль), X-Phos (1,0 г, 21,1 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (961 мг, 1,05 ммоль) растворяли в 1,4-дихсоане (50 мл). Полученную смесь перемешивали при 70 °С в течение 2 часов в атмосфере N₂. После охлаждения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование: PE: EtOAc = 1: 1) с получением указанного в заголовке продукта (2,0 г, выход 52%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,44 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,91 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,60 - 3,56 (m, 1H), 1,15 - 1,11 (m, 2H), 1,03 - 0,96 (m, 2H).

Стадия 3. 4-(5-хлор-2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензойная кислота (60b)

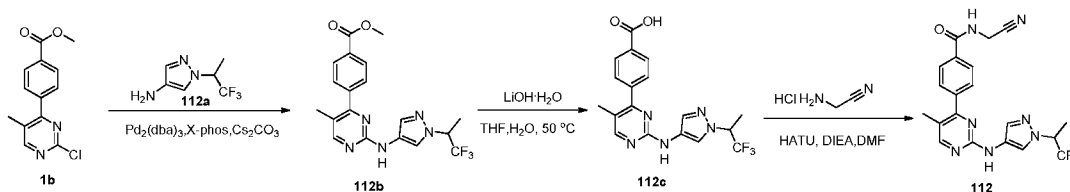
[00481] К раствору **60a** (2,0 г, 5,42 ммоль) в смеси ТГФ (10 мл) и H₂O (3 мл) добавляли LiOH·H₂O (683 мг, 16,26 ммоль) одной порцией. Смесь перемешивали при 40 °С в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь доводили до pH = 6~7 с помощью 10% водн. раствора HCl. Смесь экстрагировали ДХМ (30 мл*2). Отделенные органические слои концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке продукта (1,93 г, 100% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (способ 3): t_R =

1,166 мин, m/z (M+H)⁺ = 356,1.

Стадия 4. (S)-4-(5-хлор-2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид (111)

[00482] Соединение **60b** (80 мг, 0,23 ммоль), (S)-2-аминопропаннитрил-4-метилбензолсульфонат (75 мг, 0,31 ммоль), HATU (131 мг, 0,34 ммоль) и DIEA (148 мг, 1,15 ммоль) смешивали в ДМФА (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь разбавляли ДХМ (50 мл) и промывали водой (20 мл*3). Отделенный органический слой концентрировали досуха и остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (Способ А) с получением указанного в заголовке продукта (14 мг, 15% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (способ 1): t_R = 3,678 мин, m/z (M+H)⁺ = 408,2; ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-*d*₄) δ 8,48 (s, 1H), 8,03 - 7,97 (m, 5H), 7,59 (s, 1H), 5,10 (q, J = 7,2 Гц, 1H), 3,63 - 3,59 (m, 1H), 1,68 (d, J = 7,2 Гц, 3H), 1,07 - 1,02 (m, 4H).

Пример 112:



Стадия 1. Метил-4-(5-метил-2-((1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензоат (112b)

Соединение **112b** (145 мг) синтезировали с выходом 47% с помощью способа получения, аналогичного второй стадии Примера 1, используя **1b** (200 мг, 0,761 ммоль) и **112a** (150 мг, 0,837 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): t_R = 1,70 мин, m/z (M+H)⁺ = 406,1.

Стадия 2. 4-(5-метил-2-((1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензойная кислота (112c)

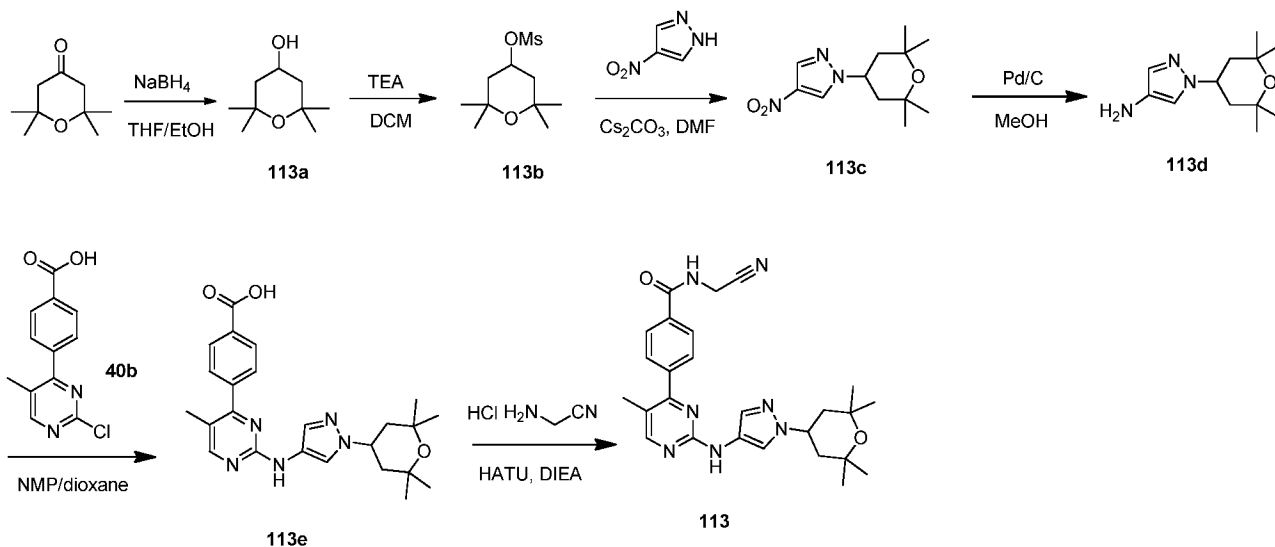
[00483] Соединение **112c** (100 мг) синтезировали с выходом 71% с использованием

способа получения, аналогичного третьей стадии Примера 3, с использованием **112b** (145 мг, 0,358 ммоль) и LiOH·H₂O (75 мг, 1,790 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): t_R = 1,22 мин, м/з (M+H)⁺ = 392,1.

Стадия 3. *N*-(цианометил)-4-(5-метил-2-((1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (**112**)

[00484] Соединение **112** (29,7 мг) синтезировали с выходом 45% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, используя **112c** (60 мг, 0,153 ммоль) и 2-аминоацетонитрила гидрохлорид (21 мг, 0,230 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 1): t_R = 3,35 мин, м/з (M+H)⁺ = 430,2. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,52 (s, 1H), 9,32 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,04 - 7,99 (m, 3H), 7,81 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,65 (s, 1H), 5,38 - 5,35 (m, 1H), 4,35 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,63 (d, J = 6,8 Гц, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -74,81.

Пример 113:



Стадия 1. 2,2,6,6-тетраметилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ол (**113a**)

[00485] К раствору 2,2,6,6-тетраметилдигидро-2*H*-пиран-4(3*H*)-она (25 г, 160 ммоль) в ТГФ и EtOH (400 мл, об.: об. = 3: 1) добавляли NaBH₄ (7,3 г, 192 ммоль) одной порцией при 0 °С. После перемешивания в течение 2 часов при комнатной температуре

реакционную смесь гасили 2 N HCl (200 мл). К указанному раствору добавляли воду (500 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (500 мл*3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (700 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (25,3 г, выход 100%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,21 - 4,10 (m, 1H), 1,99 - 1,93 (m, 2H), 1,30 - 1,28 (m, 14H).

Стадия 2. 2,2,6,6-тетраметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил метансульфонат (113b)

[00486] К смеси **113a** (18 г, 114,0 ммоль) и TEA (34,5 г, 342,0 ммоль) в ТГФ (200 мл) медленно добавляли MsCl (26 г, 227 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. Смесь разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали EtOAc (300 мл*3). Отделенный органический слой промывали солевым раствором (400 мл*3), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (27 г, выход 100%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,15 - 5,07 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,10 - 2,04 (m, 2H), 1,38 (t, *J* = 7,6 Гц, 2H), 1,30 - 1,19 (m, 12H).

Стадия 3. 4-нитро-1-(2,2,6,6-тетраметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол (113c)

[00487] Раствор **113b** (27 г, 114 ммоль), 4-нитро-1H-пиразола (8,6 г, 76 ммоль) и Cs₂CO₃ (75 г, 219 ммоль) в ДМФА (90 мл) перемешивали при 80 °С в течение ночи. После охлаждения до КТ смесь разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл*3). Отделенные органические слои промывали солевым раствором (300 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: PE: EtOAc = 10: 1) с получением указанного в заголовке соединения (6,6 г, выход 34%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (способ 3): t_R = 1,521 мин, m/z (M+H)⁺ = 254,1.

Стадия 4. 1-(2,2,6,6-тетраметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-амин (113d)

[00488] Соединение **113c** (6,6 г неочищенного, 26 ммоль) и NH₄Cl (7 г, 130 ммоль) растворяли в смеси EtOH и H₂O (77 мл, об.: об. = 10: 1) с последующим добавлением порошка Fe (4,4 г, 78 ммоль) порционно при 60 °С. Реакционную смесь перемешивали в

течение 3 часов при 80 °С и охлаждали до комнатной температуры. Суспензию фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл*3). Отделенные органические слои промывали солевым раствором (300 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: PE: EtOAc = 5: 1) с получением указанного в заголовке соединения (4 г, выход 69%) в виде фиолетового твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,08 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,55 - 4,47 (m, 1H), 3,76 (s, 2H), 1,85 (dd, *J* = 4,0, 12,8 Гц, 2H), 1,59 (t, *J* = 12,8 Гц, 2H), 1,27 (s, 6H), 1,14 (s, 6H).

Стадия 5. 4-(5-метил-2-((1-(2,2,6,6-тетраметилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензойная кислота (113e)

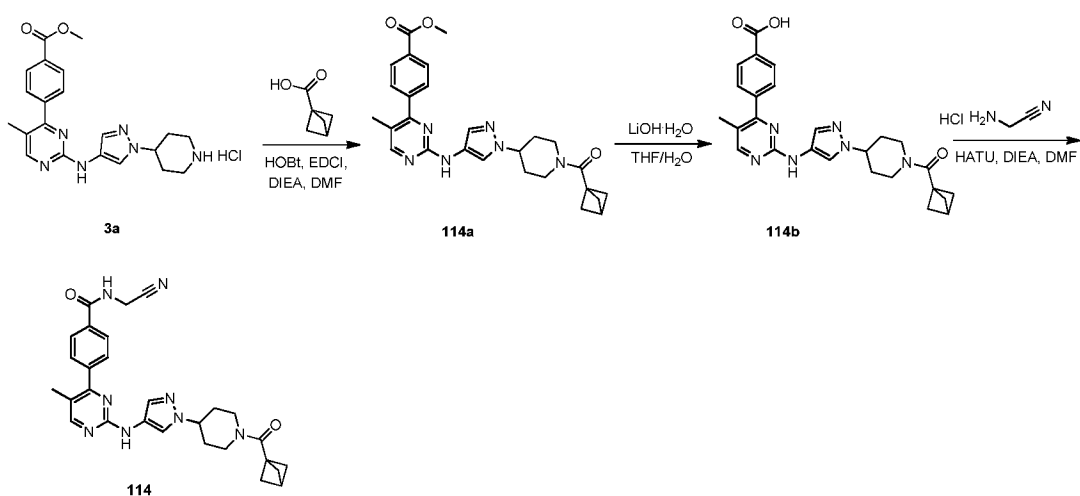
[00489] Соединения **113d** (1,5 г, 6,7 ммоль) и **40b** (1,1 г, 4,5 ммоль) растворяли в смеси NMP и диоксана (20 мл, об.:об. = 1: 1) с последующим добавлением по каплям каталитического количества H₂SO₄ (44 мг, 0,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 130 °С в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры добавляли EtOAc (100 мл) и MeOH (10 мл). Смесь промывали водой (50 мл*3). Отделенный органический слой концентрировали досуха. Остаток суспендировали в смеси PE и EtOAc (30 мл, об.: об. = 2: 1) и перемешивали в течение 30 минут. Образовавшуюся почву фильтровали. Фильтрационный осадок сушили с получением указанного в заголовке соединения (1,08 г, выход 56%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,05 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,54 (s, 1H), 4,72 - 4,66 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,94 (dd, *J* = 4,0, 12,8 Гц, 2H), 1,65 (t, *J* = 12,8 Гц, 2H), 1,30 (s, 6H), 1,14 (s, 6H).

Стадия 6. *N*-(цианометил)-4-(5-метил-2-((1-(2,2,6,6-тетраметилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (113)

[00490] Соединение **113e** (100 мг, 0,23 ммоль), гидрохлорид 2-аминоацетонитрила (25 мг, 0,27 ммоль), NATU (342 мг, 0,90 ммоль) и DIEA (116 мг, 0,90 ммоль) растворяли в ДМФА (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали досуха и остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ

(Способ А) с получением указанного в заголовке продукта (22 мг, 20% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,183$ мин, $m/z (M+H)^+ = 474,0$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,33 (s, 1H), 7,91 - 7,88 (m, 3H), 7,73 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,55 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,66 (t, $J = 4,8$ Гц, 1H), 4,61 (t, $J = 12,8$ Гц, 1H), 4,42 (d, $J = 5,6$ Гц, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,09 - 2,06 (m, 2H), 1,78 (t, $J = 12,4$ Гц, 2H), 1,37 (s, 6H), 1,29 (s, 6H).

Пример 114:



Стадия 1. Метил-4-(2-((1-(1-(1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензоат (114a)

[00491] Соединение **114a** (190 мг) синтезировали с выходом 106% с использованием способа получения, аналогичного первой стадии Примера **38**, используя **3a** (157 мг, 0,36 ммоль) и бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновую кислоту (45 мг, 0,4 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,687$ мин, $m/z (M+H)^+ = 487,2$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,42 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,52 (s, 1H), 4,41 - 4,34 (m, 2H), 4,23 - 4,19 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,18 - 3,15 (m, 1H), 2,75 - 2,68 (m, 1H), 2,46 (s, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,12 - 1,96 (m, 8H), 1,76 - 1,65 (m, 2H).

Стадия 2. 4-(2-((1-(1-(1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензойная кислота (114b)

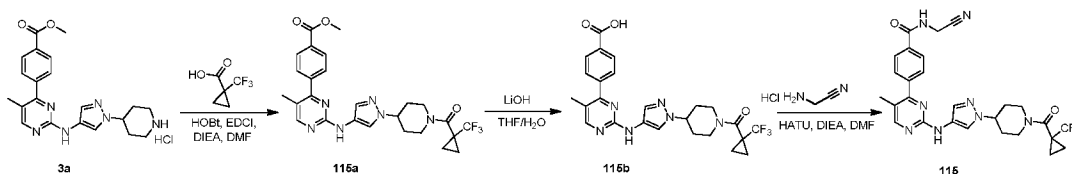
[00492] Смесь **114a** (190 мг, 0,39 ммоль) и $LiOH \cdot H_2O$ (25 мг, 0,59 ммоль) в ТГФ/ H_2O (4

мл/2 мл) перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (Способ А) с получением продукта (150 мг, выход 81%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,330$ мин, $m/z (M+H)^+ = 473,2$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,39 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,53 (s, 1H), 4,42 - 4,34 (m, 2H), 4,23 - 4,19 (m, 1H), 3,18 - 3,15 (m, 1H), 2,78 - 2,65 (m, 1H), 2,46 (s, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,12 - 1,96 (m, 8H), 1,78 - 1,62 (m, 2H).

Стадия 3. 4-(2-((1-(1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-N-(цианометил)бензамид (114)

[00493] Смесь **114b** (100 мг, 0,21 ммоль), 2-аминоацетонитрил (19 мг, 0,21 ммоль), НАТУ (403 мг, 1,06 ммоль) и DIEA (137 мг, 1,06 ммоль) в ДМФА (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Смесь разбавляли H_2O (20 мл), экстрагировали EA (30 мл). Органический слой концентрировали. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (Способ А) с получением продукта (22 мг, выход 21%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,267$ мин, $m/z (M+H)^+ = 511,3$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,35 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,82 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,62 (s, 1H), 4,59 - 4,56 (m, 1H), 4,42 - 4,40 (m, 4H), 3,26 - 3,25 (m, 1H), 2,88 - 2,81 (m, 1H), 2,52 (s, 1H), 2,27-2,11 (m, 11H), 1,94 - 1,88 (m, 2H).

Пример 115:



Стадия 1. Метил-4-(5-метил-2-((1-(1-(1-(трифторметил)циклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензоат (115a)

[00494] Соединение **115a** синтезировали с выходом 95% с помощью способа получения, аналогичного первой стадии Примера **38**, с использованием **3a** и 1-(трифторметил)циклопропанкарбоновой кислоты в качестве исходных веществ. ЖХ-МС

(Способ 1): $t_R = 3,702$ мин, $m/z (M+H)^+ = 529,2$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,32 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,52 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,53 - 4,50 (m, 2H), 4,34 - 4,29 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,13 - 3,03 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,22 - 2,18 (m, 2H), 2,03 - 1,96 (m, 2H), 1,37 - 1,34 (m, 2H), 1,20 - 1,17 (m, 2H).

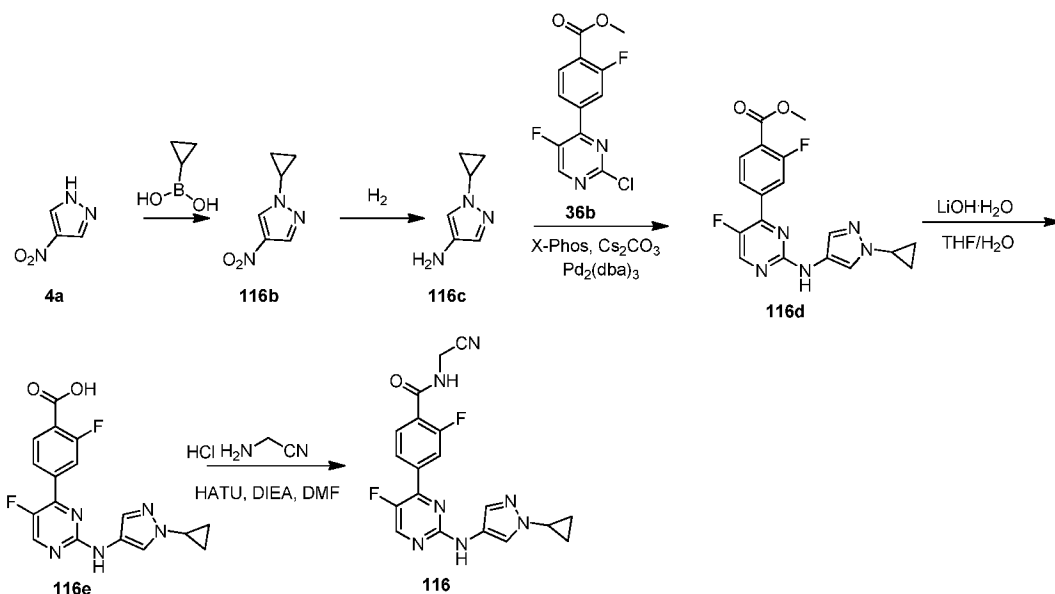
Стадия 2. 4-(5-метил-2-((1-(1-(1-(трифторметил)циклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензойная кислота (115b)

[00495] Соединение **115b** синтезировали с выходом 100% с использованием способа получения, аналогичного второй стадии Примера **114**, с использованием **115a** в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 2,508$ мин, $m/z (M+H)^+ = 515,1$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,44 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 8$ Гц, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 5,2$ Гц, 2H), 7,54 (s, 1H), 4,43 - 4,29 (m, 3H), 3,28 - 3,26 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,07 - 2,03 (m, 2H), 1,83 - 1,77 (m, 2H), 1,31 - 1,22 (m, 4H).

Стадия 3. N-(цианометил)-4-(5-метил-2-((1-(1-(1-(трифторметил)циклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (115)

[00496] Соединение **115** синтезировали с выходом 28% с использованием способа получения, аналогичного третьей стадии Примера **114**, с использованием **115b** и 2-аминоацетонитрила гидрохлорида в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 3,367$ мин, $m/z (M+H)^+ = 553,0$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,41 (s, 1H), 9,33 - 9,30 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 8$ Гц, 2H), 7,55 (s, 1H), 4,41 - 4,31 (m, 5H), 3,14 - 3,01 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,07 - 2,03 (m, 2H), 1,81 - 1,78 (m, 2H), 1,33-1,22 (m, 4H).

Пример 116:



Стадия 1. 1-циклопропил-4-нитро-1H-пиразол (116b)

[00497] К смеси **4a** (50 г, 0,44 моль), циклопропилбороновой кислоты (76 г, 0,688 моль), Na_2CO_3 (94 г, 0,88 моль), ацетата меди (II) (80 г, 0,88 моль) в 1 л 1,2-дихлорэтана добавляли 2,2'-бипиридин (69 г, 0,44 моль). Смесь перемешивали при 70 °С в течение 3 часов в атмосфере N_2 . После охлаждения до КТ смесь фильтровали и фильтрат разбавляли ДХМ (3 л). Смесь промывали 2М водн. HCl . Органический слой сушили и концентрировали с получением требуемого продукта (30 г, выход 45%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,20 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 3,69 - 3,67 (m, 1H), 1,21 - 1,12 (m, 4H).

Стадия 2. 1-циклопропил-1H-пиразол-4-амин (116c)

[00498] Смесь **116b** (15 г, 98 ммоль) и 10% Pd/C (1,5 г, 10% палладия на угле, смоченный водой, 55%) в 300 мл EtOH перемешивали при 30 °С в течение 1 часа под атомом H_2 (50 фунтов на квадратный дюйм). Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением требуемого продукта (11 г, 93% выход) в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,12 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 3,48 - 3,45 (m, 1H), 2,86 (шир s, 2H), 1,07 - 1,03 (m, 2H), 0,96 - 0,91 (m, 2H).

Стадия 3. Метил-4-(2-((1-циклопропил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-2-фторбензоат (116d)

[00499] Соединение **116d** (1,0 г) синтезировали с выходом 77% с помощью способа получения, аналогичного второй стадии Примера 1, используя **36b** (1,0 г, 3,52 ммоль) и **116c** (520 мг, 4,22 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,551$ мин, $m/z (M+H)^+ = 372,1$.

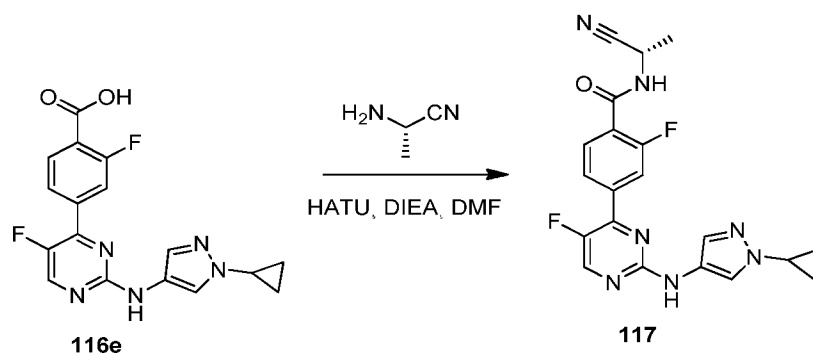
Стадия 4. 4-(2-((1-циклопропил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-2-фторбензойная кислота (116e)

[00500] Соединение **116e** (626 мг) синтезировали с выходом 65% с помощью способа получения, аналогичного третьей стадии Примера 1, используя **116d** (1,0 г, 2,69 ммоль) и LiOH (227 мг, 5,40 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 0,808$ мин, $m/z (M+H)^+ = 358,1$.

Стадия 5. *N*-(цианометил)-4-(2-((1-циклопропил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-2-фторбензамид (116)

[00501] Соединение **116** (32 мг) синтезировали с выходом 32% с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, с использованием **116e** (90 мг, 0,25 ммоль) и 2-аминоацетонитрила гидрохлорида (46 мг, 0,50 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 3,004$ мин, $m/z (M+H)^+ = 396,1$; 1H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,45 (d, $J = 4,0$ Гц, 1H), 8,03 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,97-7,93 (m, 3H), 7,58 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,64 - 3,58 (m, 1H), 1,09-1,01 (m, 4H).

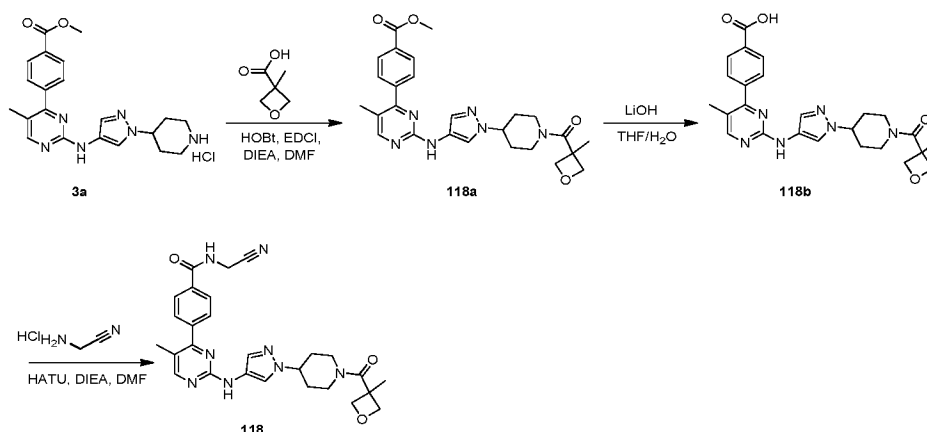
Пример 117:



(S)-N-(1-цианоэтил)-4-(2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-2-фторбензамид (117)

[00502] Соединение **117** (30 мг) синтезировали с выходом 33% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, с использованием **116e** (80 мг, 0,22 ммоль) и (S)-2-аминопропаннитрила (54 мг, 0,22 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,178$ мин, m/z (M+H)⁺ = 410,2; ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-*d*₄) δ 8,45 (d, *J* = 3,6 Гц, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,98 - 7,93 (m, 2H), 7,85 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 5,07 (q, *J* = 7,2 Гц, 1H), 3,63-3,59 (m, 1H), 1,65 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H), 1,09-1,03 (m, 4H).

Пример 118:



Стадия 1. Метил-4-(5-метил-2-((1-(1-(3-метилоксетан-3-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензоат (118a)

[00503] Соединение **118a** синтезировали с выходом 79% с помощью способа получения, аналогичного первой стадии Примера **38**, с использованием **3a** и 3-метилоксетан-3-карбоновой кислоты в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,238$ мин, m/z (M+H)⁺ = 491,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,35 (s, 1H), 8,18 - 8,16 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,62 (s, 1H), 4,99 - 4,86 (m, 2H), 4,63 - 4,60 (m, 1H), 4,44 - 4,37 (m, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,26 - 3,24 (m, 2H), 2,92 - 2,86 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,16 -

2,13 (m, 2H), 1,98 - 1,91 (m, 2H), 1,70 (s, 3H).

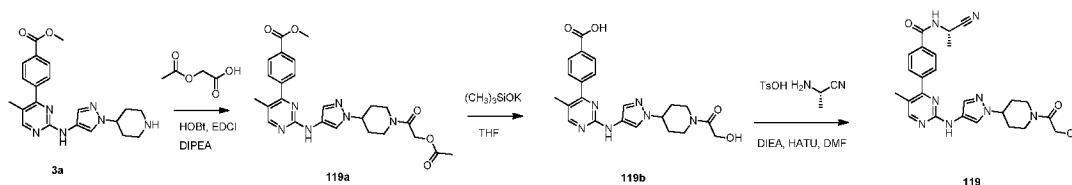
Стадия 2. 4-(5-метил-2-((1-(1-(3-метилоксетан-3-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензойная кислота (118b)

[00504] Соединение **118b** синтезировали с выходом 98% с помощью способа получения, аналогичного первой стадии Примера **114**, с использованием **118a** в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 2,528$ мин, $m/z (M+H)^+ = 477,2$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,10 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 8$ Гц, 2H), 7,54 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,44 - 4,34 (m, 2H), 4,27 (d, $J = 6$ Гц, 2H), 3,18 - 3,05 (m, 2H), 2,80 - 2,74 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,03 - 2,00 (d, $J = 15,2$ Гц, 2H), 1,83 - 1,71 (m, 2H), 1,56 (s, 3H).

Стадия 3. N-(цианометил)-4-(5-метил-2-((1-(1-(3-метилоксетан-3-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (118)

[00505] Соединение **118** синтезировали с выходом 13% с использованием способа получения, аналогичного конечной стадии Примера **114**, с использованием **118b** и 2-аминоацетонитрила гидрохлорида в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 2,957$ мин, $m/z (M+H)^+ = 515,0$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,35 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 6,4$ Гц, 2H), 7,81 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,62 (s, 1H), 5,01 - 4,97 (m, 2H), 4,63 - 4,58 (m, 1H), 4,44 - 4,37 (m, 5H), 3,26 - 3,21 (m, 2H), 2,91 - 2,85 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,17 - 2,14 (m, 2H), 1,98 - 1,91 (m, 2H), 1,69 (s, 3H).

Пример 119:



Стадия 1. Метил-4-(2-((1-(1-(2-ацетоксиацетил) пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензоат (119a)

[00506] Соединение **3a** (800 мг, 2,04 ммоль), 2-ацетоксиуксусную кислоту (240 мг, 2,04 ммоль), DIPEA (789 мг, 6,12 ммоль), EDCI (482 мг, 2,45 ммоль) и HOBT (330,7 мг, 2,45

ммоль) растворяли в ДМФА (8 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь разбавляли EtOAc (30 мл) и промывали H₂O (5 мл * 2). Разделенную органическую фазу концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением требуемого продукта (946 мг, выход 94%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,47$ мин, m/z (M+H)⁺ = 493,2.

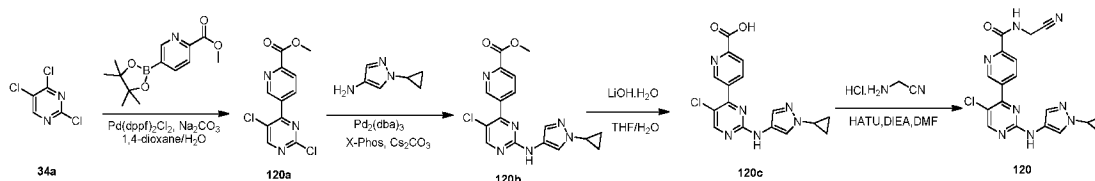
Стадия 2. 4-(2-((1-(1-(2-гидроксиацетил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензойная кислота (119b)

[00507] Соединение **119a** (100 мг, 0,2 ммоль) и (CH₃)₃SiOK (77 мг, 0,6 ммоль) растворяли в сухом ТГФ (1 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 1 часа. Смесь доводили до pH = 2~3 10% водн. раствором HCl и концентрировали *in vacuo* с получением требуемого продукта (170 мг, неочищенное, 100% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 0,92$ мин, m/z (M+H)⁺ = 437,2.

Стадия 3. (S)-N-(1-цианоэтил)-4-(2-((1-(1-(2-гидроксиацетил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид (119)

[00508] Соединение **119** (50 мг) синтезировали с выходом 51% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, с использованием **119b** (170 мг, неочищенное, 0,2 ммоль) и (S)-2-аминопропаннитрил-4-метилбензолсульфоната (73 мг, 0,3 ммоль) в качестве исходных веществ. Указанное в заголовке соединение очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Способ В). ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 3,29$ мин, m/z (M+H)⁺ = 489,3; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,44 (s, 1H), 9,27 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,55 (s, 1H), 5,06 - 4,98 (m, 1H), 4,43 - 4,35 (m, 2H), 4,12 (dd, $J = 14,4, 25,2$ Гц, 2H), 3,78 (d, $J = 12,4$ Гц, 1H), 3,11 (t, $J = 12,4$ Гц, 1H), 2,79 (t, $J = 12,4$ Гц, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,00 (d, $J = 11,2$ Гц, 2H), 1,91 - 1,68 (m, 2H), 1,57 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Пример 120:



Стадия 1. Метил-5-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)пиколинат (120a)

[00509] Соединение **120 а** (1,3 г) синтезировали с выходом 81% с помощью способа получения, аналогичного первой стадии Примера 1, используя **34а** (1,05 г, 5,7 ммоль) и метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиколинат (1,5 г, 5,7 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,398$ мин, $m/z (M+H)^+ = 284,0$.

Стадия 1. Метил-5-(5-хлор-2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)пиколинат (120b)

[00510] Соединение **120b** (210 мг) синтезировали с выходом 81% с помощью способа получения, аналогичного второй стадии Примера 1, используя **120а** (200 мг, 0,7 ммоль) и 1-циклопропил-1H-пиразол-4-амин (172 мг, 1,4 ммоль) в качестве исходных веществ. Необходимое соединение очищали с помощью преп. ВЭЖХ (Способ А). ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,47$ мин, $m/z (M+H)^+ = 371,1$

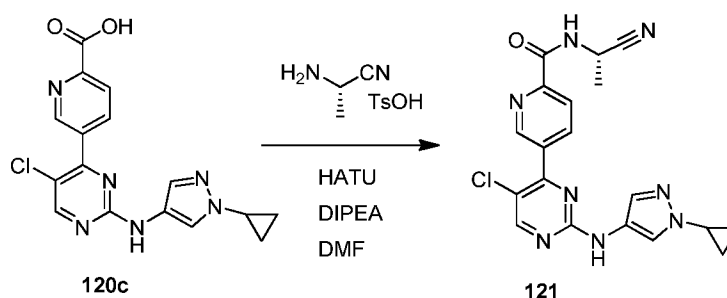
Стадия 2. 5-(5-хлор-2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)пиколиновая кислота (120c)

[00511] Соединение **120b** (200 мг, 0,54 ммоль) и $LiOH \cdot H_2O$ (113 мг, 2,70 ммоль) растворяли в смеси ТГФ и H_2O (4,5 мл, об.:об. = 8:1). Указанную смесь перемешивали при 40 °С в течение 1 часа. Смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали $EtOAc$ (50 мл). Затем водный раствор подкисляли *водн.* раствором HCl (1N). Суспензию фильтровали и фильтрационный осадок сушили с получением целевого неочищенного продукта в виде коричневого твердого вещества (192 мг, 100% выход). ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,08$ мин, $m/z (M+H)^+ = 357,1$.

Стадия 3. 5-(5-хлор-2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(цианометил)пиколинамид (120)

[00512] Соединение **120** (12,0 мг) синтезировали с выходом 15% с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **120с** (75 мг, 0,17 ммоль) и **2-аминоацетонитрил** гидрохлорид (16 мг, 0,17 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 3,23$ мин, $m/z (M+H)^+ = 395,1$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,95 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,41 - 8,40 (m, 1H), 8,30 - 8,22 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,52 - 7,49 (m, 1H), 4,35 - 4,34 (m, 2H), 3,68 (s, 1H), 0,99 - 0,64 (m, 4H).

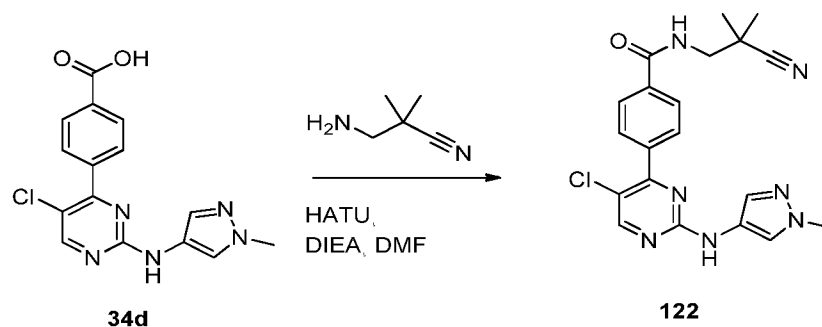
Пример 121:



(S)-5-(5-хлор-2-((1-циклопропил-1H-пирозол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)пиколинамид (121)

[00513] Соединение **121** (41,4 мг) синтезировали с выходом 36% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, с использованием **120с** (100 мг, 0,28 ммоль) и (*S*)-2-аминопропаннитрила (181 мг, 0,75 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 3,45$ мин, $m/z (M+H)^+ = 409,1$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,91 (s, 1H), 9,70 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,44 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,23 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 5,11 - 5,03 (m, 1H), 3,71 - 3,65 (m, 1H), 1,58 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H), 0,98 - 0,92 (m, 4H).

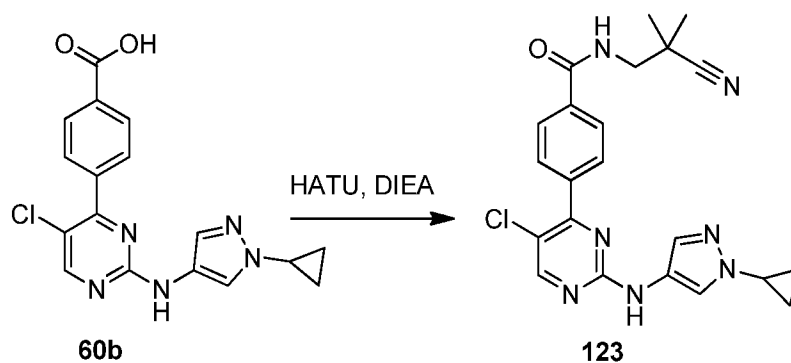
Пример 122:



4-(5-хлор-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-*N*-(2-циано-2-метилпропил)бензамид (122)

[00514] Соединение 122 синтезировали с выходом 26% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, с использованием **34d** и 3-амино-2,2-диметилпропаннитрила в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,383$ мин, $m/z (M+H)^+ = 410,0$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,82 (s, 1H), 8,94 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,90 (шир s, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,50 (d, $J = 6,0$ Гц, 2H), 1,36 (s, 6H).

Пример 123:

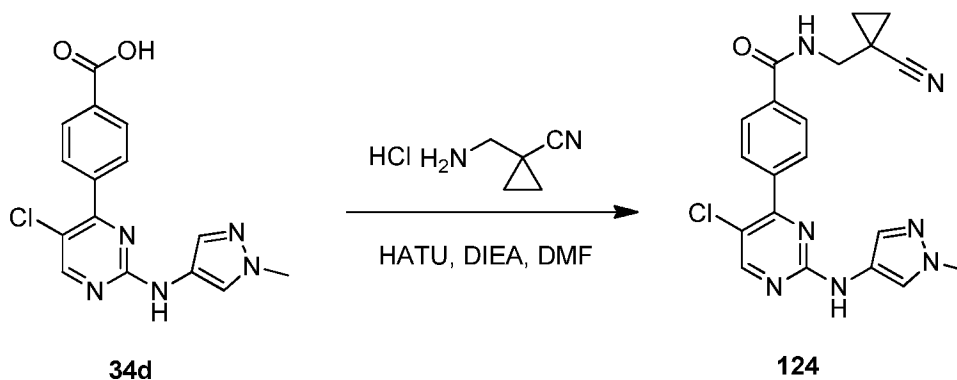


4-(5-хлор-2-((1-циклопропил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-*N*-(2-циано-2-метилпропил)бензамид (123)

[00515] Соединение **123** (12,4 мг) синтезировали с выходом 13% с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, используя **60b** (80 мг, 0,22 ммоль) и 3-амино-2,2-диметилпропаннитрил (26 мг, 0,27 ммоль) в качестве исходных веществ. Указанное в заголовке соединение очищали с помощью преп. ВЭЖХ. ЖХ-МС (способ 1):

$t_R = 3,959$ мин, $m/z (M+H)^+ = 436,2$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,85 (s, 1H), 8,95 (t, $J = 6,0$ Гц, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,90 (m, 3H), 7,51 (s, 1H), 3,70 - 3,66 (m, 1H), 3,50 (d, $J = 6,4$ Гц, 2H), 1,36 (s, 6H), 0,98 - 0,92 (m, 4H).

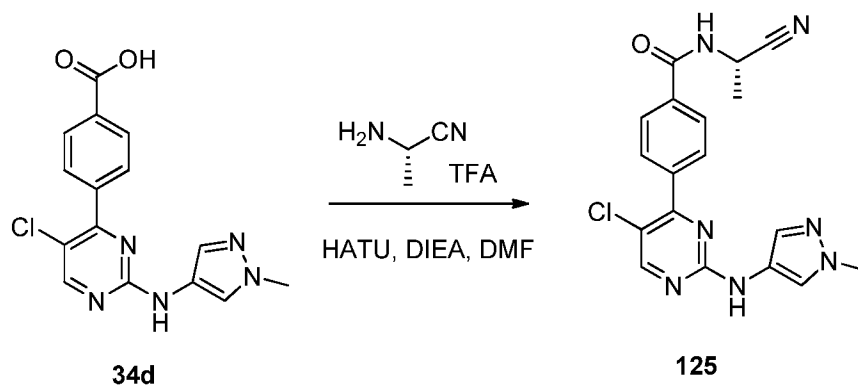
Пример 124:



(S)-4-(5-хлор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид (124)

[00516] Соединение **124** (35,0 мг) синтезировали с выходом 40% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, с использованием **34d** (70 мг, 0,212 ммоль) и 1-(аминометил)циклопропанкарбонитрила гидрохлорида (60 мг, 0,45 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 3,437$ мин, $m/z (M+H)^+ = 408,2$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,85 (s, 1H), 9,05 (t, $J = 6,0$ Гц, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,91 - 7,84 (m, 3H), 7,51 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,47 (d, $J = 6,0$ Гц, 2H), 1,26 - 1,13 (m, 4H).

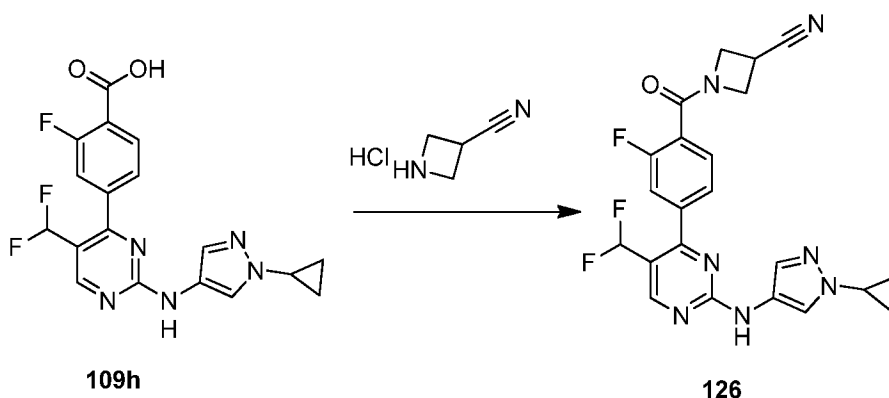
Пример 125:



(S)-4-(5-хлор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид (125)

[00517] Соединение **125** (11,2 мг) синтезировали с выходом 16% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, с использованием **34d** (60 мг, 0,18 ммоль) и (S)-2-аминопропаннитрила 2,2,2-трифторацетата (67,2 мг, 0,40 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 3,104$ мин, $m/z (M+H)^+ = 381,9$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,86 (s, 1H), 9,31 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,92 - 7,83 (m, 3H), 7,50 (s, 1H), 5,02 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 1,56 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Пример 126:

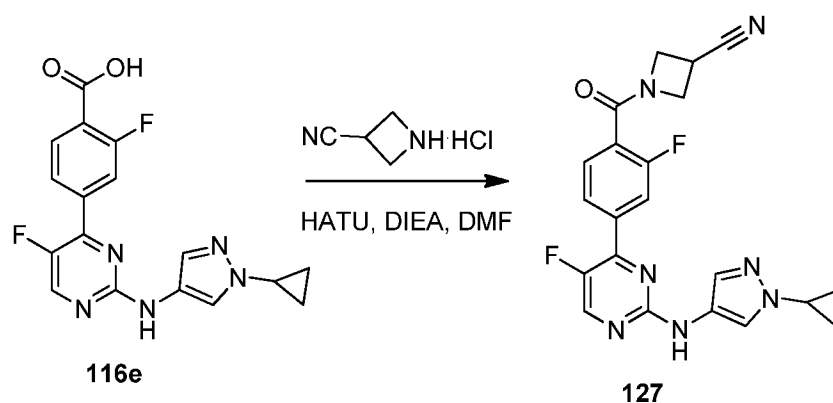


1-(4-(2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(дифторметил)пиримидин-4-ил)-2-фторбензоил)азетидин-3-карбонитрил (126)

[00518] Соединение **126** (8,4 мг) синтезировали с выходом 9% с использованием

способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **109**, используя **109h** (77 мг, 0,20 ммоль) и азетидин-3-карбонитрила гидрохлорид (47 мг, 0,40 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 3,548$ мин, $m/z (M+H)^+ = 454,2$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,74 (s, 1H), 8,06 - 8,00 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,63 - 7,59 (m, 3H), 6,79 (t, $J = 14,0$ Гц, 1H), 4,56 - 4,36 (m, 4H), 3,88 - 3,80 (m, 1H), 3,63 (s, 1H), 1,05 (s, 4H).

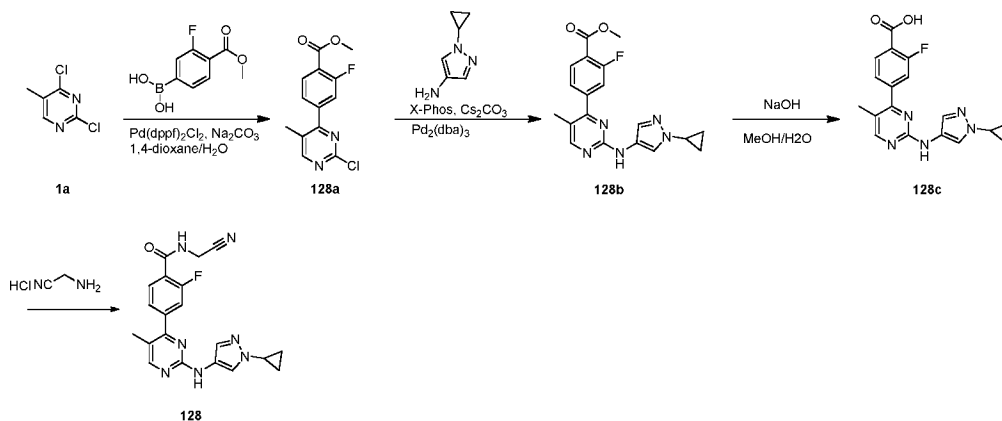
Пример 127:



1-(4-(2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-2-фторбензоил)азетидин-3-карбонитрил (**127**)

[00519] Соединение **127** синтезировали с выходом 19% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, с использованием **116e** и азетидин-3-карбонитрила гидрохлорида в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 3,444$ мин, $m/z (M+H)^+ = 422,1$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,44 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 8,02 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,96 - 7,92 (m, 2H), 7,71 (s, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 4,53-4,34 (m, 4H), 3,85 - 3,77 (m, 1H), 3,64-3,59 (m, 1H), 1,10 - 1,00 (m, 4H).

Пример 128:



Стадия 1. Метил-4-(2-хлор-5-метилпириимидин-4-ил)-2-фторбензоат (128a)

[00520] К смеси **1a** (805 мг, 4,93 ммоль) в 1,4-диоксане/Н₂О (9 мл, об.:об. = 2: 1) последовательно добавляли (3-фтор-4-(метоксикарбонил)фенил)бороновую кислоту (1,0 г, 5,10 ммоль), Na₂CO₃ (1,05 г, 9,88 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (181 мг, 0,25 ммоль). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 2 часов в атмосфере N₂. После охлаждения смесь концентрировали *in vacuo*. К остатку добавляли EtOAc (40 мл) и воду (60 мл).

Органический слой отделяли и концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование: PE:EtOAc = 5:1) с получением требуемого продукта в виде белого твердого вещества (1,16 г, выход 84%). ЖХ-МС (способ 3): t_R = 1,65 мин, м/з (M+H)⁺ = 281,0.

Стадия 2. Метил-4-(2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпириимидин-4-ил)-2-фторбензоат (128b)

[00521] Соединение **128a** (860 мг, 3,07 ммоль), 1-циклопропил-1H-пиразол-4-амин (378 мг, 3,07 ммоль), Pd₂(dba)₃ (281 мг, 0,307 ммоль), X-Phos (292 мг, 0,614 ммоль) и Cs₂CO₃ (2 г, 6,14 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (20 мл). Смесь перемешивали при 110 °С в течение 3 ч. После охлаждения смесь концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюат: PE: EtOAc = 2:1) с получением указанного в заголовке продукта в виде желтого твердого вещества (537 мг, выход 49%).

ЖХ-МС (способ 3): t_R = 1,607 мин, м/з (M+H)⁺ = 368,1.

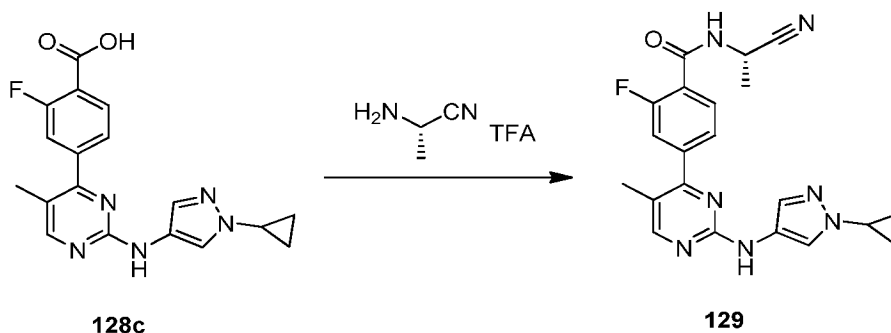
Стадия 3. 4-(2-((1-циклопропил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-2-фторбензойная кислота (128с)

[00522] К раствору, состоящему из **128b** (537 мг, 1,46 ммоль), MeOH (15 мл) и H₂O (5 мл), добавляли NaOH (585 мг, 14,6 ммоль). Смесь перемешивали при 40 °С в течение 2 часов. Смесь доводили до pH = 6~7 10% водн. раствором HCl и фильтровали с получением указанного в заголовке продукта в виде желтого твердого вещества (515 мг, 100% выход). ЖХ-МС (способ 3): t_R = 1,043 мин, m/z (M+H)⁺ = 354,1.

Стадия 4. N-(цианометил)-4-(2-((1-циклопропил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-2-фторбензамид (128)

[00523] Соединение **128** (21,3 мг) синтезировали с выходом 32% с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, используя **128с** (60 мг, 0,17 ммоль) и гидрохлорид 2-аминоацетонитрила (47 мг, 0,51 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 1): t_R = 3,117 мин, m/z (M+H)⁺ = 392,0; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,43 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,89 - 7,81 (m, 2H), 7,63 (t, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,48 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,66 - 3,64 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 0,98 - 0,91 (m, 4H).

Пример 129:

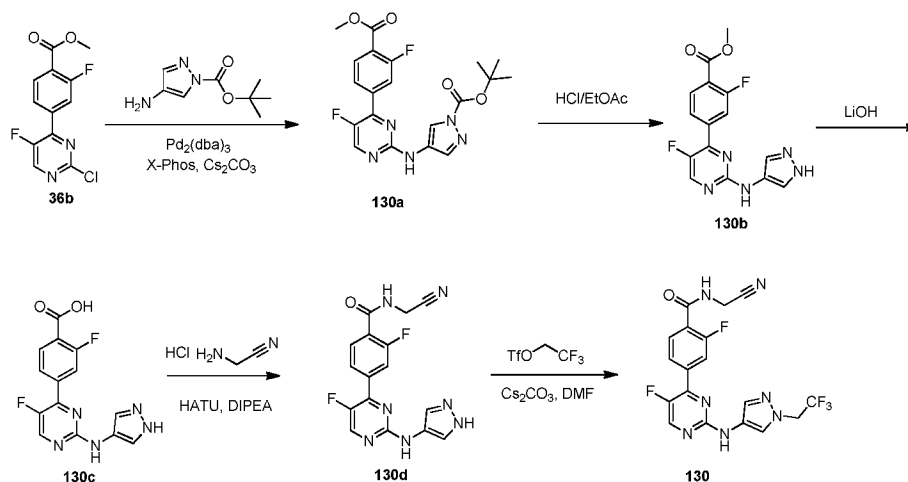


(S)-N-(1-цианоэтил)-4-(2-((1-циклопропил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-2-фторбензамид (129)

[00524] Соединение **129** (37,4 мг) синтезировали с выходом 54% с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, используя **128с** (63,5 мг, 0,18 ммоль) и (S)-2-аминопропаннитрилтрифторацетат (67,2 мг, 0,40 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 1): t_R = 3,538 мин, m/z (M+H)⁺ = 406,2; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,34 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,87 (t, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 3H), 5,11 -

5,06 (m, 1H), 3,62 - 3,57 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,67 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1,08 - 1,00 (m, 4H).

Пример 130:



Стадия 1. Трет-бутил-4-((5-фтор-4-(3-фтор-4-(метоксикарбонил)фенил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-карбоксилат (130a)

[00525] Соединение **130a** синтезировали с выходом 63% с использованием способа получения, аналогичного второй стадии Примера 1, с использованием **36b** и трет-бутил-4-амино-1H-пиразол-1-карбоксилата в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (метод 3): $t_R = 1,665$ мин, m/z ($M+H-100$)⁺ = 332,1;

Стадия 2. Метил-4-(2-((1H-пиразол-4-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-2-фторбензоат (130b)

[00526] Соединение **130a** (1,9 г, 4,4 ммоль) растворяли в растворе HCl(г) в EtOAc (4 N, 15 мл). Смесь перемешивали в течение 5 часов при 0 °C. Смесь фильтровали и фильтровальный осадок сушили с получением требуемого продукта в виде желтого твердого вещества (1,27 г, выход 87%). ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,249$ мин, m/z ($M+H$)⁺ = 332,1.

Стадия 3. 4-(2-((1H-пиразол-4-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-2-фторбензойная кислота (130c)

[00527] Соединение **130c** синтезировали с выходом 100% с помощью способа получения, аналогичного третьей стадии Примера 3, с **130b** в качестве исходного

вещества. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 0,983$ мин, $m/z (M+H)^+ = 318,0$.

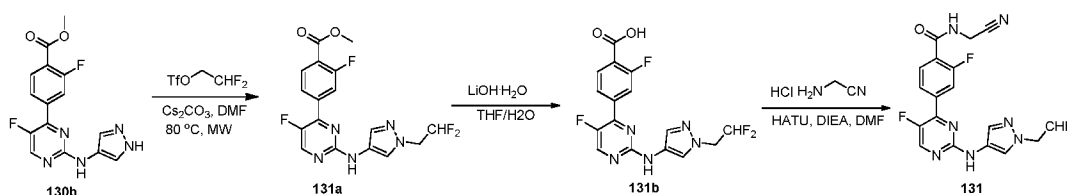
Стадия 4. 4-(2-((1H-пиразол-4-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-N-(цианометил)-2-фторбензамид (130d)

[00528] Соединение **130d** синтезировали с выходом 56% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, с использованием **130c** и 3-аминопропаннитрила в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,126$ мин, $m/z (M+H)^+ = 356,1$;

Стадия 5. N-(цианометил)-2-фтор-4-(5-фтор-2-((1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (130)

[00529] К раствору **130d** (100 мг, 0,28 ммоль) и 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфоната (131 мг, 0,56 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли Cs_2CO_3 (274 мг, 0,84 ммоль). Смесь облучали в микроволновой печи при 120 °С в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (Способ А) с получением указанного в заголовке продукта в виде желтого твердого вещества (14 мг, 11% выход). ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 2,008$ мин, $m/z (M+H)^+ = 438,1$. 1H ЯМР (400 МГц, $MeOH-d_4$) δ 8,49 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,07 - 8,04 (m, 1H), 7,99 - 7,94 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 4,88 (q, $J = 8,8$ Гц, 2H), 4,37 (s, 2H).

Пример 131:



Стадия 1. Метил-4-(2-((1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-2-фторбензоат (131a)

[00530] Соединение **131a** (58 мг) синтезировали с выходом 24% с помощью способа получения, аналогичного конечной стадии Примера 130, используя **130b** (200 мг, 0,6

ммоль) и 2,2-дифторэтилтрифторметансульфонат (259 мг, 1,21 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,450$ мин, $m/z (M+H)^+ = 396,1$;

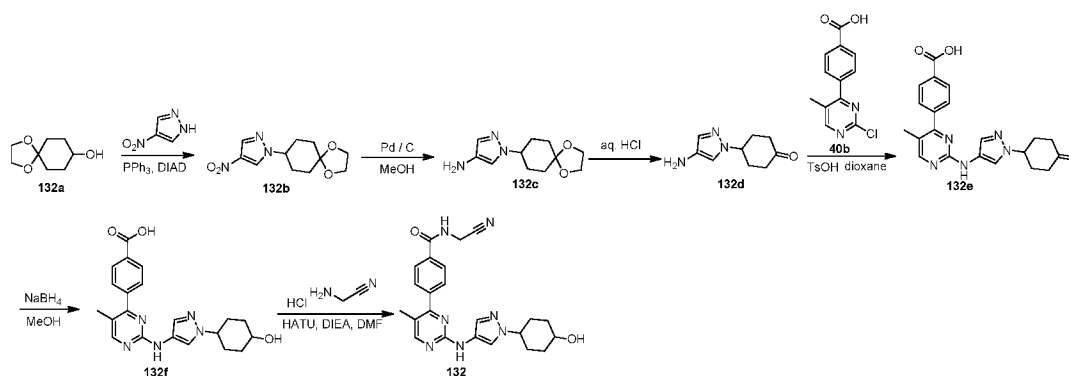
Стадия 2. 4-(2-((1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-2-фторбензойная кислота (131b)

[00531] Соединение **131b** (48 мг неочищенного) синтезировали с выходом 86% с помощью способа получения, аналогичного третьей стадии Примера 3, используя **131a** (58 мг, 0,15 ммоль) в качестве исходного вещества. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 0,555$ мин, $m/z (M+H)^+ = 382,1$.

Стадия 3. N-(цианометил)-4-(2-((1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-2-фторбензамид (131)

[00532] Соединение **131** (6 мг) синтезировали с выходом 12% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, с использованием соединения **131b** (48 мг неочищенного, 0,12 ммоль) и гидрохлорида 2-аминоацетонитрила (23 мг, 0,25 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,236$ мин, $m/z (M+H)^+ = 419,9$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,79 (s, 1H), 9,19 (t, $J = 4,0$ Гц, 1H), 8,67 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,92-7,88 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 6,34 (tt, $J = 54,8$ Гц, 3,6 Гц, 1H), 4,61 (td, $J = 15,2$ Гц, 3,2 Гц, 2H), 4,36 (d, $J = 5,6$ Гц, 2H).

Пример 132:



Стадия 1. 4-нитро-1-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-1H-пиразол (132b)

[00533] Соединение **132b** (5 г) синтезировали с выходом 100% с помощью способа

получения, аналогичного первой стадии Примера **66**, используя 1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ол (2,8 г, 19,6 ммоль) и 4-нитро-1*H*-пиразол (2 г, 19,6 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,34$ мин, $m/z (M+H)^+ = 254,1$.

Стадия 2. 1-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-1*H*-пиразол-4-амин (132c)

[00534] Соединение **132c** (3,5 г) синтезировали с выходом 100% с помощью способа получения, аналогичного второй стадии Примера **4**, с использованием **132b** (4 г, 15,8 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 0,99$ мин, $m/z (M+H)^+ = 224,1$.

Стадия 3. 4-(4-амино-1*H*-пиразол-1-ил)циклогексанон (132d)

[00535] К раствору **132c** (890 мг, 4 ммоль) в ACN (5 мл) добавляли *водн.* раствор HCl (5 мл, 2N). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь доводили до pH = 7~8 насыщенным *водн.* раствором NaHCO₃. Смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (ДХМ: MeOH = 20: 1) с получением указанного в заголовке соединения (716 мг, 100%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 0,37$ мин, $m/z (M+H)^+ = 180,1$.

Стадия 4. 4-(5-метил-2-((1-(4-оксоциклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензойная кислота (132e)

[00536] Соединение **132e** (100 мг) синтезировали с выходом 23% с использованием способа получения, аналогичного шестой стадии Примера **64**, используя **132d** (200 мг, 1,1 ммоль) и **40b** (273 мг, 1,1 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,01$ мин, $m/z (M+H)^+ = 392,1$.

Стадия 5. 4-(2-((1-(4-гидроксициклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензойная кислота (132f)

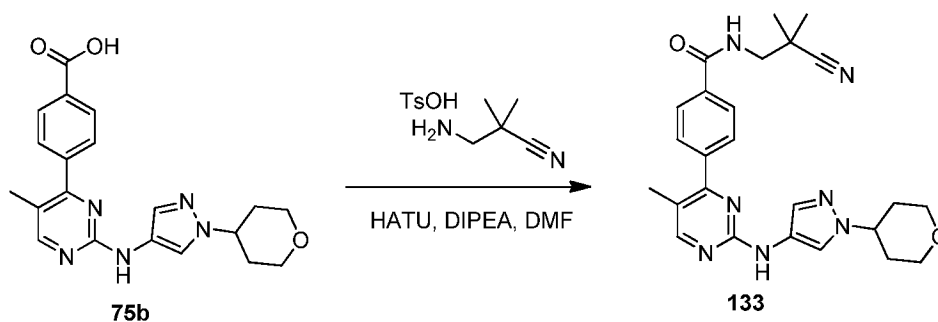
[00537] Соединение **132e** (80 мг, 0,2 ммоль) растворяли в смеси MeOH и ДХМ (3 мл, об.:об. = 2:1). Добавляли NaBH₄ (16 мг, 0,4 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 1 часа. Смесь гасили ацетоном (3 капли) и концентрировали при пониженном давлении с получением требуемого соединения (79 мг, 100% выход). ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 0,95$

мин, m/z (M+H)⁺ = 394,2.

Стадия 6. *N*-(цианометил)-4-(2-((1-(4-гидроксициклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид (132)

[00538] Соединение **132** (12 мг) синтезировали с выходом 18% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, используя **132f** (60 мг, 0,15 ммоль) и гидрохлорид 2-аминоацетонитрила (69 мг, 0,75 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): t_R = 3,44 мин, m/z (M+H)⁺ = 432,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,36 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,01 (d, J = 9,6 Гц, 2H), 7,84 (d, J = 9,6 Гц, 2H), 7,83 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,17 - 4,08 (m, 1H), 3,72 - 3,63 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,16 - 2,09 (m, 4H), 1,95 - 1,83 (m, 2H), 1,56 - 1,44 (m, 2H).

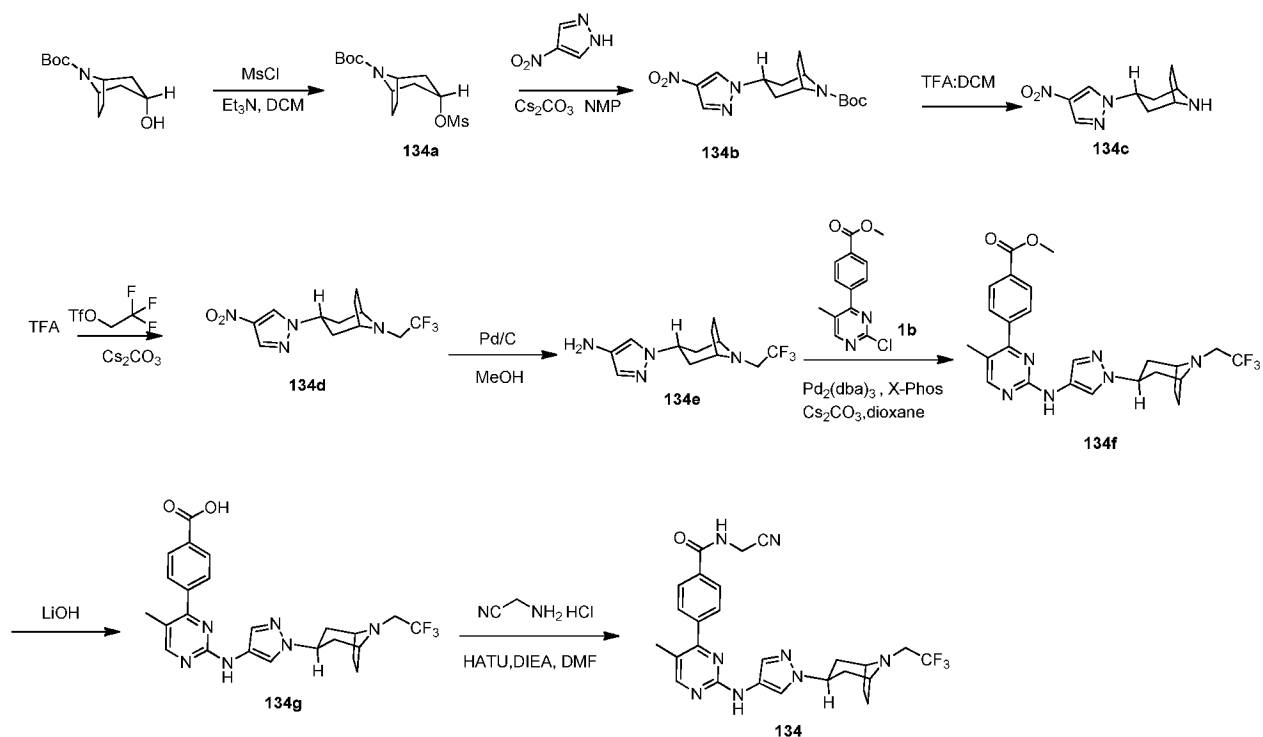
Пример 133:



***N*-(2-циано-2-метилпропил)-4-(5-метил-2-((1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (133)**

[00539] Соединение **133** (29,3 мг) синтезировали с выходом 49% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, с использованием **75b** (50 мг, 0,13 ммоль) и 3-амино-2,2-диметилпропаннитрил-4-метилбензолсульфоната (71 мг, 0,26 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): t_R = 3,20 мин, m/z (M+H)⁺ = 460,3; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,39 (s, 1H), 8,91 (t, J = 6,4 Гц, 1H), 8,36 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,00 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,78 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,55 (s, 1H), 4,35 - 4,28 (m, 1H), 3,94 (d, J = 11,2 Гц, 2H), 3,50 - 3,46 (m, 2H), 3,44 - 3,41 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,92 - 1,83 (m, 4H), 1,35 (s, 6H).

Пример 134:



Стадия 1. Трет-бутил-(1*R*,3*r*,5*S*)-3-((метилсульфонил)окси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (134а)

[00540] К смеси трет-бутил-3-гидрокси-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (2 г, 8,8 ммоль; номер CAS: 143557-91-9) и Et₃N (2,8 г, 26,4 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляли MsCl (2 г, 8,8 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 60 °С в течение 18 ч.

Реакционную смесь охлаждали до КТ и концентрировали при пониженном давлении с получением требуемого продукта в виде коричневого масла (2,4 г, выход 90%). ЖХ-МС (метод 3): t_R = 1,56 мин, m/z (M+H-56)⁺ = 250,1.

Стадия 2. Трет-бутил-(1*R*,3*s*,5*S*)-3-(4-нитро-1*H*-пиразол-1-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (134b)

[00541] Соединение 134а (2,4 г, 7,84 ммоль), 4-нитро-1*H*-пиразол (443 мг, 3,92 ммоль) и Cs₂CO₃ (3,8 г, 11,76 ммоль) растворяли в NMP (30 мл). Смесь перемешивали при 140 °С в течение 18 часов в атмосфере N₂. Смесь охлаждали до КТ, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл * 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат

концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование: РЕ: EtOAc = 3:1) с получением требуемого продукта (927 мг, выход 74%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,80 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 4,91 - 4,85 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 2,05 - 1,95 (m, 6H), 1,78 (d, *J* = 7,2 Гц, 2H), 1,38 (s, 9H).

Стадия 3. (1*R*,3*s*,5*S*)-3-(4-нитро-1*H*-пиразол-1-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан (134c)
[00542] Соединение **134b** (500 мг, 1,55 ммоль) растворяли в смеси ТФУ и ДХМ (2 мл, об.:об. = 1:1). Указанный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа в атмосфере N₂. Смесь концентрировали досуха с получением требуемого продукта (345 мг, 100% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (способ 3): t_R = 0,32 мин, м/з (M+H)⁺ = 223,1

Стадия 4. (1*R*,3*s*,5*S*)-3-(4-нитро-1*H*-пиразол-1-ил)-8-(2,2,2-трифторэтил)-8-азабицикло[3.2.1]октан (134d)

[00543] К раствору, состоящему из **134c** (414 мг, 1,86 ммоль), 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфоната (864 мг, 3,72 ммоль) и ДМФА (15 мл), добавляли Cs₂CO₃ (1,81 г, 5,57 ммоль). Смесь перемешивали при 120 °С в течение 8 ч. Смесь охлаждали до КТ, разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл * 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюат: РЕ:EtOAc = 3:1) с получением требуемого продукта в виде желтого твердого вещества (160 мг, выход 28%). ЖХ-МС (способ 3): t_R = 1,60 мин, м/з (M+H)⁺ = 305,1.

Стадия 5. 1-((1*R*,3*s*,5*S*)-8-(2,2,2-трифторэтил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1*H*-пиразол-4-амин (134e)

[00544] Соединение **134e** (170 мг) синтезировали с выходом 100% с помощью способа получения, аналогичного второй стадии Примера 4, используя **134d** (160 мг, 0,526 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): t_R = 1,38 мин, м/з (M+H)⁺ = 275,1.

Стадия 6. Метил-4-(5-метил-2-((1-((1*R*,3*s*,5*S*)-8-(2,2,2-трифторэтил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензоат (134f)

[00545] Соединение **134f** (110 мг) синтезировали с выходом 43% с помощью способа получения, аналогичного второй стадии Примера **1**, используя **134e** (140 мг, 0,51 ммоль) и **1b** (200 мг, 0,77 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,78$ мин, $m/z (M+H)^+ = 501,2$.

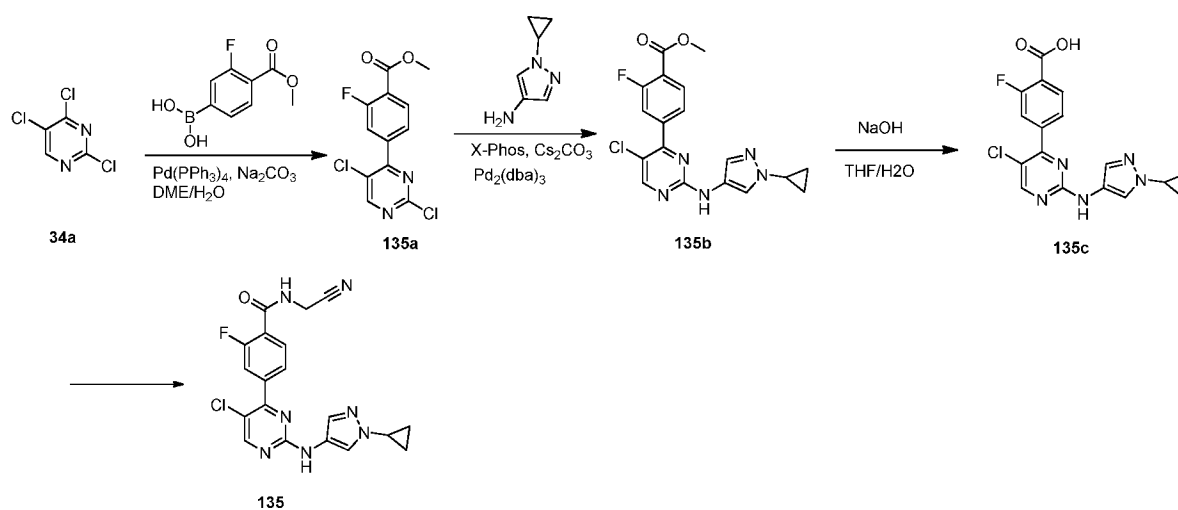
Стадия 7. 4-(5-метил-2-((1-((1*R*,3*s*,5*S*)-8-(2,2,2-трифторэтил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензойная кислота (134 г)

[00546] Соединение **134 г** (110 мг) синтезировали с выходом 100% с помощью способа получения, аналогичного третьей стадии Примера **3**, используя **134f** (110 мг, 0,22 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,29$ мин, $m/z (M+H)^+ = 487,2$.

Стадия 8. *N*-(цианометил)-4-(5-метил-2-((1-((1*R*,3*s*,5*S*)-8-(2,2,2-трифторэтил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (134)

[00547] Соединение **134** (17,8 мг) синтезировали с выходом 30% с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **134 г** (55 мг, 0,113 ммоль) и гидрохлорид 2-аминоацетонитрила (42 мг, 0,453 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,71$ мин, $m/z (M+H)^+ = 525,3$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,33 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,76 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,48 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,57 (t, $J = 6,4$ Гц, 1H), 4,46 - 4,40 (m, 3H), 3,44 (s, 2H), 3,01 (q, $J = 9,6$ Гц, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,16 (t, $J = 9,6$ Гц, 2H), 2,03 - 1,94 (m, 4H), 1,79 - 1,74 (m, 2H).

Пример 135:



Стадия 1. Метил-4-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-2-фторбензоат (135a)

[00548] Соединение **34a** (1,03 г, 5,61 ммоль) растворяли в смеси DME и H₂O (13 мл, об.: об. = 10: 3). Последовательно добавляли 3-фтор-4-метоксикарбонилфенилбороновую кислоту (1 г, 5,05 ммоль), Na₂CO₃ (1,19 г, 11,22 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (64,8 мг, 0,056 ммоль). Смесь перемешивали при 90 °С в течение 3 часов в атмосфере N₂. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюат: PE: EtOAc = 5:1) с получением указанного в заголовке продукта (1,01 г, 67% выхода) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (способ 1): t_R = 1,727 мин, м/з (M+H)⁺ = 301,0.

Стадия 2. Метил-4-(5-хлор-2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-фторбензоат (135b)

[00549] Соединение **135a** (1,01 г, 3,36 ммоль), 1-циклопропил-1H-пиразол-4-иламин (414 мг, 3,36 ммоль), Cs₂CO₃ (2,18 г, 6,72 ммоль), X-Phos (34 мг, 0,67 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (33 мг, 0,33 ммоль) растворяли в 1,4-дихсоане (20 мл). Вышеуказанную смесь перемешивали при 110 °С в течение 18 часов в атмосфере N₂. После охлаждения смесь фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюат: PE: EtOAc = 5:1) с получением требуемого продукта (433 мг, выход 33%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (способ 1): t_R = 1,716 мин, м/з (M+H)⁺ = 388,1.

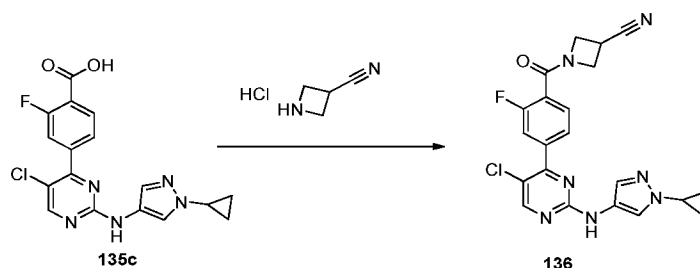
Стадия 3. 4-(5-хлор-2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-фторбензойная кислота (135с)

[00550] К раствору **135b** (433 мг, 1,12 ммоль) в смеси MeOH (10 мл) и H₂O (2 мл) добавляли NaOH (224 мг, 5,59 ммоль). Смесь перемешивали при 40 °С в течение 18 ч. Смесь доводили до pH = 6~7 10% водн. раствором HCl. Смесь экстрагировали смесью ДХМ и MeOH (50 мл, об.:об. = 10:1). Органический слой концентрировали *in vacuo* с получением требуемого продукта (417 мг, 100% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (способ 1): t_R = 1,117 мин, м/з (M+H)⁺ = 374,1.

Стадия 4. 4-(5-хлор-2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(цианометил)-2-фторбензамид (135)

[00551] Соединение **135** синтезировали с выходом 45% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, с использованием **135с** и 2-аминоацетонитрила гидрохлорида в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 1): t_R = 3,705 мин, м/з (M+H)⁺ = 412,1; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,87 (s, 1H), 9,22 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,89 - 7,46 (m, 4H), 7,50 (s, 1H), 4,36 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 3,69 - 3,66 (m, 1H), 1,01 - 0,90 (m, 4H).

Пример 136:

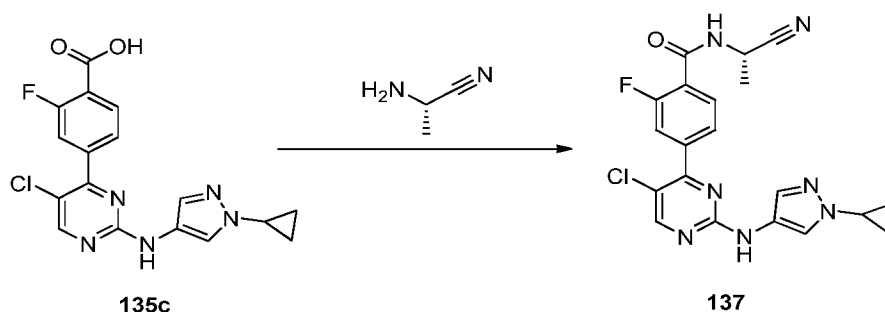


1-(4-(5-хлор-2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-фторбензоил)азетидин-3-карбонитрил (136)

[00552] Соединение **136** синтезировали с выходом 31% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, с использованием **135с** и азетидин-3-карбонитрила гидрохлорида в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 1): t_R = 2,882 мин, м/з (M+H)⁺ = 438,1; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,48 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,82 (d, J =

8,0 Гц, 1H), 7,74 - 7,68 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 4,53 - 4,34 (m, 4H), 3,84 - 3,79 (m, 1H), 3,61 - 3,58 (m, 1H), 1,05 - 1,00 (m, 4H).

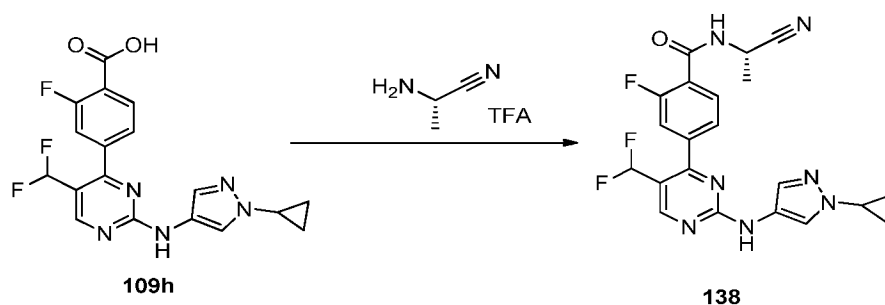
Пример 137:



(S)-4-(5-хлор-2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)-2-фторбензамид (137)

[00553] Соединение **137** (13,4 мг) синтезировали с выходом 19% с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **135c** (63,4 мг, 0,17 ммоль) и (S)-2-аминопропаннитрил (22 мг, 0,33 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 3,361$ мин, $m/z (M+H)^+ = 426,1$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,50 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,88 - 7,81 (m, 2H), 7,75 (d, $J = 11,6$ Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 5,11 - 5,06 (m, 1H), 3,59 - 3,63 (m, 1H), 1,67 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1,07 - 1,05 (m, 4H).

Пример 138:

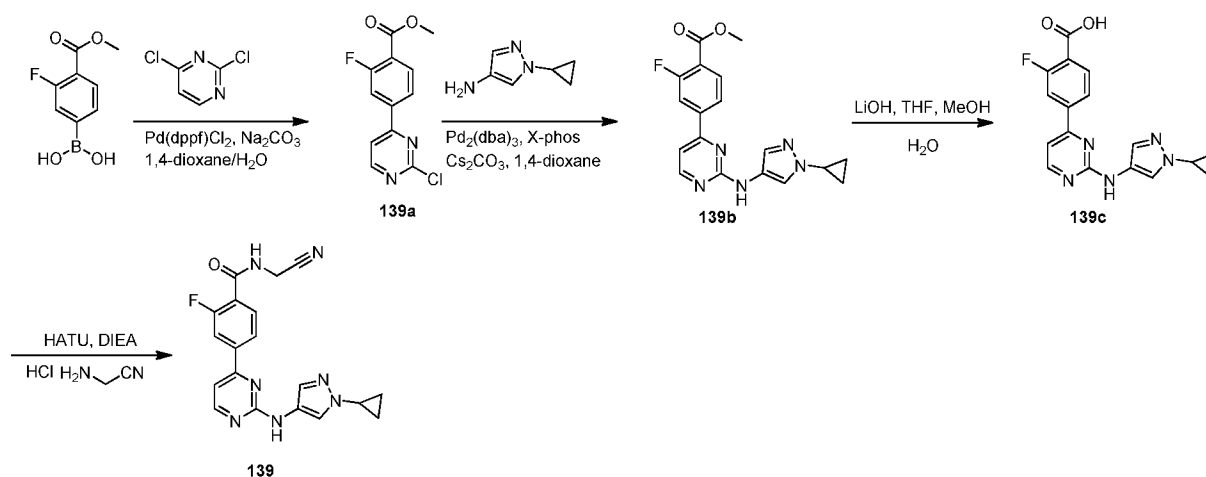


(S)-N-(1-цианоэтил)-4-(2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(дифторметил)пиримидин-4-ил)-2-фторбензамид (138)

[00554] Соединение **138** (5,8 мг) синтезировали с 5% выходом с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **109**, с использованием **109h** (113 мг, 0,29 ммоль) и (S)-2-аминопропаннитрила 2,2,2-трифторацетата (97 мг, 0,58 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 3,712$ мин, $m/z (M+H)^+ = 442,2$; 1H

ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,74 (s, 1H), 8,04 - 8,01 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,62 - 7,58 (m, 3H), 6,78 (t, *J* = 14,4 Гц, 1H), 5,11 - 5,06 (m, 1H), 3,63 (s, 1H), 1,67 (d, *J* = 7,6 Гц, 3H), 1,05 (s, 4H).

Пример 139:



Стадия 1. Метил-4-(2-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-фторбензоат (139а)

[00555] 3-фтор-4-метоксикарбонилфенилбороновую кислоту (1 г, 5,1 ммоль), 2,4-дихлорпиримидин (0,9 г, 6,1 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (369 мг, 0,51 ммоль) и Na₂CO₃ (1,07 г, 10,1 ммоль) растворяли в смеси 1,4-диоксана и H₂O (10 мл, об.: об. = 8: 2).

Вышеуказанный раствор перемешивали при 80 °С в течение 3 часов. После охлаждения до КТ смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл). Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колонки с диоксидом кремния (PE: EtOAc = 4: 1) с получением требуемого продукта в виде белого твердого вещества (1,0 г, выход 75%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,73 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 8,11 - 8,07 (m, 1H), 7,95 - 7,90 (m, 2H), 7,68 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 3,98 (s, 3H).

Стадия 2. Метил-4-(2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-фторбензоат (139b)

[00556] Смесь соединения 139а (1,0 г, 3,76 ммоль), 1-циклопропил-1H-пиразол-4-амина

(555 мг, 4,51 ммоль), Pd₂(dba)₃ (344 мг, 0,38 ммоль), X-Phos (358 мг, 0,75 ммоль) и Cs₂CO₃ (2,45 г, 7,52 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (15 мл). Указанную смесь перемешивали при 110 °С в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры, смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали с помощью колонки с диоксидом кремния (PE: EtOAc = 2: 3) с получением требуемого продукта в виде белого твердого вещества (1,0 г, выход 75%). ЖХ-МС (способ 1): t_R = 1,484 мин, м/з (M+H)⁺ = 354,1; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,50 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 8,08 - 8,04 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,88 - 7,84 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,10 - 7,08 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,64 - 3,59 (m, 1H), 1,20 - 1,15 (m, 2H), 1,06 - 1,02 (m, 2H).

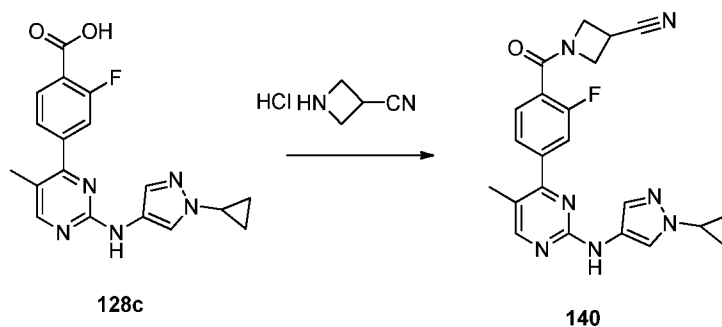
Стадия 3. 4-(2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-фторбензойная кислота (139c)

[00557] К раствору соединения **139b** (1 г, 2,83 ммоль) в ТГФ (10 мл) и MeOH (5 мл) добавляли раствор LiOH (357 мг, 8,50 ммоль) в H₂O (2 мл). Смесь перемешивали при 40 °С в течение 1 ч. Смесь подкисляли HCl (1 N) до pH = ~ 5-6 и экстрагировали EtOAc (30 мл). Органическую фазу (30 мл) сушили над NaSO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением требуемого продукта в виде желтого твердого вещества (963 мг, 100% выход). ЖХ-МС (способ 3): t_R = 1,044 мин, м/з (M+H)⁺ = 340,1.

Стадия 4. N-(цианометил)-4-(2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-фторбензамид (139)

[00558] Соединение **139** синтезировали с выходом 30% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, с использованием **139c** и 2-аминоацетонитрила гидрохлорида в качестве исходных веществ. Указанное в заголовке соединение очищали с помощью преп. ВЭЖХ (Способ В). ЖХ-МС (Способ 1): t_R = 3,144 мин, м/з (M+H)⁺ = 378,2; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,61 (s, 1H), 9,13 (шир s, 1H), 8,57 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,10 - 8,04 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,87 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,55 (шир s, 1H), 7,40 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 4,35 (d, J = 3,6 Гц, 2H), 3,73 - 3,32 (m, 1H), 1,05 - 0,94 (m, 4H).

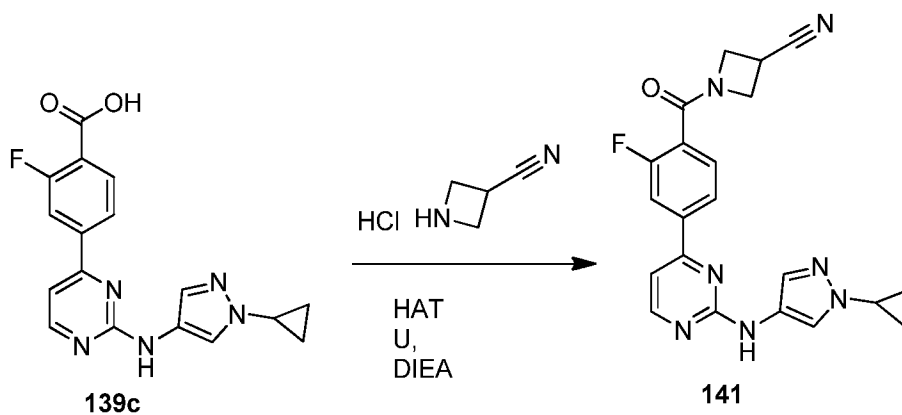
Пример 140:



1-(4-(2-((1-циклопропил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-2-фторбензоил)азетидин-3-карбонитрил (140)

[00559] Соединение **140** синтезировали с выходом 32% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, с использованием **128с** и азетидин-3-карбонитрила гидрохлорида в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 3,093$ мин, $m/z (M+H)^+ = 418,0$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,41 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,70 - 7,59 (m, 3H), 7,48 (s, 1H), 4,40 - 4,32 (m, 3H), 4,28-4,22 (m, 1H), 3,92 - 3,86 (m, 1H), 3,68 - 3,63 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,00 - 0,89 (m, 4H).

Пример 141:

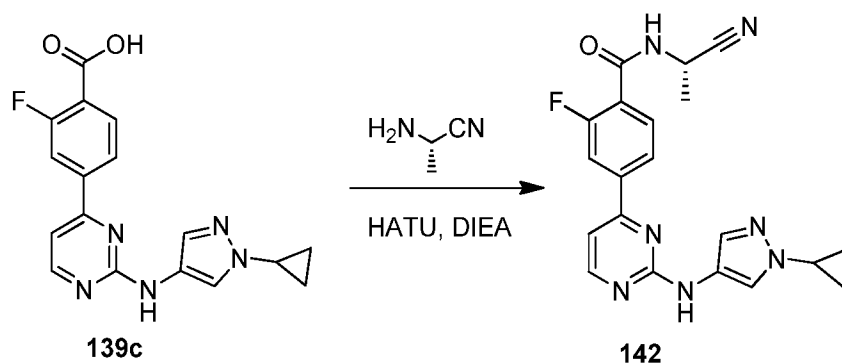


1-(4-(2-((1-циклопропил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-фторбензоил)азетидин-3-карбонитрил (141)

[00560] Соединение **141** синтезировали с выходом 12% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, с использованием **139с** и азетидин-3-карбонитрила гидрохлорида в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 2,383$ мин, $m/z (M+H)^+ = 404,2$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,59 (s, 1H), 8,56 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 8,07 - 8,02 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,72 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,56 (шир s, 1H), 7,38 (d, $J = 5,2$

Гц, 1H), 4,39 - 4,22 (m, 4H), 3,92 - 3,86 (m, 1H), 3,73 - 3,68 (m, 1H), 1,05 - 0,93 (m, 4H).

Пример 142:

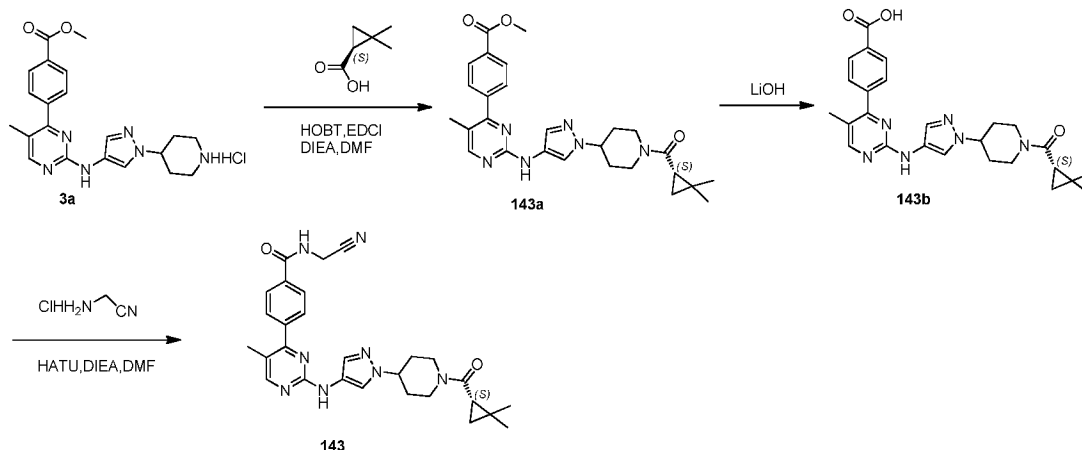


(S)-N-(1-цианоэтил)-4-(2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-фторбензамид (142)

[00561] Соединение **142** (15,8 мг) синтезировали с выходом 20% с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, используя **139c** (67,8 мг, 0,20 ммоль) и (S)-2-аминопропаннитрил (28 мг, 0,40 ммоль) в качестве исходных веществ.

Указанное в заголовке соединение очищали с помощью преп. ВЭЖХ (Способ В). ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,416$ мин, m/z ($M+H$)⁺ = 392,1; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,61 (s, 1H), 9,23 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 8,56 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 8,09 - 8,04 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,81 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,55 (шир, 1H), 7,40 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 5,02 - 4,99 (m, 1H), 3,73 - 3,69 (m, 1H), 1,54 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1,05 - 0,93 (m, 4H).

Пример 143:



Стадия 1. (S)-метил-4-(2-((1-(2,2-диметилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензоат (143a)

[00562] Соединение **143a** (200 мг) синтезировали с выходом 54% с помощью способа получения, аналогичного первой стадии Примера **38**, используя **3a** (300 мг, 0,765 ммоль) и (R)-2,2-диметилциклопропанкарбоновую кислоту (131 мг, 1,148 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,627$ мин, $m/z (M+H)^+ = 489,2$.

Стадия 2. (S)-4-(2-((1-(1-(2,2-диметилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензойная кислота (143b)

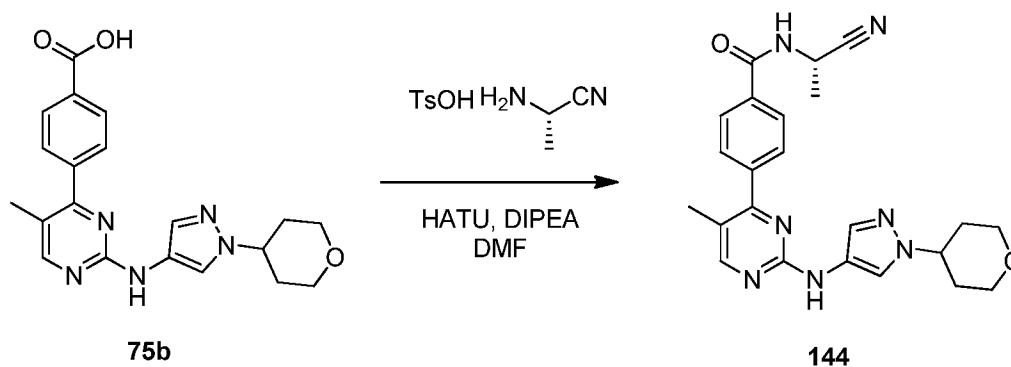
[00563] Соединение **143b** (194 мг) синтезировали с выходом 100% с помощью способа получения, аналогичного третьей стадии Примера **3**, используя **143a** (200 мг, 0,41 ммоль) в качестве исходного вещества. ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 3,179$ мин, $m/z (M+H)^+ = 475,2$.

Стадия 3. (S)-N-(цианометил)-4-(2-((1-(1-(2,2-диметилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид (143)

[00564] Соединение **143** (16,2 мг) синтезировали с выходом 22% с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **143b** (70 мг, 0,148 ммоль) и 2-аминоацетонитрила гидрохлорид (55 мг, 0,59 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,169$ мин, $m/z (M+H)^+ = 513,2$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,31 (d, $J = 4,4$ Гц, 2H), 7,92 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,80 (t, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,39 (d, $J = 5,6$ Гц,

1H), 6,90 (s, 1H), 4,63 (d, $J = 14$ Гц, 1H), 4,47 - 4,38 (m, 3H), 4,12 (t, $J = 16,0$ Гц, 1H), 3,35 - 3,29 (m, 1H), 2,91 (q, $J = 9,6$ Гц, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,31 - 2,16 (m, 2H), 1,95 - 1,90 (m, 2H), 1,56 - 1,51 (m, 1H), 1,22 (s, 2H), 1,13 (s, 2H), 1,08 (s, 2H), 0,81 - 0,71 (m, 2H).

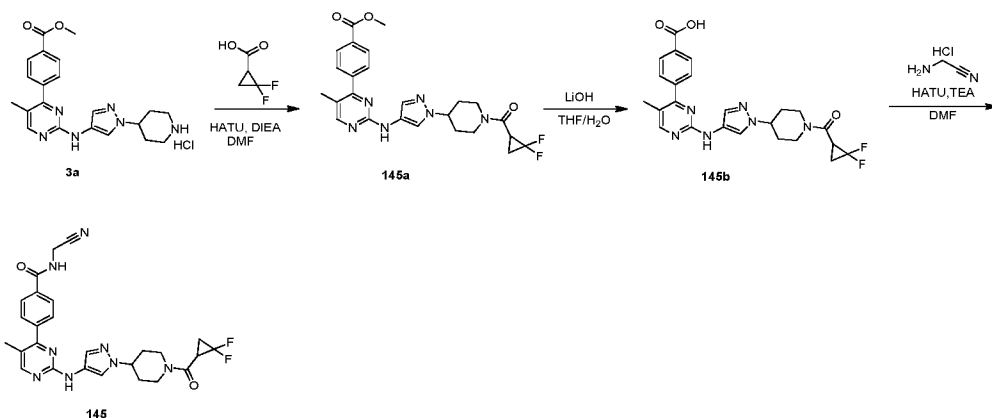
Пример 144:



(S)-N-(1-цианоэтил)-4-(5-метил-2-((1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (144)

[00565] Соединение **144** (37 мг) синтезировали с выходом 41% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, с использованием **75b** (90 мг, 0,19 ммоль) и (S)-2-аминопропаннитрил-4-метилбензолсульфоната (56 мг, 0,23 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,12$ мин, m/z ($M+H$)⁺ = 432,3; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,34 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,81 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,64 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,10 (dd, $J = 7,2, 4,8$ Гц, 1H), 4,39 - 4,32 (m, 1H), 4,08 - 4,03 (m, 2H), 3,63 - 3,55 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,10 - 2,03 (m, 4H), 1,68 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Пример 145:



Стадия 1. Метил-4-(2-((1-(1-(2,2-дифторциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензоат (145a)

[00566] Соединение **145a** (120 мг) синтезировали с выходом 78% с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, используя **3a** (120 мг, 0,31 ммоль) и 2,2-дифторциклопропанкарбоновую кислоту (45 мг, 0,37 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 1,449$ мин, $m/z (M+H)^+ = 497,2$;

Стадия 2. 4-(2-((1-(1-(2,2-дифторциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензойная кислота (145b)

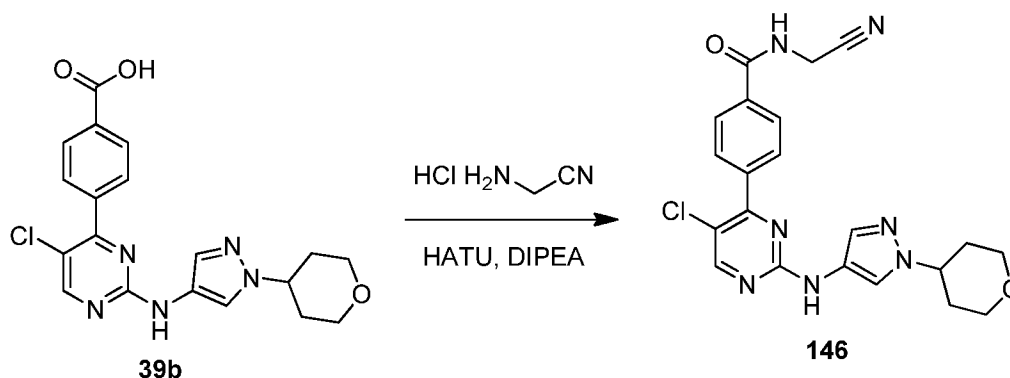
[00567] Соединение **145b** (110 мг) синтезировали с выходом 100% с использованием способа получения, аналогичного третьей стадии Примера 3, с использованием **145a** (120 мг, 0,24 ммоль) и LiOH·H₂O (20 мг, 0,48 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,143$ мин, $m/z (M+H)^+ = 483,2$.

Стадия 3. N-(цианометил)-4-(2-((1-(1-(2,2-дифторциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид (145)

[00568] Соединение **145** (80 мг) синтезировали с выходом 67% с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, используя **145b** (110 мг, 0,23 ммоль) и 2-аминоацетонитрила гидрохлорид (42 мг, 0,46 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 3,385$ мин, $m/z (M+H)^+ = 521,0$; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,36 (s, 1H), 8,26 (s, 0,6 H), 8,11 (s, 0,4H), 8,03 - 7,91 (m, 2H), 7,83 - 7,78 (m, 2H), 7,50 (s, 0,4 H), 7,41 (s, 0,6 H), 7,31 (s, 1H), 4,69 - 4,36 (m, 4H), 4,20 - 4,16 (m, 1H), 3,47 - 3,39 (m,

1H), 3,09 - 2,90 (m, 1H), 2,74 - 2,59 (m, 1H), 2,42 - 2,32 (m, 4H), 2,29 - 2,19 (m, 2H), 2,14 - 1,89 (m, 3H).

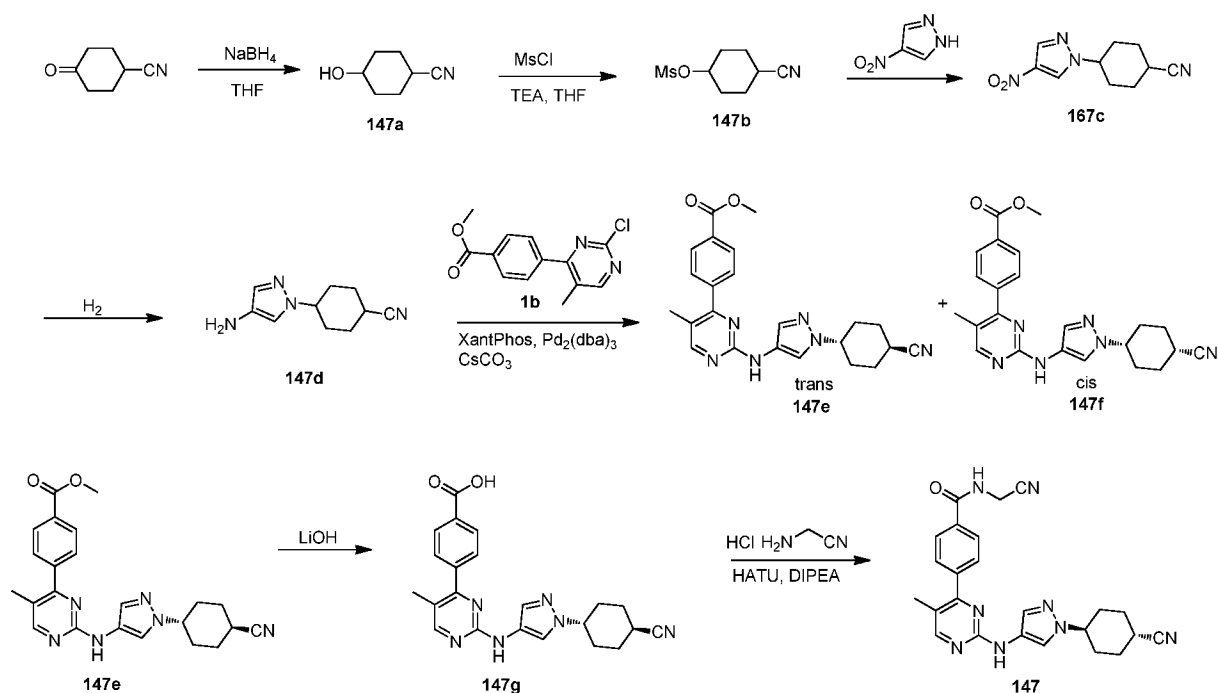
Пример 146:



4-(5-хлор-2-((1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(цианометил)бензамид (146)

[00569] Соединение **146** (20,2 мг) синтезировали с выходом 22% с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, используя **39b** (85 мг, 0,21 ммоль) и 2-аминоацетонитрила гидрохлорид (24 мг, 0,26 ммоль) в качестве исходных веществ. Указанное в заголовке соединение очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Способ В). ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 3,65$ мин, $m/z (M+H)^+ = 438,1$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,38 (s, 1H), 7,93 - 7,86 (m, 5H), 7,54 (s, 1H), 4,28 - 4,24 (m, 3H), 3,96 (d, $J = 11,6$ Гц, 2H), 3,50 - 3,43 (m, 2H), 1,97 - 1,92 (m, 4H).

Пример 147:



Стадия 1. 4-гидроциклогексанкарбонитрил (147a)

[00570] К раствору **4-цианоциклогексанона** (2,0 г, 16,24 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли NaBH_4 (1,23 г, 32,48 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при КТ в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили ацетоном (2 мл). Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюат: PE: EtOAc = 2:1) с получением требуемого продукта в виде бесцветного масла (2 г, 100% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,74 (шир. s, 1H), 2,75 - 2,72 (m, 0,5 H), 2,57 - 2,50 (m, 0,5 H), 2,15 - 2,09 (m, 1H), 2,07 - 1,97 (m, 2H), 1,84 - 1,60 (m, 5H), 1,45 - 1,36 (m, 1H).

Стадия 2. 4-цианоциклогексилметансульфонат (147b)

[00571] К смеси **147a** (2 г, 16,1 ммоль) и Et_3N (4,8 г, 48,32 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляли MsCl (5,6 г, 48,32 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование: ДХМ: MeOH = 100: 1) с получением требуемого продукта в виде бесцветного масла (1,3 г, выход 88%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,83 - 4,79 (m, 1H), 3,04 (d, $J = 8,0$ Гц, 3H), 2,74 - 2,71 (m, 1H), 2,12 - 2,01 (m, 4H), 1,94 - 1,76 (m, 4H).

Стадия 3. 4-(4-нитро-1*H*-пиразол-1-ил)циклогексанкарбонитрил (147с)

[00572] Соединение **147b** (3,0 г, 14,9 ммоль), 4-нитро-1*H*-пиразол (840 мг, 7,4 ммоль) и Cs₂CO₃ (7,2 г, 22,2 ммоль) растворяли в NMP (100 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при 140 °С в течение 18 часов в атмосфере N₂. Смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл*2). Отделенный органический слой промывали солевым раствором (200 мл), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование: РЕ: EtOAc = 5:1) с получением требуемого продукта (1,04 г, неочищенное) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (способ 3): t_R = 1,31 мин, м/з (M+H)⁺ = 221,1.

Стадия 4. 4-(4-амино-1*H*-пиразол-1-ил)циклогексанкарбонитрил (147d)

[00573] Соединение **147с** (1,04 г, 4,75 ммоль) и Pd/C (100 мг, 10% палладия на угле, смоченный водой, 55%) суспендировали в MeOH (20 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ под H₂ (50 фунтов на квадратный дюйм) в течение 18 часов. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением требуемого продукта (897 мг, неочищенный, 100% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (способ 3): t_R = 0,48 мин, м/з (M+H)⁺ = 191,1.

Стадия 5. Метил-4-(2-((1-(*транс*-4-цианоциклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензоат (147е) и метил-4-(2-((1-(*цис*-4-цианоциклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензоат (147f)

[00574] Соединение **147d** (897 мг, 4,74 ммоль), **1b** (1,1 г, 4,31 ммоль), Pd₂(dba)₃ (394 мг, 0,43 ммоль), XantPhos (205 мг, 0,43 ммоль) и CsCO₃ (1,82 г, 5,60 ммоль) растворяли в диоксане (30 мл). Полученную смесь перемешивали при 110 °С в течение 6 часов.

Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (элюирование: РЕ: EtOAc = от 5: 1 до 1: 1) с получением продукта

[00575] **147е** (218 мг, выход 13%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (способ 3): t_R = 1,57 мин, м/з (M+H)⁺ = 417,2. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,41 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,52 (s, 1H), 4,16 - 4,13 (m,

1H), 3,90 (s, 3H), 2,79 - 2,75 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,12 - 2,10 (m, 2H), 2,01 - 1,98 (m, 2H), 1,76 - 1,67 (m, 4H)

[00576] **147f** (200 мг, выход 12%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,55$ мин, m/z (M+H)⁺ = 417,2. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,42 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,54 (s, 1H), 4,17 - 4,14 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,18 - 3,16 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,02 - 1,95 (m, 4H), 1,93 - 1,86 (m, 2H), 1,76 - 1,71 (m, 2H)

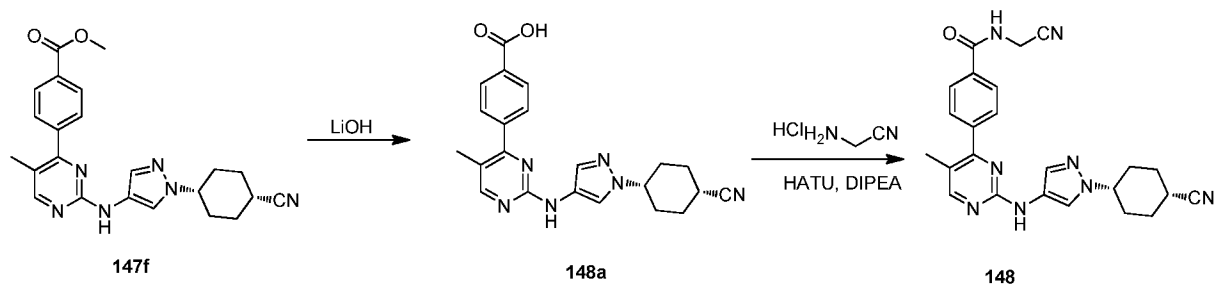
Стадия 6. 4-(2-((1-(*транс*-4-цианоциклогексил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензойная кислота (147 г)

[00577] Соединение **147** г (193 мг) синтезировали с выходом 100% с помощью способа получения, аналогичного третьей стадии Примера **3**, используя **147e** (200 мг, 0,48 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,18$ мин, m/z (M+H)⁺ = 403,2.

Стадия 7. 4-(2-((1-(*транс*-4-цианоциклогексил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-N-(цианометил)бензамид (147)

[00578] Соединение **147** (33,2 мг) синтезировали с выходом 60% с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **147** г (50 мг, 0,12 ммоль) и гидрохлорид 2-аминоацетонитрила (58 мг, 0,62 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 3,20$ мин, m/z (M+H)⁺ = 441,2; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,33 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,61 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,20 - 4,13 (m, 1H), 2,75 - 2,69 (m, 1H), 2,27 - 2,25 (m, 5H), 2,18 - 2,16 (m, 2H), 1,90 - 1,73 (m, 4H)

Пример 148:



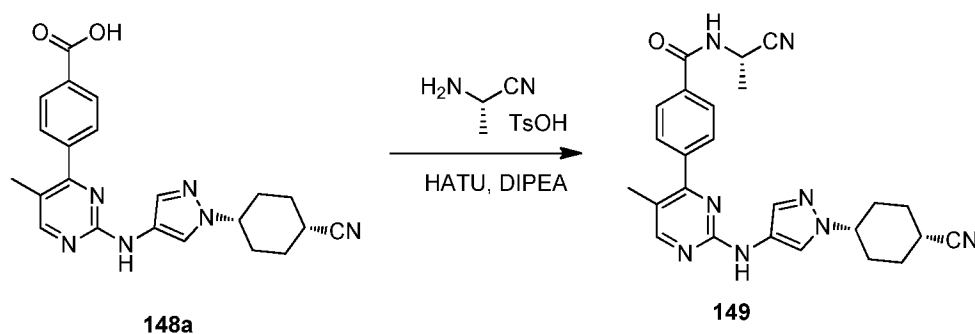
Стадия 1. 4-(2-((1-(*цис*-4-цианоциклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензойная кислота (148а)

[00579] Соединение **148а** синтезировали (193 мг) с выходом 100% с использованием аналогичного способа получения с третьей стадией Примера 3 с **147f** (200 мг, 0,48 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,17$ мин, $m/z (M+H)^+ = 403,2$.

Стадия 2. 4-(2-((1-(*цис*-4-цианоциклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-*N*-(цианометил)бензамид (148)

[00580] Соединение **148** (9,6 мг) синтезировали с выходом 18% с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, используя **148а** (50 мг, 0,12 ммоль) и гидроклорид 2-аминоацетонитрила (11 мг, 0,12 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,04$ мин, $m/z (M+H)^+ = 441,2$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,27 (s, 1H), 8,01(s, 1H), 7,95(d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,71 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,52 (s, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,10 - 4,08 (m, 1H), 3,08 (s, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,07 - 1,99 (m, 6H), 1,83 - 1,75 (m, 2H).

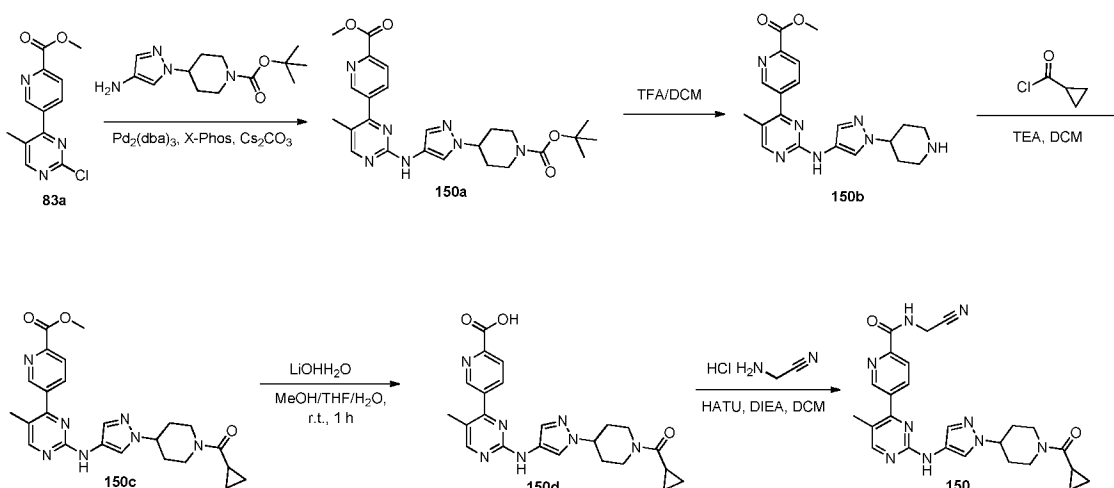
Пример 149:



Стадия 1. 4-(2-((1-(*цис*-4-цианоциклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-*N*-((*S*)-1-цианоэтил)бензамид (149)

[00581] Соединение **149** (14,1 мг) синтезировали с выходом 11% с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, используя **148a** (120 мг, 0,28 ммоль) и (*S*)-2-аминопропаннитрил-4-метилбензолсульфонат (67 мг, 0,28 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,19$ мин, $m/z (M+H)^+ = 455,2$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,35 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,84 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,59 (s, 1H), 5,11 - 5,06 (m, 1H), 4,18 - 4,15 (m, 1H), 3,16 (s, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,15 - 2,03 (m, 6H), 1,89 - 1,82 (m, 2H), 1,69 (d, $J = 7,6$ Гц, 3H).

Пример 150:



Стадия 1. Метил-5-(2-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)пиколинат (150a)

[00582] Соединение **150a** (135 мг) синтезировали с выходом 32% с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, используя соединение **83a** (225 мг, 0,86 ммоль) и *трет*-бутил-4-(4-амино-1*H*-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (239 мг, 0,90 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 3): $t_R = 1,585$ мин, $m/z (M+H)^+ = 494,2$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,03 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,27 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,12 (dd, $J = 2,0, 8,0$ Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,24 - 4,18 (m, 3H), 4,06 (s, 3H), 2,89 (шир s, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,12 - 2,09 (m, 2H), 1,98 - 1,89 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Стадия 2. Метил 5-(5-метил-2-((1-(пиперидин-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)пиколинат (150b)

[00583] Соединение **150b** (106 мг) синтезировали с 100% выходом с использованием способа получения, аналогичного первой стадии Примера **3**, используя соединение **150a** (135 мг, 0,27 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,104$ мин, м/з (M+H)⁺ = 394,2.

Стадия 3. Метил-5-(2-((1-(1-(циклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)пиколинат (150c)

[00584] Соединение **150c** (75 мг) синтезировали с выходом 60% с помощью способа получения, аналогичного первой стадии Примера **24**, используя соединение **150b** (150 мг, 0,27 ммоль) и циклопропанкарбонилхлорид (34 мг, 0,33 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 3): $t_R = 1,372$ мин, м/з (M+H)⁺ = 462,2; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,03 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,28-8,26 (m, 1H), 8,11 (dd, $J = 2,0$ Гц, 8,0 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,71 - 4,70 (m, 1H), 4,36 - 4,28 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,28 (шир. s, 1H), 2,80 (шир. s, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,24 - 2,12 (m, 2H), 2,01 - 1,98 (m, 2H), 1,81 - 1,75 (m, 1H), 1,02 - 0,98 (m, 2H), 0,80-0,77 (m, 2H).

Стадия 4. 5-(2-((1-(1-(циклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)пиколиновая кислота (150d)

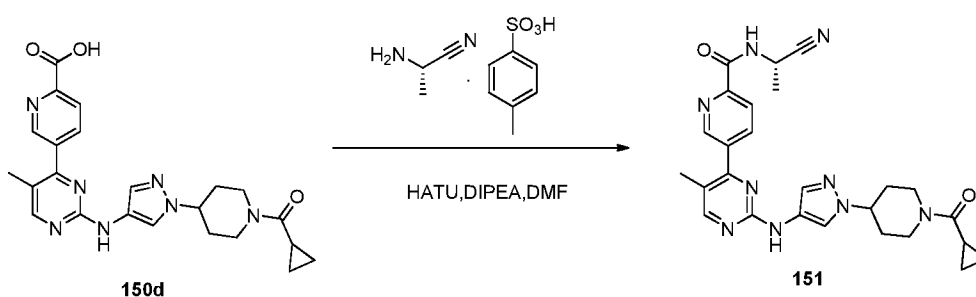
[00585] Соединение **150d** (72 мг) синтезировали с 100% выходом с использованием способа получения, аналогичного третьей стадии Примера **3**, с использованием соединения **150c** (75 мг, 0,16 ммоль) и LiOH·H₂O (14 мг, 0,33 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,041$ мин, м/з (M+H)⁺ = 448,2.

Стадия 5. *N*-(цианометил)-5-(2-((1-(1-(циклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)пиколинамид (150)

[00586] Соединение **150** (20 мг) синтезировали с выходом 26% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя соединение **150d** (80 мг, 0,16 ммоль) и гидрохлорид 2-аминоацетонитрила (74 мг, 0,80 ммоль) в

качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,226$ мин, $m/z (M+H)^+ = 486,3$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,90 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 8,55 - 8,52 (m, 1H), 8,40 - 8,26 (m, 2H), 8,15 - 8,12 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,69 (шир s, 1H), 4,45 (d, $J = 6,0$ Гц, 2H), 4,40 - 4,32 (m, 2H), 3,31 (шир s, 1H), 2,83 (шир s, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,17 - 2,14 (m, 2H), 2,02 - 1,96 (m, 2H), 1,82 - 1,76 (m, 1H), 1,03 - 1,00 (m, 2H), 0,81 - 0,77 (m, 2H).

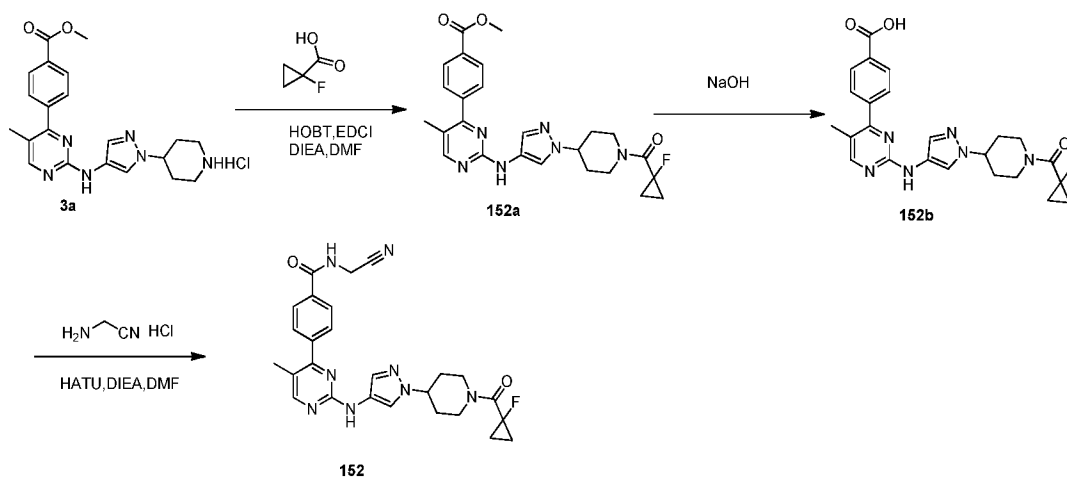
Пример 151:



(S)-N-(1-цианоэтил)-5-(2-((1-(1-(циклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпириимидин-4-ил)пиколинамид (151)

[00587] Соединение **151** (18,0 мг) синтезировали с выходом 32% с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, используя **150d** (50,0 мг, 0,11 ммоль) и (*S*)-2-аминопропаннитрил-4-метилбензолсульфонат (27,0 мг, 0,11 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,173$ мин, $m/z (M+H)^+ = 500,3$; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,67 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,33 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,21 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 5,10 - 5,06 (m, 1H), 4,43 - 4,37 (m, 3H), 3,29 - 3,25 (m, 1H), 2,83 - 2,75 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,04 - 1,98 (m, 3H), 1,84 - 1,69 (m, 2H), 1,60 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H), 0,72 - 0,70 (m, 4H).

Пример 152:



Стадия 1. Метил-4-(2-((1-(1-(1-фторциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпириимидин-4-ил)бензоат (152a)

[00588] Соединение **152a** (200 мг) синтезировали с выходом 55% с помощью способа получения, аналогичного первой стадии Примера **38**, используя **3a** (300 мг, 0,765 ммоль) и 1-фторциклопропанкарбоновую кислоту (177 мг, 1,148 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,616$ мин, $m/z (M+H)^+ = 479,2$.

Стадия 2. 4-(2-((1-(1-(1-(1-фторциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпириимидин-4-ил)бензойная кислота (152b)

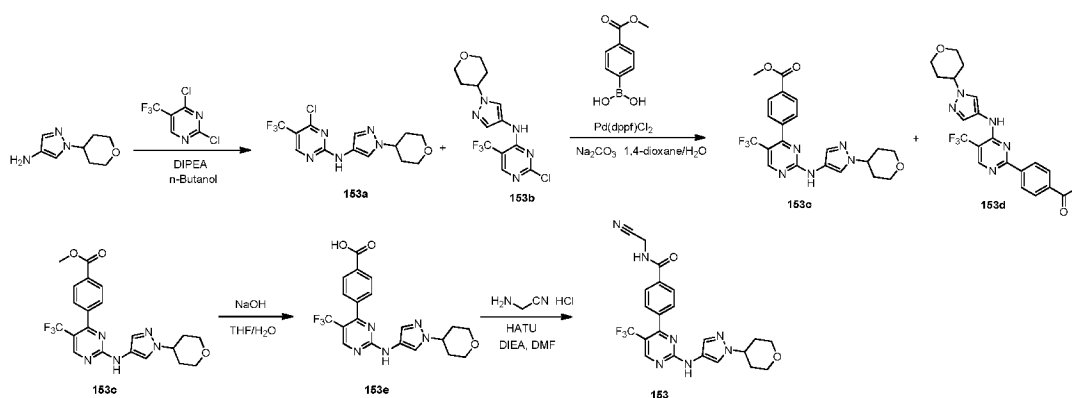
[00589] Соединение **152b** (194 мг) синтезировали с выходом 100% с помощью способа получения, аналогичного третьей стадии Примера **1**, используя **152a** (200 мг, 0,418 ммоль) в качестве исходных веществ. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,45 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,55 (s, 1H), 4,44 - 4,33 (m, 3H), 2,75 (s, 1H), 2,51 (s, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,05 - 1,98 (m, 2H), 1,83 - 1,69 (m, 2H), 0,71 (d, $J = 8,4$ Гц, 4H).

Стадия 3. N-(цианометил)-4-(2-((1-(1-(1-фторциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпириимидин-4-ил)бензамид (152)

[00590] Соединение **152** (5,9 мг) синтезировали с выходом 8% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, с использованием **152b** (70 мг, 0,15 ммоль) и 2-аминоацетонитрила гидрохлорида (55 мг, 0,6 ммоль) в качестве

исходных веществ. ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 2,977$ мин, $m/z (M+H)^+ = 503,2$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,23 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,80 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,54 - 7,45 (m, 2H), 4,49 - 4,36 (m, 5H), 3,32 - 3,02 (m, 2H), 2,33 - 2,20 (m, 5H), 1,98 (s, 2H), 1,36 - 1,22 (m, 4H).

Пример 153:



Стадия 1. 4-хлор-*N*-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (153а) и 2-хлор-*N*-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-4-амин (153б)

[00591] 1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1*H*-пиразол-4-амин (776 мг, 4,65 ммоль), 2,4-дихлор-5-(трифторметил)пиримидин (1 г, 4,65 ммоль) и DIPEA (900 мг, 6,97 ммоль) растворяли в бутан-1-оле (20 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли EtOAc (200 мл) и промывали водой (200 мл). Отделенную органическую фазу концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колонки с силикагелем (ДХМ: MeOH = 100:1) с получением смеси **153а** и **153б** в виде желтого масла (400 мг, выход 25%).

Стадия 2. Метил-4-(2-((1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)бензоат (153с) и метил-4-(4-((1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)бензоат (153д)

[00592] Смесь соединений **153a** и **153b** (400 мг, 1,15 ммоль), (4-(метоксикарбонил)фенил)бороновой кислоты (228 мг, 1,26 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (84 мг, 0,11 ммоль) и Na₂CO₃ (243 мг, 2,3 ммоль) растворяли в смеси 1,4-диоксана и H₂O (15 мл, об.: об. =4:1). Полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение 2 часов в атмосфере N₂. Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью преп. ТСХ (РЕ: EtOAc = 1:1) с получением **153c** в виде желтого твердого вещества (60 мг, выход 10%) и **153d** в виде желтого твердого вещества (81 мг, выход 16%).

[00593] **153c**: ЖХ-МС (Способ 3): t_R = 1,61 мин, м/з (M+H)⁺ = 448,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,36 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,83 (d, J = 18,0 Гц, 1H), 8,09 (t, J = 10,4 Гц, 2H), 8,01 (s, 0.5H), 7,84 (s, 0.5 H), 7,73 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,66 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 4,36 - 4,29 (m, 1H), 3,95 (d, J = 12,8 Гц, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,48 - 3,38 (m, 2H), 2,00-1,88 (m, 4H).

[00594] **153d**: ЖХ-МС (способ 3): t_R = 1,67 мин, м/з (M+H)⁺ = 448,1.

[00595] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,29 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,44 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,12 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 7,84 (s, 1H), 4,49 - 4,43 (m, 1H), 4,03 - 3,97 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,54 - 3,47 (m, 2H), 2,05 - 1,91 (m, 4H).

Стадия 3. 4-(2-((1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)бензойная кислота (**153e**)

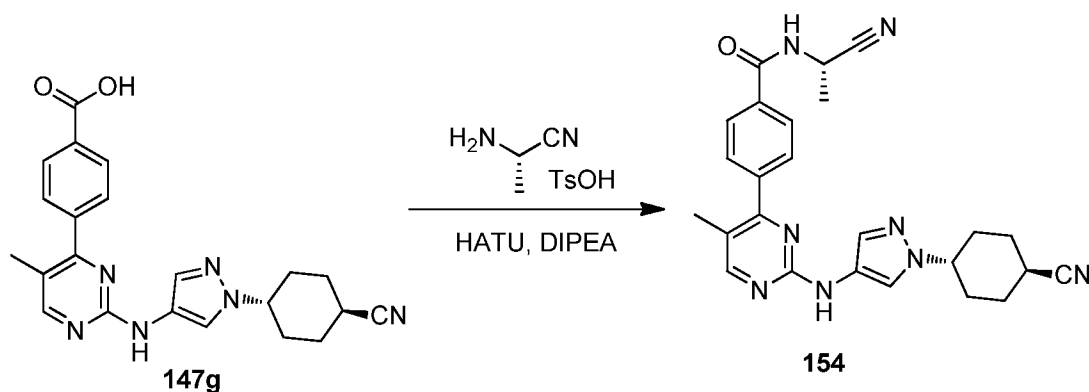
[00596] Соединение **153e** (58 мг) синтезировали с 99% выходом с использованием способа получения, аналогичного третьей стадии Примера **1**, используя **153c** (60 мг, 0,12 ммоль) в качестве исходного вещества. ЖХ-МС (способ 3): t_R = 1,52 мин, м/з (M+H)⁺ = 433,9.

Стадия 4. *N*-(цианометил)-4-(2-((1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)бензамид (**153**)

[00597] Соединение **153** (28,8 мг) синтезировали с выходом 47% с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **153e** (58 мг, 0,13 ммоль) и 2-аминоацетонитрила гидрохлорид (36 мг, 0,39 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 1): t_R = 8,99 мин, м/з (M+H)⁺ = 472,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,78 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 8,12 (s, 0,5 H), 8,09 - 7,96 (m, 2,5H), 7,75 - 7,68 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 4,36 (s,

3H), 4,05 - 4,04 (m, 2H), 3,61 - 3,47 (m, 2H), 2,11 - 2,02 (m, 4H).

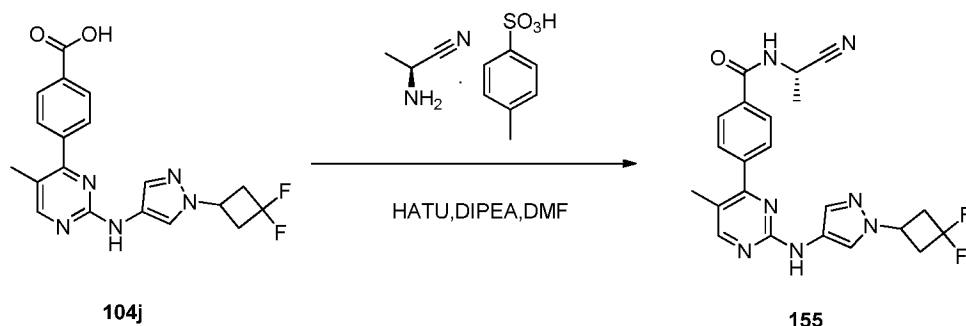
Пример 154:



4-(2-(((1-(*транс*-4-цианоциклогексил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиридин-4-ил)-N-((S)-1-цианоэтил)бензамид (154)

[00598] Соединение **154** (23,8 мг) синтезировали с выходом 18% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, с использованием **147** г (120 мг, 0,28 ммоль) и (*S*)-2-аминопропаннитрил-4-метилбензолсульфоната (67 мг, 0,28 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 3,22$ мин, $m/z (M+H)^+ = 455,2$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,34 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,61 (s, 1H), 5,13 - 5,07 (m, 1H), 4,19 - 4,14 (m, 1H), 2,72 - 2,69 (m, 1H), 2,25 - 2,12 (m, 7H), 1,90 - 1,74 (m, 4H), 1,69 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H)

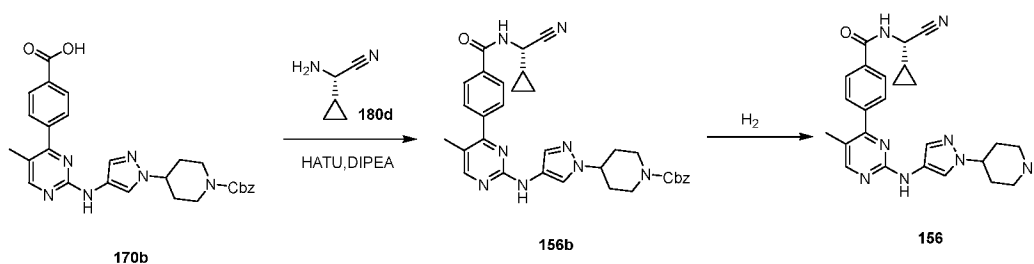
Пример 155:



(S)-N-(1-цианоэтил)-4-(2-((1-(3,3-дифторциклобутил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид (155)

[00599] Соединение **155** (9,0 мг) синтезировали с выходом 20% с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **104j** (40,0 мг, 0,10 ммоль) и (S)-2-аминопропаннитрил-4-метилбензолсульфонат (28,0 мг, 0,11 ммоль) в качестве исходных веществ. Указанное в заголовке соединение очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Способ А). ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,60$ мин, m/z (M+H)⁺ = 456,2; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,24 (d, $J = 6,8$ Гц, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,74 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,66 (s, 1H), 5,03 - 4,50 (m, 1H), 4,89 - 4,84 (m, 1H), 3,18 - 3,08 (m, 4H), 2,18 (s, 3H), 1,56 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Пример 156:



Стадия 1. Бензил (S)-4-(4-((4-(4-((циано(циклопропил)метил)карбамоил)фенил)-5-метилпиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (156b)

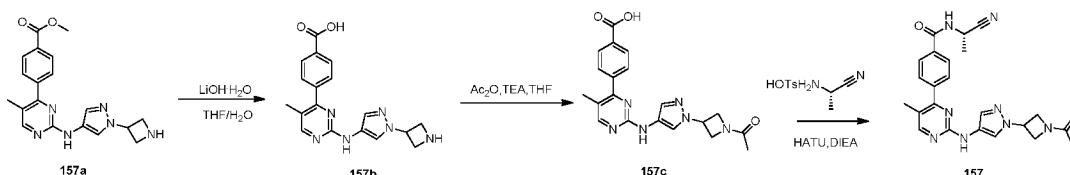
[00600] Соединение **156b** (150 мг) синтезировали с выходом 88% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, с **170b** (150 мг, 0,29 ммоль) и **180d** (43 мг, 0,44 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,42$ мин, m/z (M+H)⁺ = 591,3.

Стадия 2. (S)-N-(циано(циклопропил)метил)-4-(5-метил-2-((1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (156)

[00601] Соединение **156** (19,8 мг) синтезировали с выходом 17% с использованием способа получения, аналогичного конечной стадии Примера **170**, с **156b** (150 мг, 0,25 ммоль) в качестве исходного вещества. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,07$ мин, m/z (M+H)⁺ = 457,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,32 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,65 (s, 1H), 4,57 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 4,54 - 4,48 (m, 1H), 3,56 (d, $J = 12,8$

Гц, 2H), 3,37 (s, 1H), 3,24 (t, J = 12,4 Гц, 2H), 2,32 - 2,24 (m, 7H), 1,56 - 1,53 (m, 1H), 0,82 - 0,75 (m, 2H), 0,67 - 0,56 (m, 2H).

Пример 157:



Стадия 1. 4-(2-((1-(азетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпириимидин-4-ил)бензойная кислота (157b)

[00602] Соединение **157b** (373 мг, неочищенное) синтезировали с выходом 100% с использованием способа получения, аналогичного третьей стадии Примера 3, с использованием **157a** (208 мг, 0,57 ммоль) и LiOH·H₂O (125 мг, 2,86 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): t_R = 0,76 мин, м/з (M+H)⁺ = 351,1.

Стадия 2. 4-(2-((1-(1-ацетилазетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпириимидин-4-ил)бензойная кислота (157c)

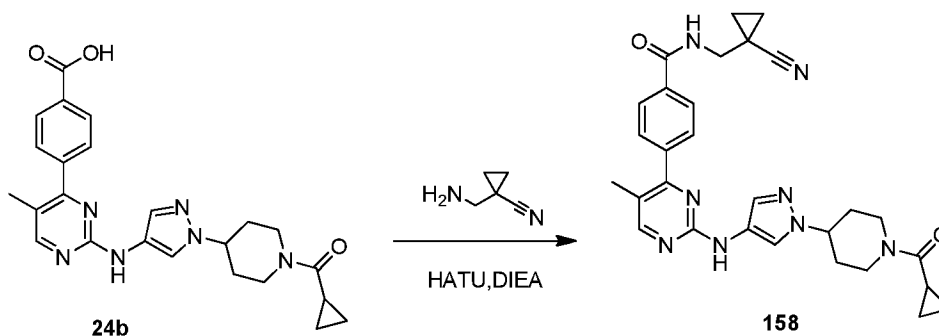
[00603] Соединение **157b** (206 мг, 0,571 ммоль) и TEA (173 мг, 1,713 ммоль) растворяли в ТГФ (6 мл) с последующим добавлением Ac₂O (70 мг, 0,685 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Смесь разбавляли HCl (2N) и концентрировали с получением остатка. К остатку добавляли H₂O (2 мл) и фильтровали. Фильтратный осадок сушили с получением требуемого продукта (67 мг, 30%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (способ 3): t_R = 0,97 мин, м/з (M+H)⁺ = 393,1

Стадия 3. (S)-4-(2-((1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпириимидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид (157)

[00604] Соединение **157** (17,1 мг) синтезировали с 25% выходом с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, используя **157c** (60 мг, 0,153 ммоль) и (S)-2-аминопропаннитрил-4-метилбензолсульфонат (48 мг, 0,199 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): t_R = 3,82 мин, м/з (M+H)⁺ = 445,2. ¹H ЯМР

(400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,49 (s, 1H), 9,26 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,02 - 8,00 (m, 3H), 7,80 (d, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,65 (s, 1H), 5,23 - 5,17 (m, 1H), 5,06 - 4,99 (m, 1H), 4,52 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,37 - 4,33 (m, 1H), 4,25 (t, *J* = 9,2 Гц, 1H), 4,08 - 4,04 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 1,57 (d, *J* = 7,2 Гц, 3H).

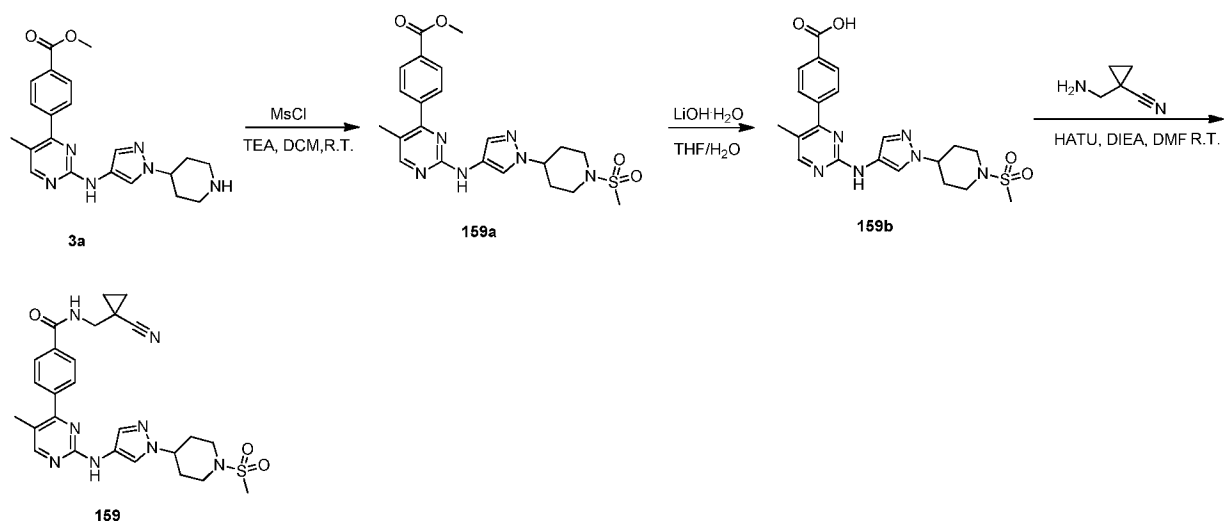
Пример 158:



N-((1-цианоциклопропил)метил)-4-(2-((1-(1-(циклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиридин-4-ил)бензамид (158)

[00605] Соединение **158** (32 мг) синтезировали с выходом 40% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **24b** (80 мг, 0,22 ммоль) и 1-(аминометил) циклопропанкарбонитрил (26 мг, 0,27 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): *t_R* = 3,094 мин, *m/z* (*M*+*H*)⁺ = 525,3. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,42 (s, 1H), 9,04 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 7,2 Гц, 2H), 7,58 (s, 1H), 4,42 - 4,32 (m, 3H), 3,47 (d, *J* = 6,0 Гц, 2H), 3,24 (t, *J* = 4,4 Гц, 1H), 2,74 (t, *J* = 11,2 Гц, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,07 - 1,99 (m, 3H), 1,84 - 1,67 (m, 2H), 1,24 - 1,15 (m, 4H), 0,72 (s, 4H).

Пример 159:



Стадия 1. Метил-4-(5-метил-2-((1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензоат (159a)

[00606] Соединение **3a** (100 мг, 0,25 ммоль) и ТЕА (76 мг, 0,75 ммоль) растворяли в ДХМ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 5 мин. Затем добавляли MsCl (57 мг, 0,5 ммоль). После перемешивания в течение 30 минут при КТ реакционную смесь разбавляли ДХМ (10 мл). Полученную смесь промывали водой (5 мл), соевым раствором (5 мл), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха с получением неочищенного продукта (117 мг, выход 99%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (способ 3): t_R = 1,537 мин, м/з (M+H)⁺ = 471,1.

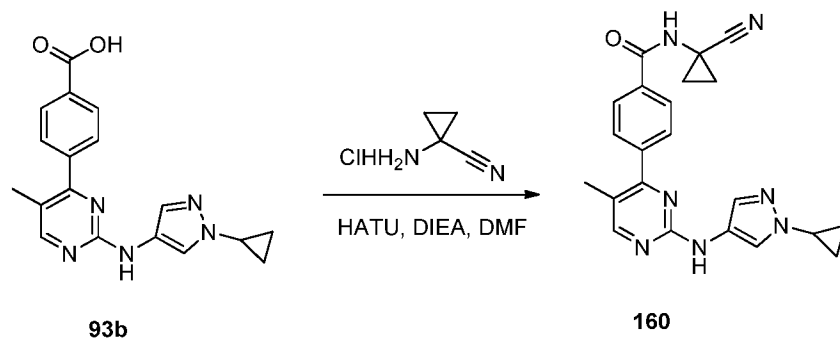
Стадия 2. 4-(5-метил-2-((1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензойная кислота (159b)

[00607] Соединение **159a** (117 мг, 0,25 ммоль) и LiOH·H₂O (52,5 мг, 1,25 ммоль) растворяли в смеси ТГФ и H₂O (8 мл, об.: об. = 1: 1). Смесь перемешивали при КТ в течение 1 часа. Смесь концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью обратной колонки (ацетонитрил в воде от 5% до 25%) с получением продукта (110 мг, выход 96%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (способ 3): t_R = 1,080 мин, м/з (M+H)⁺ = 457,1.

Стадия 3. *N*-((1-цианоциклопропил)метил)-4-(5-метил-2-((1-(1-метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (159)

[00608] Соединение **159** (81,5 мг) синтезировали с выходом 64% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **159b** (110 мг, 0,24 ммоль) и 1- (аминометил) циклопропанкарбонитрил (456 мг, 1,2 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,088$ мин, $m/z (M+H)^+ = 535,0$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,44 (s, 1H), 9,02 - 9,05 (t, $J = 5,6$ Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,92 (шир s, 1H), 7,79 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,57 (s, 1H), 4,29 - 4,24 (m, 1H), 3,64 (d, $J = 11,6$ Гц, 2H), 3,46 (d, $J = 6,4$ Гц, 2H), 2,94 - 2,68 (m, 5H), 2,20 (s, 3H), 1,96 - 1,89 (m, 4H), 1,26 - 1,23 (m, 2H), 1,20 - 1,13 (m, 2H).

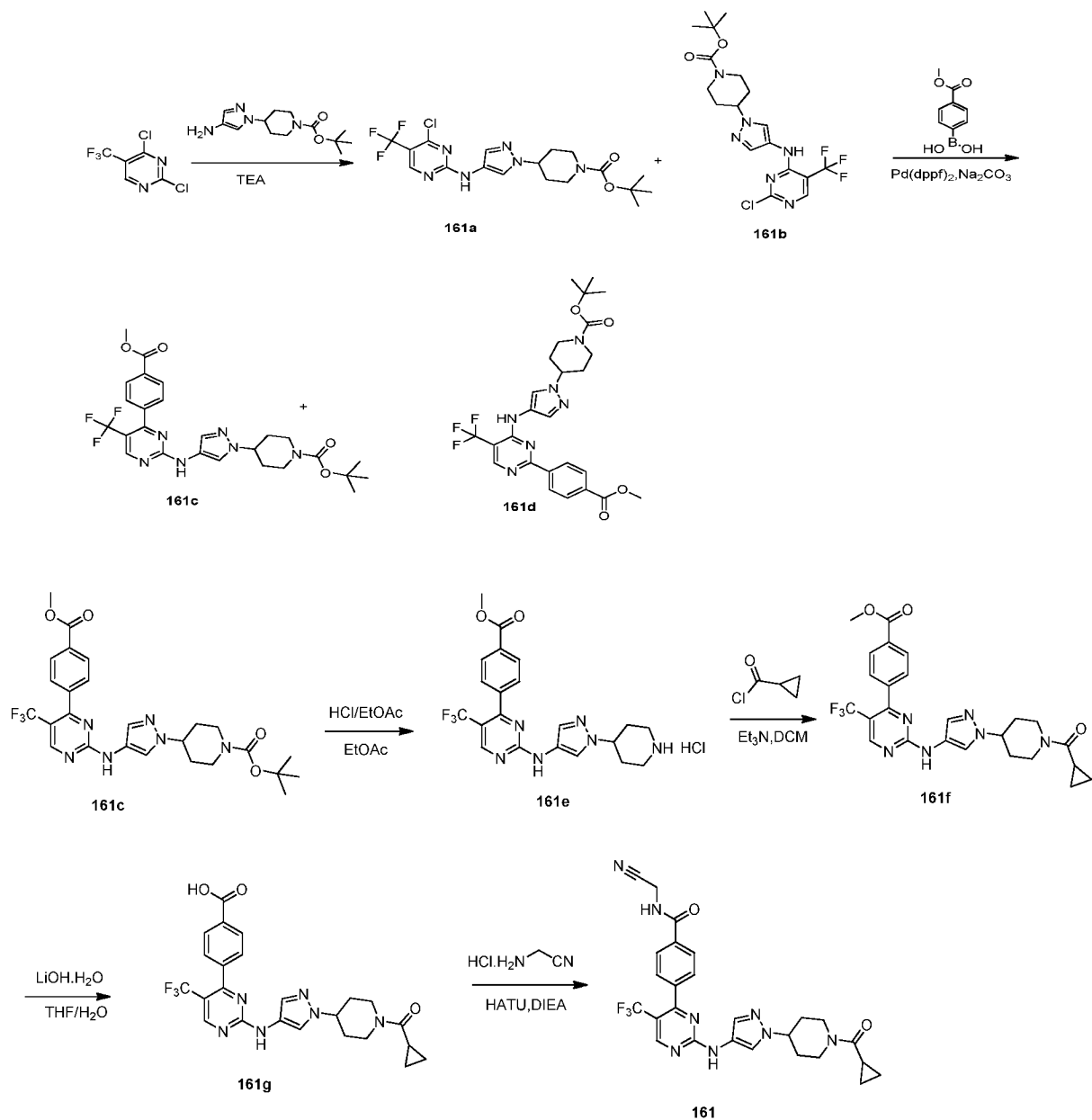
Пример 160:



***N*-(1-цианоциклопропил)-4-(2-((1-циклопропил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид (160)**

[00609] Соединение **160** (8 мг) синтезировали с 10% выходом с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **93b** (70 мг, 0,21 ммоль) и гидрохлорид 1-аминоциклопропанкарбонитрила (25 мг, 0,21 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 3,127$ мин, $m/z (M+H)^+ = 400,2$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,43 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,47 (s, 1H), 3,66 - 3,63 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,60 - 1,57 (m, 2H), 1,33 - 1,29 (m, 2H), 0,98 - 0,90 (m, 4H).

Пример 161:



Стадия 1. Трет-бутил-4-(4-((4-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (161a) и трет-бутил-4-(4-((2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (161b)

[00610] К раствору 2,4-дихлор-5-(трифторметил)пиримидина (500 мг, 2,31 ммоль) и

трет-бутил-4-(4-амино-1*H*-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (493 мг, 1,85 ммоль) в *n*-BuOH (15 мл) добавляли DIPEA (596 мг, 4,62 ммоль). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре смесь концентрировали и остаток очищали с помощью FCC (PE: EtOAc = 3: 1) с получением указанных в заголовке соединений (825 мг, 100% выход) в виде смеси. ЖХ-МС (метод 3): $t_R = 1,58$ и $1,67$, м/з (M+H-56)⁺ = 391,1.

Стадия 2. Трет-бутил-4-(4-((4-(метоксикарбонил)фенил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-1*H*-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (161c) и трет-бутил-4-(4-((2-(4-(метоксикарбонил)фенил)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)-1*H*-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (161d)

[00611] Смесь соединений **161a** и **161b** (450 мг, 1,01 ммоль), (4-(метоксикарбонил)фенил)бороновой кислоты (144 мг, 1,11 ммоль), Pd(dppf) Cl₂ (22 мг, 0,03 ммоль) и Na₂CO₃ (213 мг, 2,01 ммоль) растворяли в смеси 1,4-диоксана и H₂O (20 мл, об.:об. = 4:1). Указанный раствор перемешивали при 80 °C в течение 3 часов в атмосфере N₂. После охлаждения до комнатной температуры, смесь концентрировали досуха и остаток очищали с помощью FCC (PE: EtOAc = 5:1) с получением указанного в заголовке соединения **161c** (210 мг, 38%) в виде желтого твердого вещества и **161d** (140 мг, 25%) в виде желтого твердого вещества.

[00612] **161c**: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,29 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,44 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,12 (dd, *J* = 6,8 Гц, 1,6 Гц, 2H), 7,82 (s, 1H), 4,46 - 4,40 (m, 1H), 4,07 - 4,02 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,96 (s, 2H), 2,08 - 2,05 (m, 2H), 1,86 - 1,76 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

[00613] **161d**: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,39 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 8,84 (d, *J* = 16,4 Гц, 1H), 8,12 - 8,08 (m, 2H), 8,01 (s, 0.5H), 7,76 (s, 0.5H), 7,75 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,66 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,59 (d, *J* = 3,6 Гц, 1H), 4,35 - 4,29 (m, 1H), 4,06 - 3,97 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,91 - 2,87 (m, 2H), 1,99 - 1,91 (m, 2H), 1,80 - 1,66 (m, 2H), 1,42 - 1,36 (m, 9H).

Стадия 3. Метил-4-(2-((1-(пиперидин-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)бензоата гидрохлорид (161e)

[00614] Соединение **161e** (169 мг) синтезировали с 100% выходом с помощью способа получения, аналогичного первой стадии Примера 3, используя **161c** (207 мг, 0,38 ммоль) в

качестве исходного вещества. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,51$ мин, $m/z (M+H)^+ = 447,1$.

Стадия 4. Метил-4-(2-((1-(1-(циклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)бензоат (161f)

[00615] Соединение **161f** (220 мг) синтезировали с 100% выходом с использованием способа получения, аналогичного примеру **21**, используя **161e** (169 мг, 0,38 ммоль) и циклопропанкарбонилхлорид (48 мг, 0,45 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,64$ мин, $m/z (M+H)^+ = 515,1$.

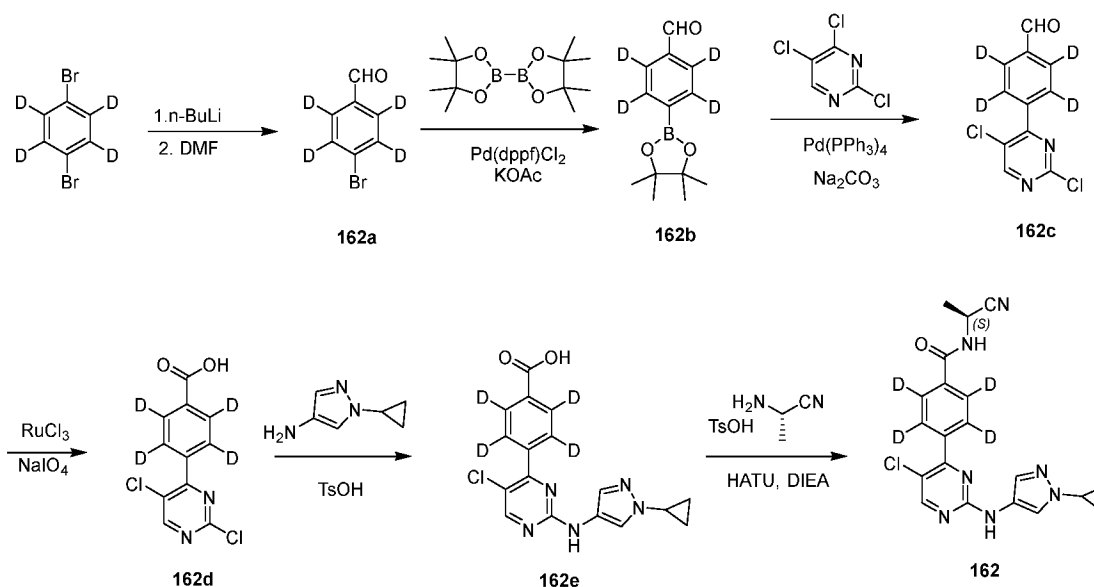
Стадия 5. 4-(2-((1-(1-(циклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)бензойная кислота (161 г)

[00616] Соединение **161g** (214 мг) синтезировали с выходом 100% с помощью способа получения, аналогичного третьей стадии Примера **3**, используя **161f** (220 мг, 0,43 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,18$ мин, $m/z (M+H)^+ = 501,1$.

Стадия 6. N-(цианометил)-4-(2-((1-(1-(циклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)бензамид (161)

[00617] Соединение **161** (60 мг) синтезировали с выходом 52% с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **161 г** (150 мг, 0,18 ммоль) и 2-аминоацетонитрила гидрохлорид (18 мг, 0,20 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 8,67$ мин, $m/z (M+H)^+ = 539,3$; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,38 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,84 (d, $J = 17,6$ Гц, 1H), 8,03 - 8,00 (m, 3H), 7,74 - 7,60 (m, 3H), 4,46 - 4,37 (m, 5H), 3,37 - 3,21 (m, 1H), 2,75 - 2,74 (m, 1H), 2,08 - 1,66 (m, 5H), 0,72 (s, 4H).

Пример 162:



Стадия 1. 4-бромбензальдегид-2,3,5,6-*d*₄ (162а)

[00618] К раствору 1,4-дибромбензол-2,3,5,6-*d*₄ (4,0 г, 16,7 ммоль) в ТГФ (40 мл) добавляли *n*-BuLi (10 мл, 2,5 М в ТГФ) при -70 °С. После перемешивания в течение 2 часов при этой температуре к реакционной смеси добавляли ДМФА (1,46 г, 20 ммоль). Полученную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 минут. Добавляли воду (500 мл) для гашения реакции. Смесь экстрагировали EtOAc (500 мл). Отделенный органический слой промывали солевым раствором (200 мл*2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (3,0 г, 95% выход) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,01 (s, 1H).

Стадия 2. 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегид-2,3,5,6-*d*₄ (162b)

[00619] Соединение **162а** (3,0 г, 15,9 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (4,0 г, 15,9 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (1,17 г, 1,6 ммоль) и KOAc (3,12 г, 31,8 ммоль) суспендировали в диоксане (30 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при 80 °С в атмосфере N₂. После охлаждения до КТ смесь концентрировали досуха и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование: PE: EtOAc = 5: 1) с получением указанного в заголовке соединения (3,0 г, выход 80%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,06 (s, 1H), 1,32 (s, 12H).

Стадия 3. 4-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)бензальдегид-2,3,5,6-*d*₄ (162c)

[00620] Соединение **162b** (3,0 г, 12,7 ммоль), 2,4,5-трихлорпиримидин (3,5 г, 19,1 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (733 мг, 0,6 ммоль) и Na₂CO₃ (2,7 г, 25,4 ммоль) растворяли в смеси диоксана и H₂O (30 мл, об.: об. = 2: 1). Смесь перемешивали в течение 2 часов при 80 °С в атмосфере N₂. После охлаждения до КТ смесь концентрировали досуха и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование: PE: EtOAc = 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г, выход 47%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,12 (s, 1H), 8,07 (s, 1H).

Стадия 4. 4-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)бензойная-2,3,5,6-*d*₄ кислота (162d)

[00621] Соединение **162c** (1,4 г, 5,5 ммоль), NaIO₄ (3,5 г, 16,5 ммоль) и RuCl₃ (566 мг, 2,7 ммоль) растворяли в смеси ACN (15 мл) и H₂O (8 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл). Отделенный органический слой промывали водой (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование: PE: EtOAc = 1: 5) с получением указанного в заголовке соединения (620 мг, выход 41%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,31 (s, 1H), 8,08 (s, 1H).

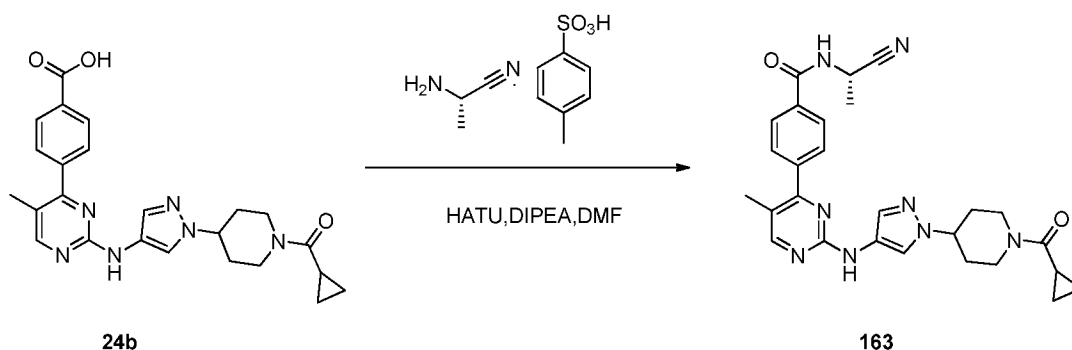
Стадия 5. 4-(5-хлор-2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензойная-2,3,5,6-*d*₄ кислота (162e)

[00622] Соединение **162d** (600 мг, 2,2 ммоль), 1-циклопропил-1H-пиразол-4-амин (464 мг, 2,9 моль) и TsOH·H₂O (42 мг, 0,2 ммоль) растворяли в диоксане (10 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 28 часов при 120 °С. После охлаждения до КТ смесь концентрировали досуха и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование: ДХМ: MeOH = 20:1) с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, 38% выход) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,84 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 3,69 - 3,66 (m, 1H), 1,23 - 0,94 (m, 2H), 0,93 - 0,89 (m, 2H).

Стадия 6. (S)-4-(5-хлор-2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид-2,3,5,6-d₄ (162)

[00623] Смесь **162e** (270 мг, 0,75 ммоль), (S)-2-аминопропаннитрил-4-метилбензолсульфоната (363 мг, 1,50 ммоль), HATU (855 мг, 2,25 ммоль) и DIEA (484 мг, 3,75 ммоль) в ДМФА (3 мл) перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь концентрировали досуха и остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (Способ А) с получением указанного в заголовке продукта в виде желтого твердого вещества (270 мг, 88% выход). ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 3,65$ мин, $m/z (M+H)^+ = 412,1$; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,84 (s, 1H), 9,29 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 5,06 - 4,99 (m, 1H), 3,70 - 3,64 (m, 1H), 1,56 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1,01 - 0,98 (m, 2H), 0,93 - 0,89 (m, 2H).

Пример 163:

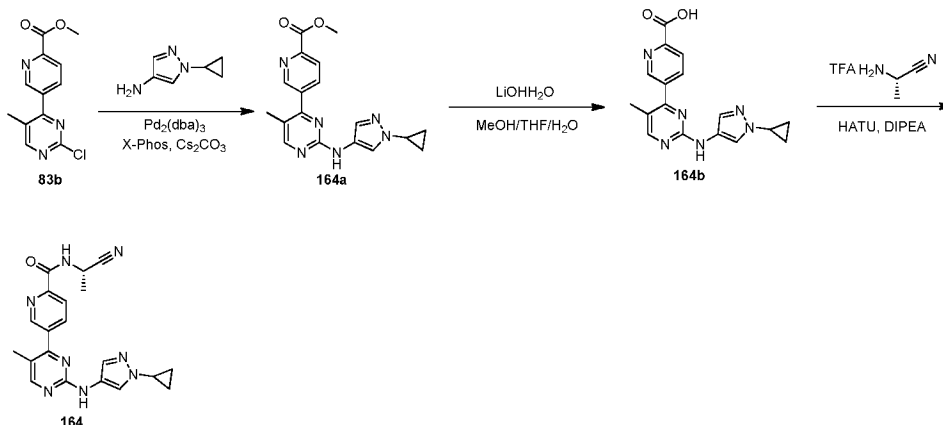


(S)-N-(1-цианоэтил)-4-(2-((1-(1-(циклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид (163)

[00624] Соединение **163** (45,0 мг) синтезировали с выходом 69% с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, используя **24b** (60,0 мг, 0,13 ммоль) и (S)-2-аминопропаннитрил-4-метилбензолсульфонат (34,3 мг, 0,14 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,283$ мин, $m/z (M+H)^+ = 499,3$; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,43 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,54 (s, 1H), 5,04 - 5,02 (m, 1H), 4,42 - 4,33 (m, 3H), 3,31 - 3,25 (m, 1H), 2,74 - 2,73 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,08 - 1,98 (m, 3H), 1,80 - 1,69 (m, 2H), 1,57

(d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 0,72 - 0,70 (m, 4H).

Пример 164:



Стадия 1. Метил-5-(2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)пиколинат (164a)

[00625] Соединение **164a** (180 мг) синтезировали с 51% выходом с использованием способа получения, аналогичного второй стадии Примера 1, используя **83b** (264 мг, 1,0 ммоль) и 1-циклопропил-1H-пиразол-4-амин (135 мг, 1,1 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,308$ мин, m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 351,2$; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,02 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,27 (d, $J = 12,0$ Гц, 1H), 8,12 (dd, $J = 2,0, 8,4$ Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,58 - 3,55 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,15 - 1,11 (m, 2H), 1,02 - 0,97 (m, 2H).

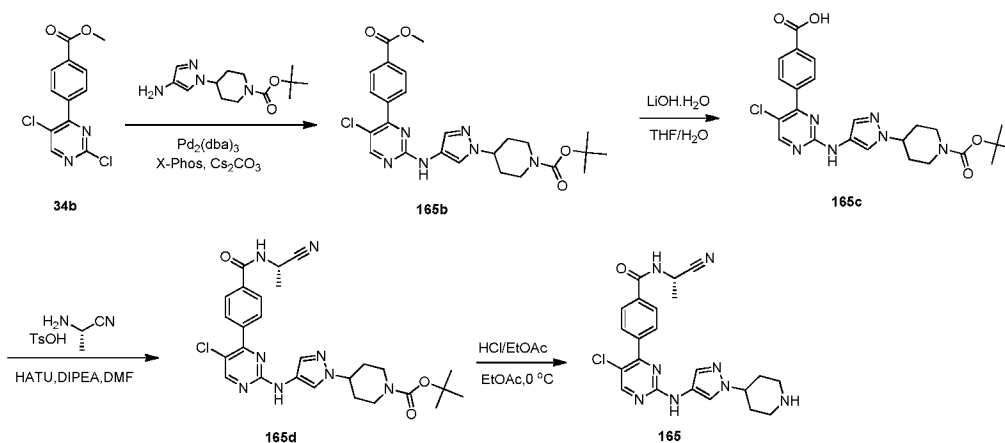
Стадия 2. 5-(2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)пиколиновая кислота (164b)

[00626] Соединение **164b** (100 мг) синтезировали с выходом 65% с использованием способа получения, аналогичного третьей стадии Примера 83, с использованием соединения **164a** (160 мг, 0,46 ммоль) и $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (38 мг, 0,91 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 2): $t_R = 3,282$ мин, m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 337,2$.

Стадия 3. (S)-N-(1-цианоэтил)-5-(2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)пиколинамид (164)

[00627] Соединение **164** (3,5 мг) синтезировали с выходом 3% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя соединение **164b** (90 мг, 0,27 ммоль) и (S)-2-аминопропаннитрилтрифторацетат (92 мг, 0,54 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,382$ мин, $m/z (M+H)^+ = 389,2$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,85 (s, 1H), 8,36 - 8,31 (m, 3H), 8,15 (d, $J = 1,6$ Гц, 8,4 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,17 - 5,14 (m, 1H), 3,59 - 3,56 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,73 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1,51 - 1,11 (m, 2H), 1,03 - 0,98 (m, 2H).

Пример 165:



Стадия 1. Трет-бутил-4-(4-((5-хлор-4-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (165b)

[00628] Соединение **165b** (308 мг) синтезировали с выходом 9% с помощью способа получения, аналогичного первой стадии Примера **50**, используя **34b** (2 г, 7,0 ммоль) и трет-бутил-4-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (2,8 г, 10,6 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,77$ мин, $m/z (M+H)^+ = 513,2$.

Стадия 2. 4-(2-((1-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-хлорпиримидин-4-ил)бензойная кислота (165c)

[00629] Соединение **165b** (300 мг, 0,59 ммоль) и LiOH.H₂O (123 мг, 2,93 ммоль) растворяли в смеси ТГФ и H₂O (20 мл, об.: об. =19: 1). Полученную смесь перемешивали

при 40 °С в течение ночи. Смесь концентрировали досуха с получением неочищенного продукта (290 мг, 100% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,22$ мин, m/z (M+H)⁺ = 499,1.

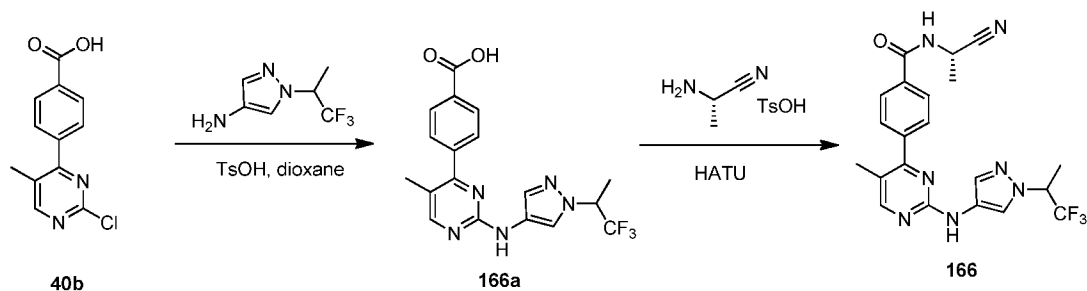
Стадия 3. (*S*)-трет-бутил-4-(4-((5-хлор-4-(4-((1-цианоэтил)карбамоил)фенил)пиримидин-2-ил)амино)-1*H*-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (165d)

[00630] Соединение **165d** (230 мг) синтезировали с выходом 72% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, используя **165c** (290 мг, 0,58 ммоль) и (*S*)-2-аминопропаннитрил-4-метилбензолсульфонат (155 мг, 0,64 ммоль) в качестве исходных веществ. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,84 (s, 1H), 9,29 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,04 - 8,02 (m, 2H), 7,98 - 7,85 (m, 3H), 7,57 (s, 1H), 5,06 - 4,99 (m, 1H), 4,32 - 4,28 (m, 1H), 4,04 - 4,00 (m, 2H), 3,00 - 2,79 (m, 2H), 1,99 - 1,95 (m, 2H), 1,77 - 1,69 (m, 2H), 1,57 (d, *J* = 7,2 Гц, 3H), 1,41 (s, 9H).

Стадия 4. (*S*)-4-(5-хлор-2-((1-(пиперидин-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-*N*-(1-цианоэтил)бензамид (165)

[00631] К раствору **165d** (100 мг, 0,18 ммоль) в EtOAc (10 мл) добавляли раствор HCl(г) в EtOAc (2N, 4 мл) при 0 °С. После перемешивания в течение 7 часов при 0 °С смесь концентрировали *in vacuo* при температуре ниже 10 °С. Остаток растворяли в MeOH (6 мл). К смеси добавляли смолу Amberlist 21^(R) для корректировки значения pH до более чем 7. Смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха и остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (Способ А) с получением продукта (9,0 мг, выход 11%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 3,10$ мин, m/z (M+H)⁺ = 451,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,35 (s, 1H), 7,89 - 7,85 (m, 5H), 7,50 (s, 1H), 5,00 - 4,95 (m, 1H), 4,15 - 4,09 (m, 1H), 3,07 (d, *J* = 12,8 Гц, 2H), 2,65 (t, *J* = 10,8 Гц, 2H), 1,98 (d, *J* = 11,2 Гц, 2H), 1,83 - 1,75 (m, 2H), 1,56 (d, *J* = 7,2 Гц, 3H).

Пример 166:



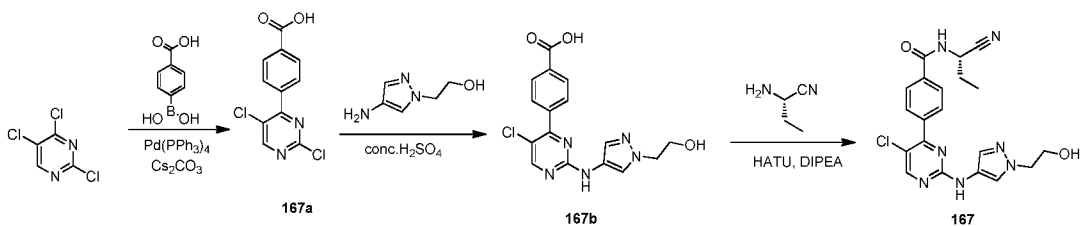
Стадия 1. 4-(5-метил-2-((1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензойная кислота (166а)

[00632] Соединение **166а** (80 мг) синтезировали с выходом 24% с использованием способа получения, аналогичного шестой стадии Примера **64**, используя **40b** (200 мг, 0,81 ммоль) и 1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-амин (173 мг, 0,97 ммоль) в качестве исходных веществ. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,08 (шир s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,80 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,65 (s, 1H), 5,41 - 5,33 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,63 (d, *J* = 7,2 Гц, 3H).

Стадия 2. N-(S)-1-цианоэтил)-4-(5-метил-2-((1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (166)

[00633] Соединение **166** (4,9 мг) синтезировали с выходом 11% с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **166а** (40 мг, 0,10 ммоль) и (S)-2-аминопропаннитрил-4-метилбензолсульфонат (48 мг, 0,20 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): *t*_R = 3,20 мин, *m/z* (M+H)⁺ = 444,2. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,53 (s, 1H), 9,26 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,65 (s, 1H), 5,39 - 5,35 (m, 1H), 5,04 - 5,01 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,63 (d, *J* = 7,2 Гц, 3H), 1,57 (d, *J* = 7,2 Гц, 3H).

Пример 167:



Стадия 1. 4-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил) бензойная кислота (167a)

[00634] 2,4,5-трихлорпиримидин (81,5 г, 450 ммоль) и 4-борбензойную кислоту (50 г, 300 ммоль) растворяли в смеси 1,4-диоксана и H₂O (1350 мл, об.: об. = 2: 1) с последующими последовательными добавлениями Na₂CO₃ (63,6 г, 600 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (17,3 г, 15 ммоль). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 18 часов в атмосфере N₂. После охлаждения до КТ смесь разбавляли водой (1 л) и экстрагировали EtOAc/MeOH (2 л.). Отделенный водный слой доводили до pH = 4~5 водн. раствором HCl (2 N). Смесь экстрагировали EtOAc/MeOH (1,1 л*2, об.: об. = 1: 1). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (500 мл), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха. Полученное твердое вещество суспендировали в MeOH (1 л) и перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре. Твердое вещество фильтровали и сушили с получением требуемого соединения (38,5 г, выход 48%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,27 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,94 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H).

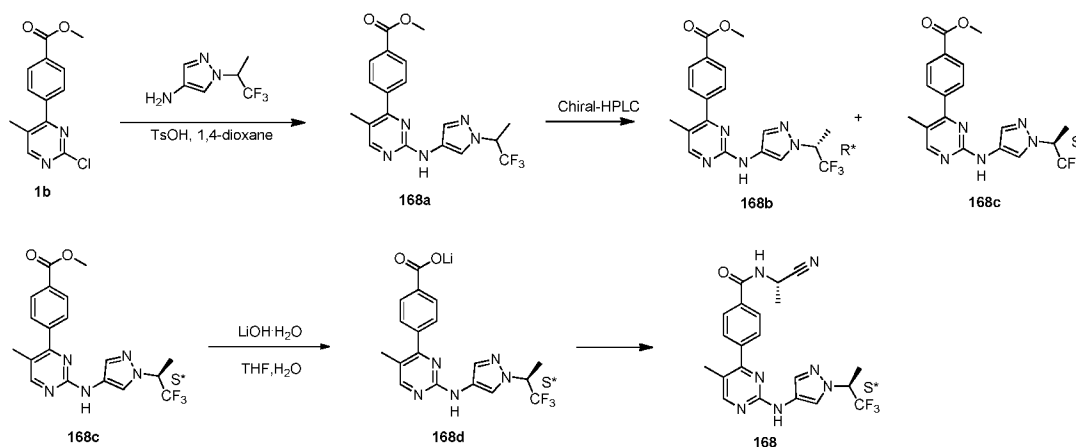
Стадия 2. 4-(5-хлор-2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензойная кислота (167b)

[00635] Соединение 167a (500 мг, 1,87 ммоль) и 2-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)этанол (478 мг, 3,73 ммоль) растворяли в смеси 1,4-диоксана и NMP (10 мл, об.: об. = 1:1) с последующим добавлением *конц.* H₂SO₄ (1 капля). Полученную смесь перемешивали при 120 °С в течение ночи. Смесь разбавляли солевым раствором (50 мл) и экстрагировали смесью EtOAc и MeOH (50 мл*3, об.: об. = 10: 1). Объединенный органический слой концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью FCC (элюент: ДХМ: MeOH = 5: 1) с получением требуемого продукта (120 мг, выход 18%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,84 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,89 - 7,94 (m, 3H), 7,53 (s, 1H), 4,89 (шир s, 1H), 4,08 (d, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,69 (d, *J* = 4,8 Гц, 2H).

Стадия 3. (S)-4-(5-хлор-2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианопропил)бензамид (167)

[00636] Соединение **167** (16,5 мг) синтезировали с выходом 23% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **167b** (60 мг, 0,17 ммоль) и (S)-2-аминобутаннитрил (21 мг, 0,25 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 5,87$ мин, $m/z (M+H)^+ = 426,1$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,85 (s, 1H), 9,28 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,32 - 7,89 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 4,92 - 4,90 (m, 1H), 4,87 (t, $J = 5,6$ Гц, 1H), 4,09 - 4,07 (m, 2H), 3,71 - 3,66 (m, 2H), 1,95 - 1,90 (m, 2H), 1,03 (t, $J = 7,6$ Гц, 3H).

Пример 168:



Стадия 1. Метил-4-(5-метил-2-((1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензоат (168a)

[00637] Соединение **168a** (600 мг) синтезировали с выходом 31% с использованием способов получения, аналогичных Примеру **69**, с **1b** (1,3 г, 7,26 ммоль) и 1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-амином (1,2 г, 4,58 ммоль) в качестве исходных веществ. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,54 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,64 (s, 1H), 5,40 - 5,33 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,63 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H).

Стадия 2. (R*)-метил-4-(5-метил-2-((1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензоат изомер 1 (168b) и (S*)-метил-4-(5-метил-2-((1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензоат изомер 2 (168c)

[00638] Соединение **168a** (600 мг) разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (Способ, колонка: CHIRALPAK IB, размер частиц 5 мкм, 4,6 мм * 250 мм; Hex:EtOH = 70:30, 30 мл/мин, 254 нм) с получением двух произвольно назначенных изомеров **168b** (257 мг, выход 43%, $t_R = 7,19$ мин) и **168c** (250 мг, выход 42%, $t_R = 5,79$ мин).

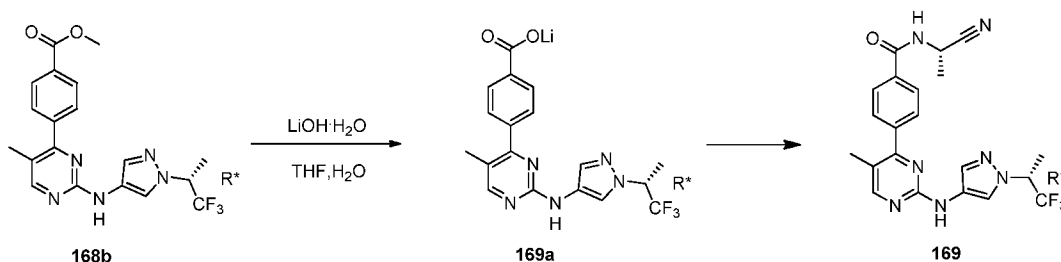
Стадия 3. лития (S*)-4-(5-метил-2-((1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензоат (168d)

[00639] Смесь **168c** (250 мг, 0,62 ммоль) и LiOH·H₂O (52 мг, 1,23 ммоль) в ТГФ (8 мл) и H₂O (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Смесь концентрировали с получением требуемого соединения (245 мг, выход 100%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (метод 1): $t_R = 1,00$ мин, m/z (M-Li+OH+H)⁺ = 392,1.

Стадия 4. N-((S)-1-цианоэтил)-4-(5-метил-2-((1-((S*)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (168)

[00640] Соединение **168** (43 мг) синтезировали с выходом 40% с использованием способов получения, аналогичных Примеру 1, с использованием **168d** (98 мг, 0,24 ммоль) и (S)-2-аминопропаннитрил-4-метилбензолсульфоната (76 мг, 0,31 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 3,60$ мин, m/z (M+H)⁺ = 444,2. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,53 (s, 1H), 9,26 (d, $J = 6,8$ Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,65 (s, 1H), 5,38 - 5,34 (m, 1H), 5,04 - 5,01 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,63 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1,57 (d, $J = 7,6$ Гц, 3H).

Пример 169:



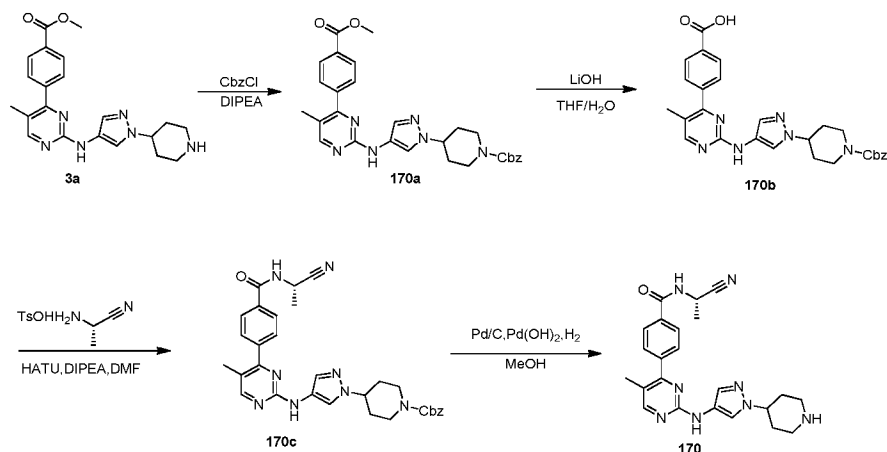
Стадия 1. Лития (R*)-4-(5-метил-2-((1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензоат (169a)

[00641] Соединение **169a** (225 мг) синтезировали с 100% выходом с использованием способов получения, аналогичных Примеру **168**, с использованием исходных материалов **168b** (230 мг, 0,57 ммоль). ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,21$ мин, m/z $(M-Li+OH+H)^+ = 392,4$.

Стадия 2. N-((S)-1-цианоэтил)-4-(5-метил-2-((1-((R*)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (169)

[00642] Соединение **169** (43 мг) синтезировали с выходом 34% с использованием способов получения, аналогичных Примеру **1**, с использованием **169a** (117 мг, 0,29 ммоль) и (S)-2-аминопропаннитрил-4-метилбензолсульфоната (93 мг, 0,38 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 3,60$ мин, m/z $(M+H)^+ = 444,2$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,53 (s, 1H), 9,26 (d, $J = 6,8$ Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,65 (s, 1H), 5,38 - 5,34 (m, 1H), 5,04 - 5,01 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,63 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1,57 (d, $J = 7,6$ Гц, 3H).

Пример 170:



Стадия 1. Бензил-4-(4-((4-(4-(метоксикарбонил)фенил)-5-метилпириимидин-2-ил)амино)-1*H*-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (170a)

[00643] Соединение **3a** (600 мг, 1,53 ммоль) и DIPEA (987 мг, 7,65 ммоль) растворяли в ДХМ (10 мл). CbzCl (340 мг, 1,99 ммоль) добавляли при 0 °С. После перемешивания в течение 1 часа при комнатной температуре реакцию смесь разбавляли водой (60 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл*2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл*3), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха с получением требуемого соединения (807 мг) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (способ 3): t_R = 1,72 мин, м/з (M+H)⁺ = 527,2.

Стадия 2. 4-(2-((1-((бензилокси)карбонил)пиперидин-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпириимидин-4-ил)бензойная кислота (170b)

[00644] Соединение **170a** (800 мг, 1,52 ммоль) и LiOH·H₂O (319 мг, 7,60 ммоль) растворяли в смеси ТГФ и H₂O (9,5 мл, об.: об. = 16: 3). Полученную смесь перемешивали при 40 °С в течение 18 часов. После охлаждения до КТ реакцию смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл). Отделенный водный слой доводили до pH = 2~3 HCl (1N). Образованное твердое вещество собирали фильтрованием и сушили с получением требуемого соединения (600 мг, выход 77%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (способ 3): t_R = 1,24 мин, м/з (M+H)⁺ = 513,2.

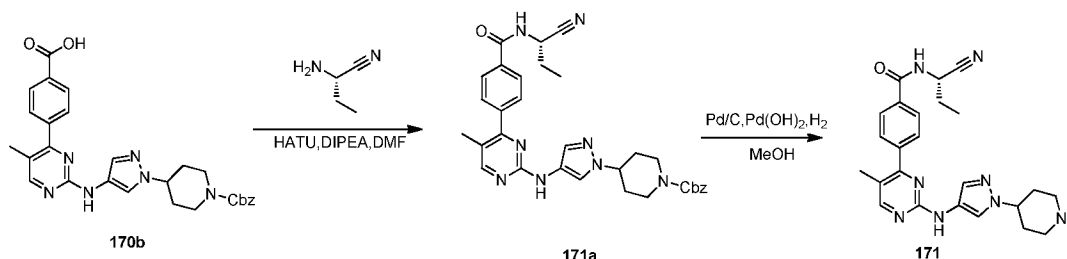
Стадия 3. (*S*)-бензил-4-(4-((4-(4-((1-цианоэтил)карбамоил)фенил)-5-метилпириимидин-2-ил)амино)-1*H*-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (170c)

[00645] Соединение **170b** (200 мг, 0,390 ммоль), (*S*)-2-аминопропаннитрил-4-метилбензолсульфонат (104 мг, 0,430 ммоль), HATU (741 мг, 1,95 ммоль) и DIPEA (252 мг, 1,95 ммоль) растворяли в ДМФА (4 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали EtOAc (35 мл*2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл*2), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью обращенной хроматографии (CH₃CN в воде от 5 до 95%) с получением указанного в заголовке соединения (170 мг, 78% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (способ 3): t_R = 2,25 мин, м/з (M+H)⁺ = 565,0.

Стадия 4. (*S*)-N-(1-цианоэтил)-4-(5-метил-2-((1-(пиперидин-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (170)

[00646] Соединение **170c** (170 мг, 0,300 ммоль), Pd/C (60 мг, 10% палладий на угле, смоченный водой 55%) и Pd(OH)₂/C (60 мг, 20 мас. %, смоченный водой, примерно 50%) суспендировали в MeOH (5 мл). Полученную смесь перемешивали при 40 °C под H₂ (1 атм) в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью *препаративной* ВЭЖХ (способ А) с получением требуемого соединения (35 мг, выход 27%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (Способ 1): t_R = 3,23 мин, м/з (M+H)⁺ = 431,3. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,37 (s, 1H), 9,26 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,53 (s, 1H), 5,04 - 4,98 (m, 1H), 4,14 - 4,08 (m, 1H), 3,02 (d, J = 12,8 Гц, 2H), 2,67 - 2,54 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,92 - 1,88 (m, 2H), 1,77 - 1,67 (m, 2H), 1,57 (d, J = 7,6 Гц, 3H).

Пример 171:



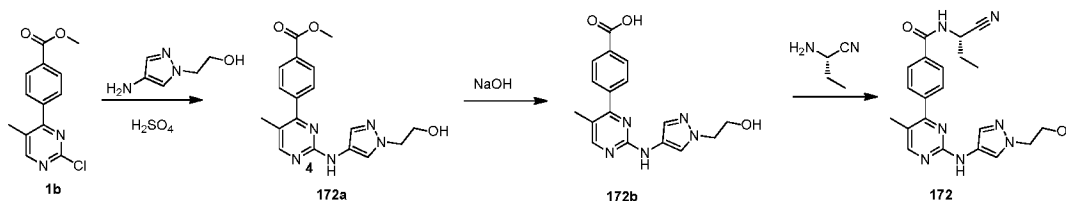
Стадия 1. (S)-бензил-4-(4-((4-(4-((1-цианопропил)карбамоил)фенил)-5-метилпиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (171a)

[00647] Соединение **171a** (50 мг) синтезировали с 15% выходом с использованием способа получения, аналогичного третьей стадии Примера **170**, используя **170b** (300 мг, 0,59 ммоль) и (S)-2-аминобутаннитрил (98 мг, 1,17 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,64$ мин, $m/z (M+H)^+ = 579,3$.

Стадия 2. (S)-N-(1-цианопропил)-4-(5-метил-2-((1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (171)

[00648] Соединение **171** (3,5 мг) синтезировали с 10% выходом с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **170**, используя **171a** (170 мг, 0,30 ммоль) в качестве исходного вещества. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 2,90$ мин, $m/z (M+H)^+ = 445,3$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,39 (s, 1H), 9,24 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,53 (s, 1H), 4,92 - 4,90 (m, 1H), 4,14 - 4,11 (m, 1H), 3,03 (d, $J = 12,4$ Гц, 2H), 2,67 - 2,55 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,97 - 1,86 (m, 4H), 1,77 - 1,68 (m, 2H), 1,03 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Пример 172:



Стадия 1. Метил-4-(2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензоат (172a)

[00649] Соединение **172a** (1,2 г, неочищенное) синтезировали с 100% выходом с помощью способа получения, аналогичного второй стадии Примера **167**, используя **1b** (500 мг, 3,09 ммоль) и 2-(4-амино-1H-пиразол-1-ил) этанол (589 мг, 4,64 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,41$ мин, $m/z (M+H)^+ = 354,2$.

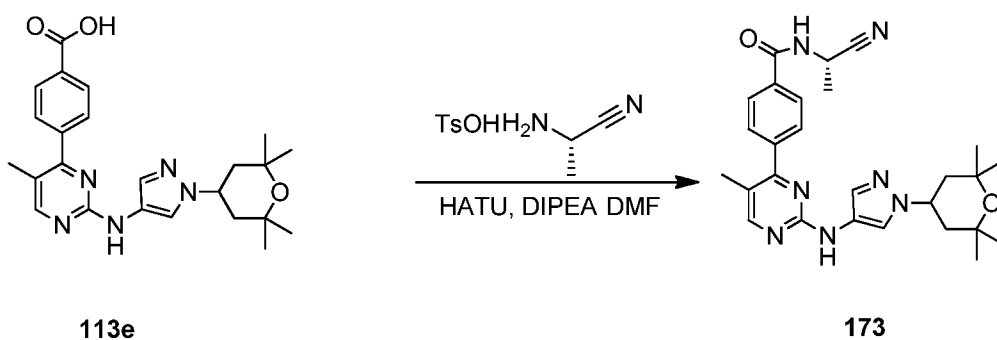
Стадия 2. 4-(2-((1-(2-гидроксиэтил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензойная кислота (172b)

[00650] Соединение **172b** (380 мг) синтезировали с выходом 38% с использованием способа получения, аналогичного третьей стадии Примера **1**, используя **172a** (1,2 г, 3,09 ммоль) в качестве исходного вещества. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 0,61$ мин, $m/z (M+H)^+ = 340,2$.

Стадия 3. (S)-*N*-(1-цианопропил)-4-(2-((1-(2-гидроксиэтил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид (172)

[00651] Соединение **172** (20 мг) синтезировали с выходом 21% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **172b** (80 мг, 0,24 ммоль) и (S)-2-аминобутаннитрил (30 мг, 0,35 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,20$ мин, $m/z (M+H)^+ = 406,2$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,31 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 7,0$ Гц, 2H), 7,71 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,55 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,45 - 6,39 (m, 1H), 5,13 - 5,07 (m, 1H), 4,24 - 4,18 (m, 2H), 4,01 - 3,98 (m, 2H), 3,06 - 3,02 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,04 - 1,97 (m, 2H), 1,19 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Пример 173:

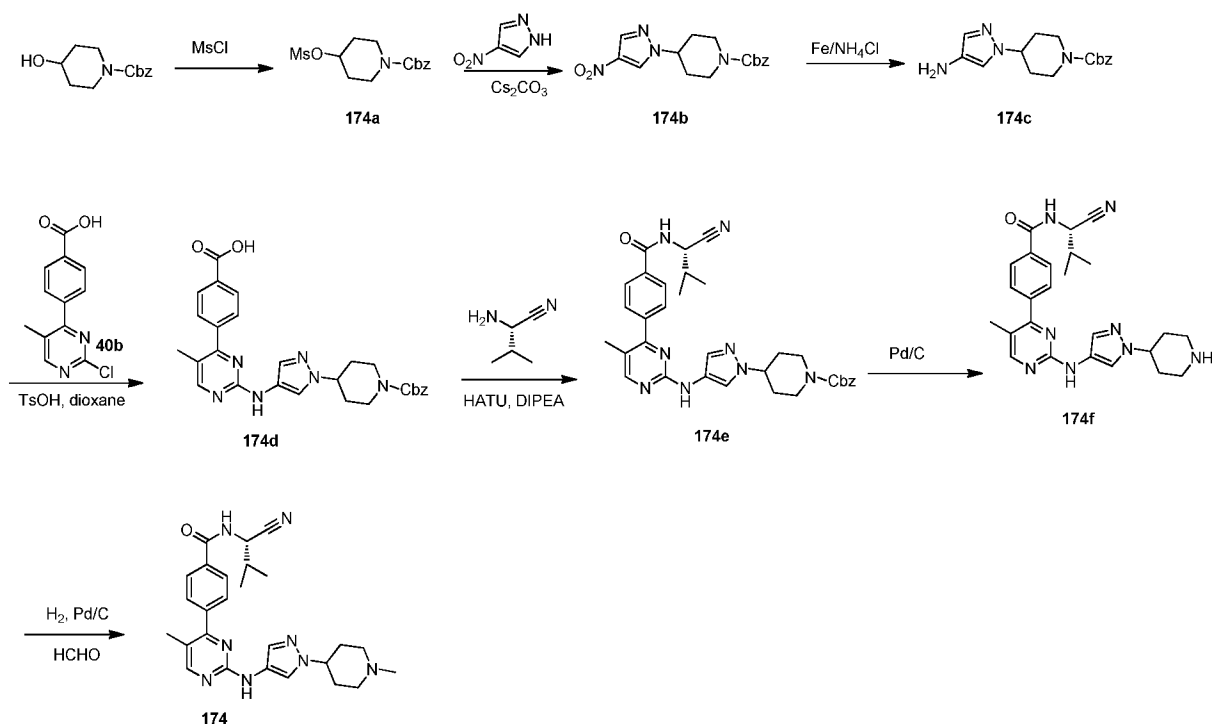


(S)-*N*-(1-цианоэтил)-4-(5-метил-2-((1-(2,2,6,6-тетраметилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (173)

[00652] Соединение **113e** (70 мг, 0,16 ммоль), (S)-2-аминопропаннитрил-4-метилбензолсульфонат (43 мг, 0,18 ммоль), HATU (91 мг, 0,24 ммоль) и DIEA (62 мг, 0,48

ммоль) смешивали в ДМФА (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь разбавляли EtOAc (30 мл) и промывали водой (10 мл*3). Отделенный органический слой концентрировали досуха и остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (Способ А) с получением указанного в заголовке продукта (9,3 мг, 12% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,30$ мин, m/z $(M+H)^+ = 488,3$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,41 (s, 1H), 9,26 (d, $J = 6,4$ Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 6,4$ Гц, 2H), 7,56 (s, 1H), 5,04 - 5,01 (m, 1H), 4,70 (s, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,94 (d, $J = 10,8$ Гц, 2H), 1,66 (t, $J = 11,6$ Гц, 2H), 1,57 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1,40 (s, 6H), 1,31 (s, 6H).

Пример 174:



Стадия 1. Бензил-4-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (174a)

[00653] Соединение **174a** (13,20 г) синтезировали с 99% выходом с помощью способа получения, аналогичного второй стадии Примера **147**, используя бензил-4-гидрокси-пиперидин-1-карбоксилат (10,0 г, 42,50 ммоль) и $MsCl$ (5,4 г, 47,16 ммоль) в

качестве исходных веществ. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,39-7,30 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 4,93 - 4,88 (m, 1H), 3,79 - 3,73 (m, 2H), 3,46 - 3,39 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 1,97 - 1,96 (m, 2H), 1,88 - 1,82 (m, 2H).

Стадия 2. Бензил-4-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (174b)

[00654] Соединение **174b** (7,11 г) синтезировали с 58% выходом с использованием способа получения, аналогичного третьей стадии Примера **147**, используя **174a** (13,5 г, 43,13 ммоль) и 4-нитро-1H-пиразол (4,14 г, 36,64 ммоль) в качестве исходных веществ. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,15 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,40 - 7,32 (m, 5H), 5,15 (s, 2H), 4,35 - 4,28 (m, 3H), 2,99 - 2,88 (m, 2H), 2,20 - 2,17 (m, 2H), 1,95 - 1,92 (m, 2H).

Стадия 3. Бензил-4-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (174c)

[00655] Соединение **174c** (6,4 г) синтезировали с выходом 98% с помощью способа получения, аналогичного второй стадии Примера **89**, используя **174b** (7,11 г, 21,55 ммоль) в качестве исходного вещества. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,20$ мин, m/z $(\text{M}+\text{H})^+ = 301,2$.

Стадия 4. 4-(2-((1-((бензилокси)карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензойная кислота (174d)

[00656] Соединение **174d** (2,2 г) синтезировали с выходом 71,4% с помощью способов получения, аналогичных шестой стадии Примера **64**, используя **174c** (2,35 г, 7,83 ммоль) и **40b** (1,5 г, 6,02 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,23$ мин, m/z $(\text{M}-\text{H})^- = 511,1$.

Стадия 5. (S)-бензил-4-(4-((4-(4-((1-циано-2-метилпропил)карбамоил)фенил)-5-метилпиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (174e)

[00657] Соединение **174e** (100 мг) синтезировали с выходом 86% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **174d** (100 мг, 0,20 ммоль) и (S)-2-аминопропаннитрил-4-метилбензолсульфонат (106 мг, 0,39 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,64$ мин, m/z $(\text{M}+\text{H})^+ = 593,2$.

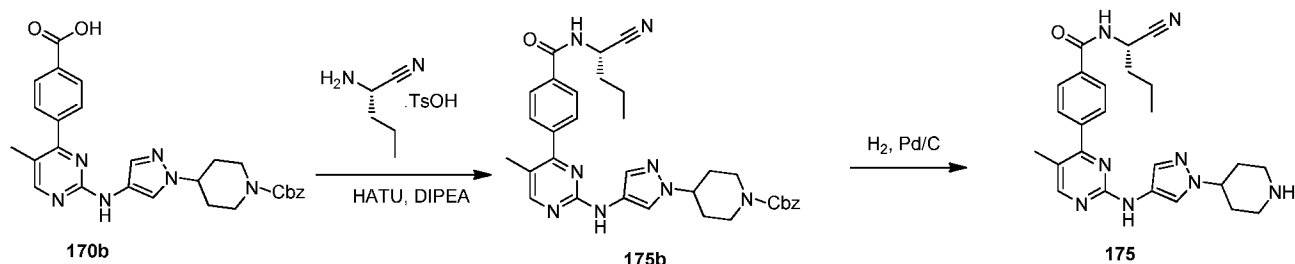
Стадия 6. (S)-N-(1-циано-2-метилпропил)-4-(5-метил-2-((1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (174f)

[00658] Соединение **174f** (50 мг) синтезировали с выходом 68% с использованием способа получения, аналогичного конечной стадии Примера **170**, используя **174e** (100 мг, 0,17 ммоль) в качестве исходного вещества. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,13$ мин, m/z (M+H)⁺ = 459,3. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,31 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,75 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,48 (s, 1H), 6,93 (шир. s, 2H), 5,09 - 5,05 (m, 1H), 4,22 - 4,18 (s, 1H), 3,24 (d, $J = 12,4$ Гц, 2H), 2,78 (t, $J = 12,0$ Гц, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,24 - 2,19 (m, 1H), 2,15 (d, $J = 12,8$ Гц, 2H), 1,92 - 1,88 (m, 2H), 1,19 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1,06 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Стадия 7. (S)-N-(1-циано-2-метилпропил)-4-(5-метил-2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (174)

[00659] Соединение **174f** (50 мг, 0,11 ммоль), 37% водн. раствор формальдегида (1 капля) и Pd/C (50 мг, 10% палладий на угле, смоченный водой, 55%) суспендировали в MeOH (3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов при 40 °С в атмосфере H₂ (50 фунтов на квадратный дюйм). После охлаждения до КТ смесь фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Способ А) с получением указанного в заголовке соединения (7,8 мг, выход 15%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,07$ мин, m/z (M+H)⁺ = 473,3; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,30 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,75 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,47 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,07 - 5,04 (m, 1H), 4,15 - 4,10 (m, 1H), 3,02 (d, $J = 11,6$ Гц, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,23 - 2,09 (m, 4H), 2,06 - 2,03 (m, 2H), 1,20 (d, $J = 6,4$ Гц, 3H), 1,16 (d, $J = 6,4$ Гц, 3H).

Пример 175:



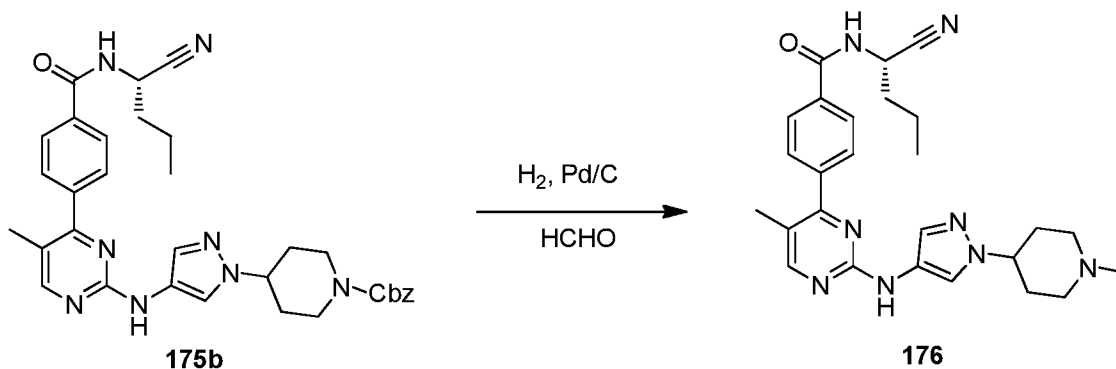
Стадия 1. (S)-бензил-4-(4-((4-(4-((1-цианобутил)карбамоил)фенил)-5-метилпиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (175b)

[00660] Соединение **175b** (173 мг) синтезировали с 100% выходом с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **170b** (150 мг, 0,29 ммоль) и (S)-2-аминопропаннитрил-4-метилбензолсульфонат (95 мг, 0,35 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,67$ мин, $m/z (M+H)^+ = 593,3$.

Стадия 2. (S)-N-(1-цианобутил)-4-(5-метил-2-((1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (175)

[00661] Соединение **175** (3 мг) синтезировали с 2% выходом с использованием способа получения, аналогичного второй стадии Примера **4**, используя **175b** (170 мг, 0,29 ммоль) в качестве исходного вещества. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 2,98$ мин, $m/z (M+H)^+ = 459,2$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,22 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,69 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,50 (s, 1H), 4,93 (t, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,18 - 4,11 (m, 1H), 3,12 (d, $J = 12,8$ Гц, 2H), 2,74 - 2,66 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,02 - 2,00 (m, 2H), 1,90 - 1,81 (m, 4H), 1,50 - 1,45 (m, 2H), 0,93 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Пример 176:

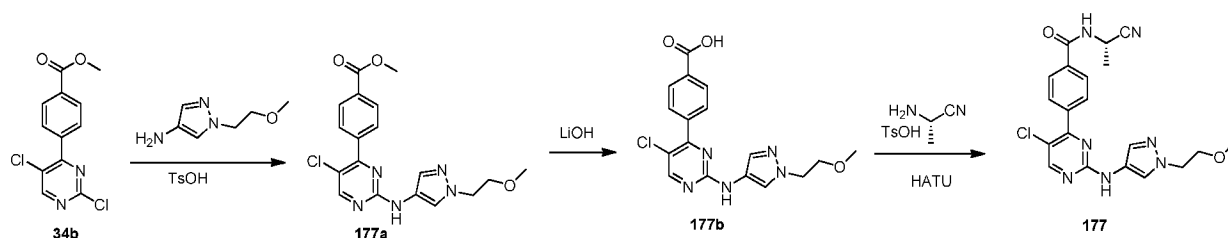


(S)-N-(1-цианобутил)-4-(5-метил-2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (176)

[00662] Соединение **176** (10 мг) синтезировали с выходом 8% с использованием способа получения, аналогичного конечной стадии Примера **174**, с использованием **175b** (170 мг,

0,29 ммоль) и 37% водного раствора формальдегида (1 капля) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,17$ мин, $m/z (M+H)^+ = 473,3$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,37 (s, 1H), 9,24 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,54 (s, 1H), 4,99 - 4,94 (m, 1H), 4,05 - 4,11 (m, 1H), 2,62 (d, $J = 11,2$ Гц, 2H), 2,32 (s, 6H), 2,05 - 2,00 (m, 2H), 1,92 - 1,86 (m, 6H), 1,49 - 1,44 (m, 2H), 0,94 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Пример 177:



Стадия 1. Метил-4-(5-хлор-2-((1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензоат (177a)

[00663] Соединение **177a** (305 мг) синтезировали с выходом 42% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **69**, используя **34b** (534 мг, 1,89 ммоль) и 1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-амин (400 мг, 2,84 ммоль) в качестве исходных веществ. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,85 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 8,03 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 4,20 (t, $J = 4,8$ Гц, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,64 (t, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,21 (s, 3H).

Стадия 2. 4-(5-хлор-2-((1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензойная кислота (177b)

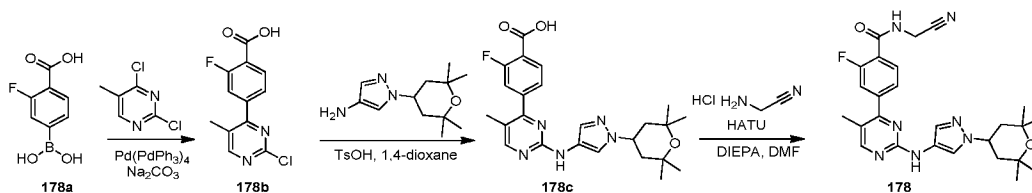
[00664] Соединение **177b** (149 мг) синтезировали с 100% выходом с использованием способа получения, аналогичного третьей стадии Примера **3**, используя **177a** (154 мг, 0,30 ммоль) в качестве исходного материала. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,42$ мин, $m/z (M+H)^+ = 373,9$;

Стадия 3. (S)-4-(5-хлор-2-((1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-

ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид (177)

[00665] Соединение **177** (4 мг) синтезировали с 2% выходом с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, с использованием **177b** (160 мг, 0,43 ммоль) и (S)-2-аминопропаннитрил-4-метилбензолсульфоната (208 мг, 0,86 ммоль) в качестве исходных материалов. ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 3,36$ мин, $m/z (M+H)^+ = 426,1$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,37 (s, 1H), 7,91 - 7,86 (m, 5H), 7,51 (s, 1H), 5,00 - 4,96 (m, 1H), 4,14 (t, $J = 4,8$ Гц, 2H), 3,61 (t, $J = 4,8$ Гц, 2H), 3,21 (s, 3H), 1,56 (d, $J = 3,6$ Гц, 3H).

Пример 178:



Стадия 1. 4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-2-фторбензойная кислота (178b)

[00666] Соединение **178 b** (1,2 г) синтезировали с 83% выходом с использованием способов получения, аналогичных Примеру **35**, с использованием 4-бор-2-фторбензойной кислоты (1,0 г, 5,43 ммоль) и 2,4-дихлор-5-метилпиримидина (1,3 г, 8,07 ммоль) в качестве исходных веществ. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,76 (s, 1H), 7,91 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,58 - 7,54 (m, 2H), 2,35 (s, 3H).

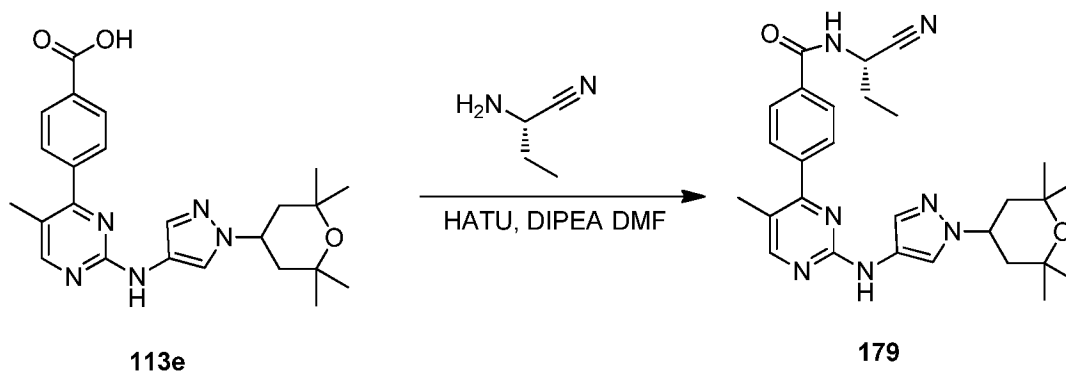
Стадия 2. 2-фтор-4-(5-метил-2-((1-(2,2,6,6-тетраметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензойная кислота (178с)

[00667] Соединение **178с** (900 мг) синтезировали с 58% выходом с использованием способов получения, аналогичных Примеру **69**, с использованием **178b** (1,2 г, 4,51 ммоль) и 1-(2,2,6,6-тетраметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-амина (76 мг, 3,40 ммоль) в качестве исходных веществ. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,45 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,00 - 7,97 (m, 2H), 7,63 - 7,61 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 4,70 - 4,67 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,95 - 1,92 (m, 2H), 1,68 - 1,62 (m, 2H), 1,31 (s, 6H), 1,17 (s, 6H).

Стадия 3. *N*-(цианометил)-2-фтор-4-(5-метил-2-((1-(2,2,6,6-тетраметилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (178)

[00668] Соединение **178** (269,1 мг) синтезировали с выходом 55% с использованием способов получения, аналогичных Примеру **1**, с использованием **178с** (450 мг, 0,99 ммоль) и 2-аминоацетонитрила гидрохлорида (117 мг, 1,26 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,75$ мин, $m/z (M+H)^+ = 492,3$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,44 (s, 1H), 9,10 (t, $J = 2,8$ Гц, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,82 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,67 - 7,62 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 4,73 - 4,65 (m, 1H), 4,35 (d, $J = 5,2$ Гц, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,95 - 1,91 (m, 2H), 1,69 - 1,63 (m, 2H), 1,30 (s, 6H), 1,17 (s, 6H).

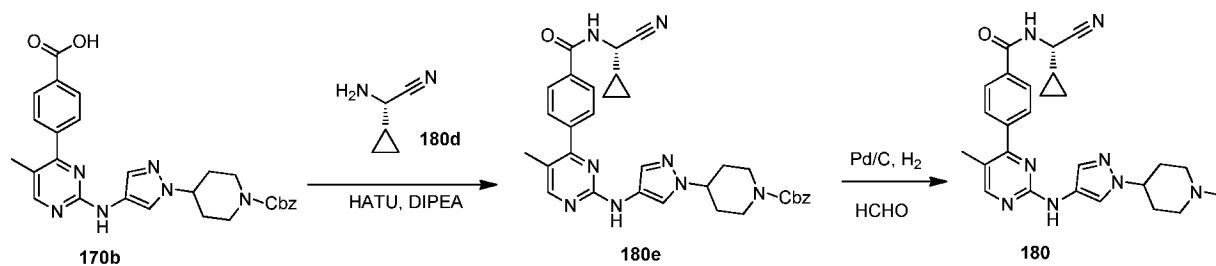
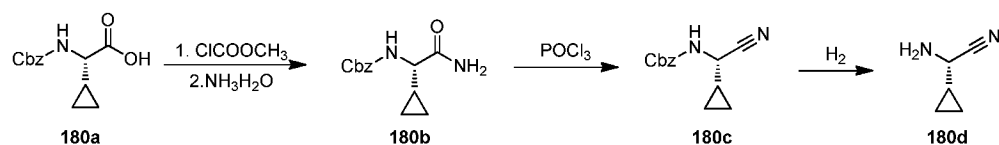
Пример 179:



(*S*)-*N*-(1-цианопропил)-4-(5-метил-2-((1-(2,2,6,6-тетраметилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (179)

[00669] Соединение **179** (8,9 мг) синтезировали с выходом 11% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **113е** (70 мг, 0,16 ммоль) и (*S*)-2-аминобутаннитрил (20 мг, 0,24 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 8,86$ мин, $m/z (M+H)^+ = 502,3$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,43 (s, 1H), 9,24 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 6,8$ Гц, 2H), 7,55 (s, 1H), 4,94 - 4,88 (m, 1H), 4,73 - 4,67 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,95 - 1,89 (m, 4H), 1,65 (t, $J = 12,4$ Гц, 2H), 1,30 (s, 6H), 1,17 (s, 6H), 1,02 (t, $J = 7,6$ Гц, 3H).

Пример 180:



Стадия 1. Бензил-(*S*)-(2-амино-1-циклопропил-2-оксоэтил)карбамат (**180b**)

[00670] Соединение **180b** (1,16 г) синтезировали с 83% выходом с использованием способа получения, аналогичного первой стадии Примера **187**, с (*S*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-2-циклопропилауксусной кислотой **180a** (1,4 г, 5,62 ммоль) в качестве исходного вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,39 - 7,30 (m, 7H), 6,98 (s, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,39 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 1,02 - 0,99 (m, 1H), 0,47 - 0,39 (m, 3H), 0,22 - 0,27 (m, 1H).

Стадия 2. Бензил-(*S*)-(циано(циклопропил)метил)карбамат (**180c**)

[00671] Соединение **180c** (0,78 г) синтезировали с выходом 72% с помощью способа получения, аналогичного второй стадии Примера **187**, с **180b** (1,16 г, 4,68 ммоль) в качестве исходного вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,39 - 7,32 (m, 5H), 5,20 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,44 (шир. s, 1H), 1,28 - 1,22 (m, 1H), 0,72 - 0,67 (m, 2H), 0,57 - 0,52 (m, 2H).

Стадия 3. (*S*)-2-амино-2-циклопропилацетонитрил (**180d**)

[00672] Соединение **180d** (0,30 г) синтезировали с выходом 91% с использованием способа получения, аналогичного третьей стадии Примера **187**, с **180c** (0,78 г, 3,39 ммоль) в качестве исходного вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,56 - 3,54 (m, 1H), 1,23 - 1,21 (m, 1H), 0,68 - 0,66 (m, 2H), 0,49 - 0,48 (m, 2H).

Стадия 4. Бензил-(*S*)-4-(4-((4-(4-((циано(циклопропил)метил)карбамоил)фенил)-5-

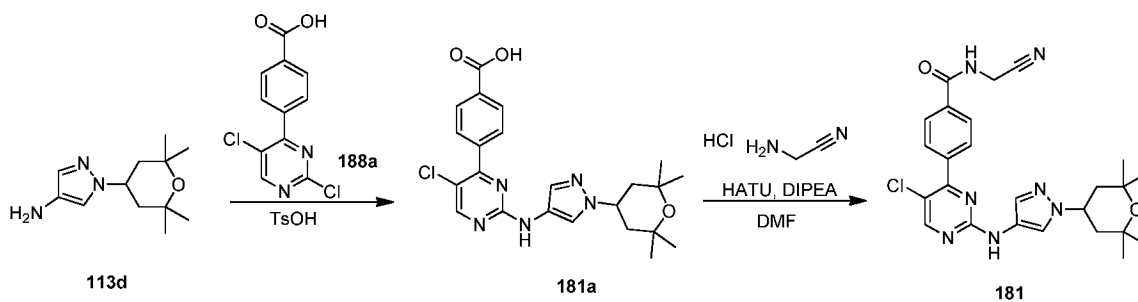
метилпиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (180e)

[00673] Соединение **180e** (170 мг) синтезировали с 100% выходом с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **191b** (150 мг, 0,29 ммоль) и (S)-2-амино-2-циклопропилацетонитрил (43 мг, 0,44 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,37$ мин, $m/z (M+H)^+ = 591,4$.

Стадия 5. (S)-N-(циано(циклопропил)метил)-4-(5-метил-2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (180)

[00674] Соединение **180** (11,9 мг) синтезировали с выходом 8% с использованием способа получения, аналогичного конечной стадии Примера **176**, с **180e** (170 мг, 0,29 ммоль) и формальдегидом (44 мг, 1,45 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,07$ мин, $m/z (M+H)^+ = 471,2$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,47 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,55 (s, 1H), 4,52 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 4,08 - 4,00 (m, 1H), 2,83 (d, J = 11,2 Гц, 2H), 2,19 (d, J = 3,2 Гц, 6H), 2,07 - 1,99 (m, 2H), 1,92 - 1,84 (m, 4H), 1,53 - 1,49 (m, 1H), 0,70 - 0,60 (m, 3H), 0,46 - 0,43 (m, 1H).

Пример 181:



Стадия 1. 4-(5-хлор-2-((1-(2,2,6,6-тетраметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензойная кислота (181a)

[00675] Смесь **113d** (300 мг, 1,3 ммоль), 4-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)бензойной кислоты (349 мг, 1,3 ммоль) и TsOH (22 мг, 0,13 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) перемешивали при 120 °С в течение ночи. Смесь охлаждали до КТ и концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенной хроматографии (5-95% ACN в воде) с

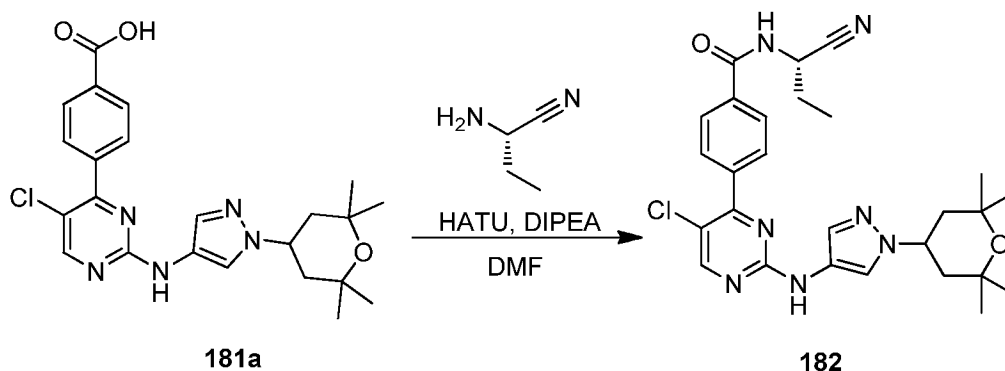
получением указанного в заголовке продукта (200 мг, 34% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,16$ мин, $m/z (M+H)^+ = 456,1$.

Стадия 2. 4-(5-хлор-2-((1-(2,2,6,6-тетраметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(цианометил)бензамид (181)

[00676] Соединение **181** (10 мг) синтезировали с выходом 16% с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **181 а** (60 мг, 0,13 ммоль) и 2-аминоацетонитрила гидрохлорид (36 мг, 0,39 ммоль) в качестве исходных веществ.

ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 8,80$ мин, $m/z (M+H)^+ = 494,2$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,46 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,90 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,56 - 6,54 (s, 1H), 4,66 - 4,59 (m, 1H), 4,44 (d, $J = 5,6$ Гц, 2H), 2,08 (dd, $J = 2,8$ Гц, 12,4 Гц, 2H), 1,78 (t, $J = 12,4$ Гц, 2H), 1,37 (s, 6H), 1,29 (s, 6H).

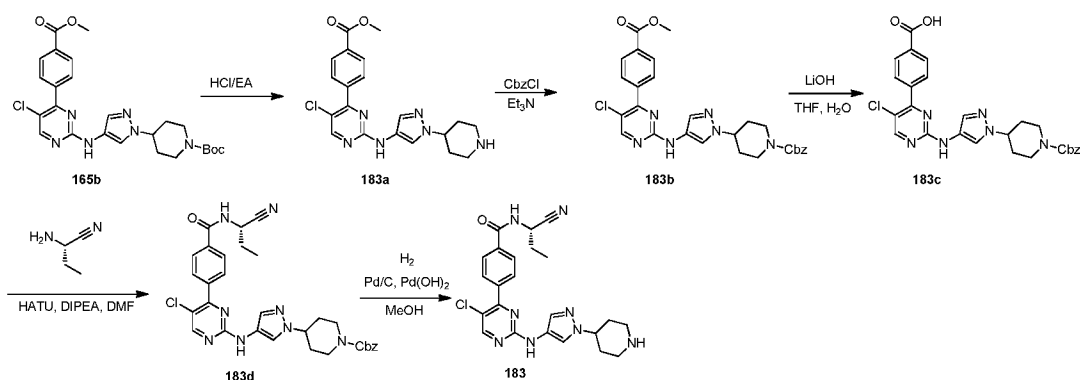
Пример 182:



(S)-4-(5-хлор-2-((1-(2,2,6,6-тетраметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианопропил)бензамид (182)

[00677] Соединение **182** (30 мг) синтезировали с 38% выходом с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **181а** (70 мг, 0,15 ммоль) и (S)-2-аминобутаннитрил (18 мг, 0,22 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 4,06$ мин, $m/z (M+H)^+ = 522,3$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 9,86 (s, 1H), 9,26 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,87 (s, 3H), 7,57 (s, 1H), 4,94 - 4,88 (m, 1H), 4,75 - 4,67 (m, 1H), 1,98 - 1,86 (m, 4H), 1,73 - 1,61 (m, 2H), 1,30 (s, 6H), 1,17 (s, 6H), 1,02 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Пример 183:



Стадия 1. Метил-4-(5-хлор-2-((1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензоат (183a)

[00678] Соединение **165b** (300 мг, 0,58 ммоль) растворяли в смеси HCl(r) в EtOAc (4 мл, 1N) и EtOAc (2 мл) перемешивали при 30 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке продукта (241 мг, 100% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,73$ мин, $m/z (M+H)^+ = 413,1$.

Стадия 2. Бензил-4-(4-((5-хлор-4-(4-(метоксикарбонил)фенил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (183b)

[00679] К смеси **183a** (241 мг, 0,58 ммоль) и DIPEA (150 мг, 1,16 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли CbzCl (129 мг, 0,75 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 4 часов. Затем реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали ДХМ (10 мл*2). Отделенные органические слои концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (PE: EtOAc = 3: 1) с получением указанного в заголовке продукта (320 мг, 100% выход) в виде желтого масла. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,73$ мин, $m/z (M+H)^+ = 547,1$.

Стадия 3. 4-(2-((1-((бензилокси)карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-хлорпиримидин-4-ил)бензойная кислота (183c)

[00680] Соединение **183c** (300 мг) синтезировали с выходом 97% с использованием

способа получения, аналогичного третьей стадии Примера 3, с использованием **183b** (320 мг, 0,58 ммоль) и LiOH·H₂O (98 мг, 2,34 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): t_R = 1,32 мин, м/з (M+H)⁺ = 533,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,88 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,09 (d, J = 10,8 Гц, 2H), 7,94 - 7,83 (m, 3H), 7,59 (s, 1H), 7,41 - 7,33 (m, 5H), 5,12 (s, 2H), 4,41 - 4,34 (m, 1H), 4,14 - 4,04 (m, 2H), 3,11 - 2,94 (m, 2H), 2,03 - 2,00 (m, 2H), 1,87 - 1,75 (m, 2H).

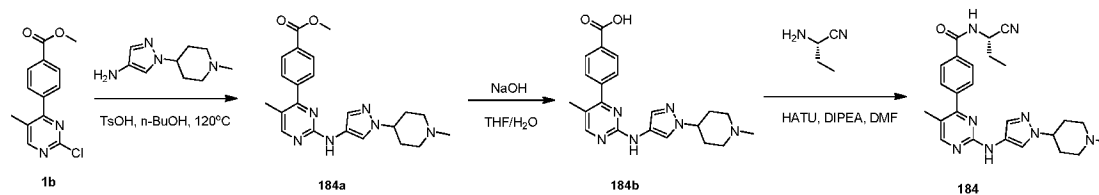
Стадия 4. (S)-бензил-4-(4-((5-хлор-4-(4-((1-цианопропил)карбамоил)фенил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (183d)

[00681] Соединение **183d** (100 мг) синтезировали с выходом 59% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, используя **183c** (150 мг, 0,28 ммоль) и (S)-2-аминобутаннитрил (47 мг, 0,56 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): t_R = 1,70 мин, м/з (M+H)⁺ = 599,2.

Стадия 5. (S)-4-(5-хлор-2-((1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианопропил)бензамид (183)

[00682] Соединение **183d** (100 мг, 0,17 ммоль), Pd/C (30 мг, 10% палладий на угле, смоченный водой, 55%) и Pd(OH)₂ (30 мг, 20 мас. %) растворяли в MeOH (4 мл). Вышеуказанную реакционную смесь перемешивали при 40 °С в течение 4 часов в атмосфере H₂ (50 фунтов на квадратный дюйм). Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Способ А) с получением указанного в заголовке продукта (35 мг, 44% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (Способ 1): t_R = 3,28 мин, м/з (M+H)⁺ = 465,3. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,42 (s, 1H), 7,97 - 7,88 (m, 5H), 7,52 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,74 (шир. s, 1H), 5,12 - 5,07 (m, 1H), 4,22 - 4,15 (m, 1H), 3,23 (d, J = 12 Гц, 2H), 2,76 (t, J = 12 Гц, 2H), 2,15 - 2,13 (m, 2H), 2,03 - 1,96 (m, 2H), 1,93 - 1,82 (m, 2H), 1,19 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

Пример 184:



Стадия 1. Метил-4-(5-метил-2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензоат (184а)

[00683] Соединение **1b** (1,0 г, 3,81 ммоль), 1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1*H*-пиразол-4-амин (824 мг, 4,58 ммоль) и TsOH (66 мг, 0,38 ммоль) растворяли в *n*-BuOH (10 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при 120 °С в течение ночи. Смесь концентрировали досуха с получением остатка, который дополнительно очищали с помощью FCC (элюент: ДХМ: MeOH от 100:1 до 10:1) с получением неочищенного требуемого продукта (700 мг, выход 45%) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,46$ мин, $m/z (M+H)^+ = 407,2$.

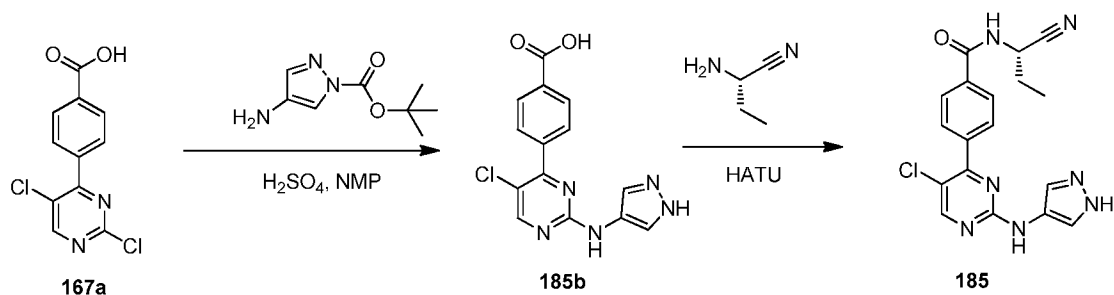
Стадия 2. 4-(5-метил-2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензойная кислота (184b)

[00684] Соединение **184 b** (253 мг) синтезировали с выходом 40% с помощью способа получения, аналогичного третьей стадии Примера 1, используя **184a** (650 мг, 1,60 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 0,97$ мин, $m/z (M+H)^+ = 393,2$.

Стадия 3. (S)-*N*-(1-цианопропил)-4-(5-метил-2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (184)

[00685] Соединение **184** (141,5 мг) синтезировали с выходом 48% с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, используя **184b** (253 мг, 0,645 ммоль) и (S)-2-аминобутаннитрил (82 мг, 0,968 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 2,95$ мин, $m/z (M+H)^+ = 459,3$. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,37 (s, 1H), 9,23 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,54 (s, 1H), 4,94 - 4,88 (m, 1H), 4,07 - 4,00 (m, 1H), 2,83 (d, $J = 11,6$ Гц, 2H), 2,19 (s, 6H), 2,05 - 1,99 (m, 2H), 1,97 - 1,87 (m, 6H), 1,03 (t, $J = 7,6$ Гц, 3H).

Пример 185:



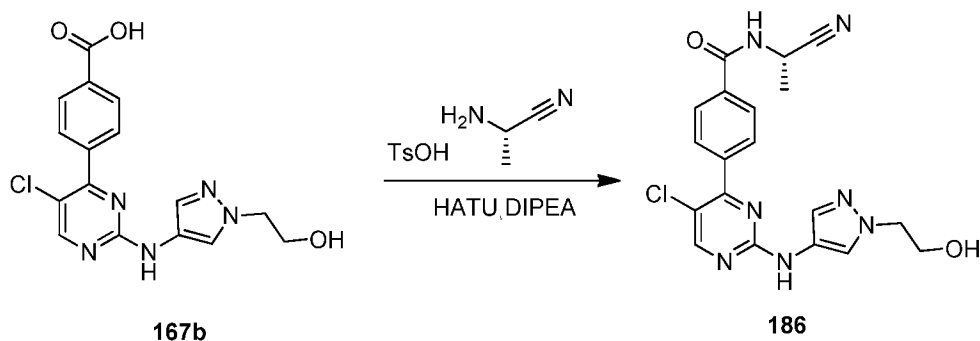
Стадия 1. 4-(2-((1H-пиразол-4-ил)амино)-5-хлорпиримидин-4-ил)бензойная кислота (185b)

[00686] Соединение **185b** (3,6 г, неочищенное) синтезировали с 100% выходом с использованием способа получения, аналогичного второй стадии Примера **167**, используя **167a** (500 мг, 1,86 ммоль) и трет-бутил-4-амино-1H-пиразол-1-карбоксилат (340 мг, 1,86 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 0,94$ мин, m/z (M-H)⁺ = 314,1.

Стадия 2. (S)-4-(2-((1H-пиразол-4-ил)амино)-5-хлорпиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил) бензамид (185)

[00687] Соединение **185** (7,3 мг) синтезировали с выходом 7% с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **185 b** (80 мг, 0,25 ммоль) и (S)-2-аминобутаннитрил (43 мг, 0,50 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 10,05$ мин, m/z (M+H)⁺ = 382,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,51 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 9,27 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,93 - 7,87 (m, 3H), 7,60 (s, 1H), 44,91 (q, J = 7,6 Гц, 1H), 1,91 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 1,01 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

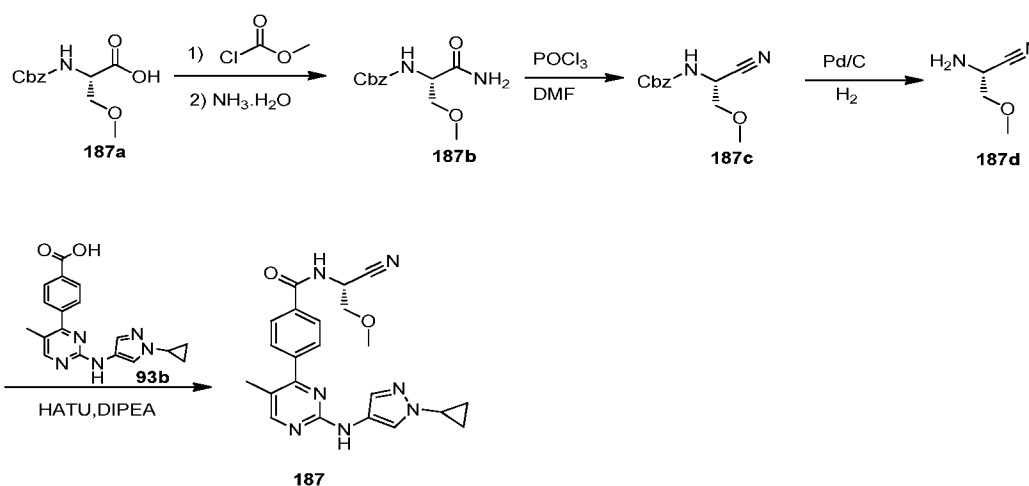
Пример 186:



(S)-4-(5-хлор-2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид (186)

[00688] Соединение **186** (16,4 мг) синтезировали с выходом 23% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **167b** (60 мг, 0,17 ммоль) и (S)-2-аминопропаннитрил-4-метилбензолсульфонат (63 мг, 0,26 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 3,46$ мин, $m/z (M+H)^+ = 412,2$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,84 (s, 1H), 9,29 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,93 - 7,89 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 5,04 - 5,00 (m, 1H), 4,86 (t, $J = 5,2$ Гц, 1H), 4,08 (t, $J = 5,6$ Гц, 2H), 3,71 - 3,67 (m, 2H), 1,57 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Пример 187:



Стадия 1. (S)-бензил-(1-амино-3-метокси-1-оксопропан-2-ил)карбамат (187b)

[00689] Соединение **187a** (400 мг, 1,58 ммоль) и N-метилморфолин (6,40 г, 63,2 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл) с последующим добавлением по каплям метилхлороформата (558 мкг, 5,53 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Образованное твердое вещество отфильтровывали и фильтрат охлаждали до -20 °С. Затем к фильтрату добавляли гидроксид аммония (28% NH_3 в H_2O) при -20 °С. После перемешивания в течение 2 часов при этой температуре реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который растирали с 5 мл $EtOAc$ и перемешивали

в течение 20 минут. Твердое вещество фильтровали и сушили с получением указанного в заголовке соединения (208 мг, выход 52%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,40 - 7,29 (m, 7H), 7,12 (s, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,18 - 4,13 (m, 1H), 3,51 - 3,43 (m, 2H), 3,21 (s, 3H).

Стадия 2. (*R*)-бензил-(1-циано-2-метоксиэтил)карбамат (187с)

[00690] В раствор соединения **187b** (200 мг, 0,790 ммоль) в ДМФА (4 мл) по каплям добавляли POCl₃ (1 мл) при 0 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь перемешивали в течение двух часов и затем гасили теплой водой (100 мл). Реакционный раствор экстрагировали EtOAc (50 мл*2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл*4), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха с получением требуемого соединения (165 мг, выход 89%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,27 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 5H), 5,08 (s, 2H), 4,81 - 4,76 (m, 1H), 3,57 (d, *J* = 6,8 Гц, 2H), 3,31 (s, 3H).

Стадия 3. (*R*)-2-амино-3-метоксипропаннитрил (187d)

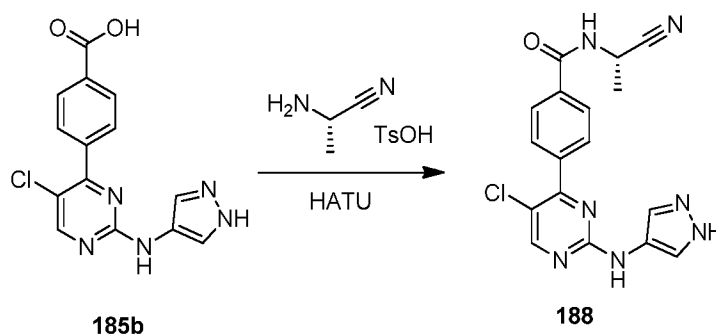
[00691] Соединение **187с** (165 мг, 0,700 ммоль), Pd/C (25 мг, 10% палладий на угле, смоченный водой, 55%) и Pd(OH)₂ (25 мг, 20 мас. %, смоченный водой, примерно 50%) суспендировали в EtOAc (4 мл). Полученную смесь перемешивали при 40 °С в течение 7 часов под H₂ (50 фунтов на квадратный дюйм) и затем охлаждали до КТ. Реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали досуха с получением требуемого соединения (65 мг, выход 93%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 3,89 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 3,45 - 3,38 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,30 (s, 2H).

Стадия 4. (*R*)-*N*-(1-циано-2-метоксиэтил)-4-(2-((1-циклопропил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид (187)

[00692] Соединение **187** (2,3 мг) синтезировали с выходом 11% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **93b** (40 мг, 0,12 ммоль) и **187d** (14 мг, 0,14 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 1): *t*_R = 3,14 мин, *m/z* (M+H)⁺ = 418,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,33 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,57 (s, 1H), 5,29 (t, *J* = 6,0 Гц, 1H), 3,80 (d, *J* = 6,0

Гц, 2H), 3,61 - 3,57 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,07 - 1,01 (m, 4H).

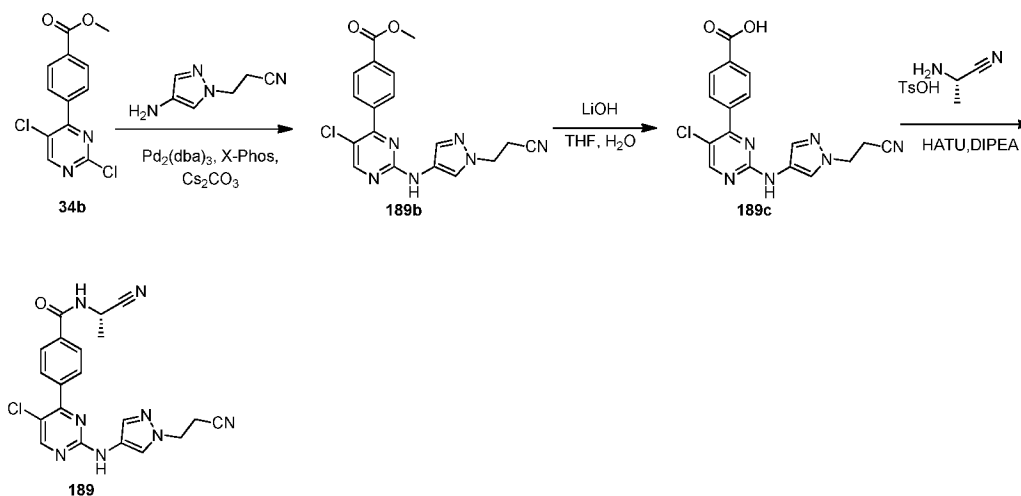
Пример 188:



Стадия 1. (S)-4-(2-((1H-пиразол-4-ил)амино)-5-хлорпиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид (188)

[00693] Соединение **188** (8,7 мг) синтезировали с выходом 11% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **185b** (65 мг, 0,21 ммоль) и (S)-2-аминопропаннитрил-4-метилбензолсульфонат (102 мг, 0,42 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 2,56$ мин, $m/z (M+H)^+ = 368,0$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,57 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 9,35 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,99 - 7,93 (m, 3H), 7,66 (s, 1H), 5,12 - 5,05 (m, 1H), 1,63 (d, $J = 7,6$ Гц, 3H).

Пример 189:



Стадия 1. Метил-4-(5-хлор-2-((1-(2-цианоэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензоат (189b)

[00694] Соединение **189b** (300 мг) синтезировали с выходом 44% с использованием способа получения, аналогичного второй стадии Примера **1**, используя 3-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)пропаннитрил (360 мг, 2,65 ммоль) и **3-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)пропаннитрил** (500 мг, 1,77 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,53$ мин, $m/z (M+H)^+ = 383,1$.

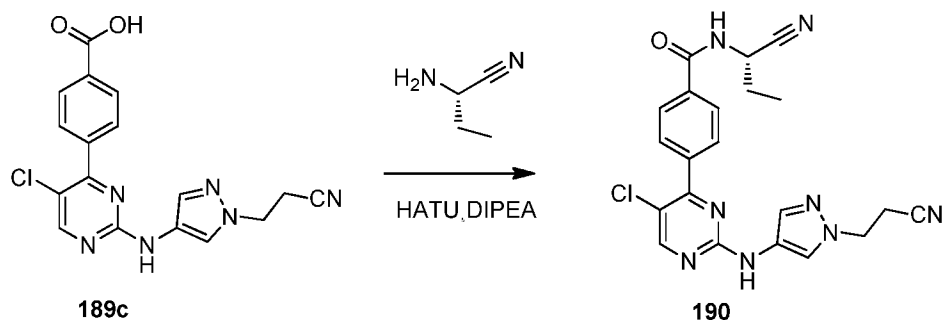
Стадия 2. 4-(5-хлор-2-((1-(2-цианоэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензойная кислота (189c)

[00695] Соединение **189c** (288 мг) синтезировали с 100% выходом с использованием способа получения, аналогичного третьей стадии Примера **3**, с **189b** (300 мг, 0,78 ммоль) в качестве исходного вещества. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,30$ мин, $m/z (M+H)^+ = 369,1$.

Стадия 3. (S)-4-(5-хлор-2-((1-(2-цианоэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид (189)

[00696] Соединение **189** (12,9 мг) синтезировали с выходом 14% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **189c** (80 мг, 0,22 ммоль) и (S)-2-аминопропаннитрил-4-метилбензолсульфонат (63 мг, 0,26 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 3,09$ мин, $m/z (M+H)^+ = 421,1$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,92 (s, 1H), 9,29 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,97 - 7,85 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 5,06 - 4,98 (m, 1H), 4,35 (t, $J = 6,4$ Гц, 2H), 3,02 (t, $J = 6,0$ Гц, 2H), 1,57 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H).

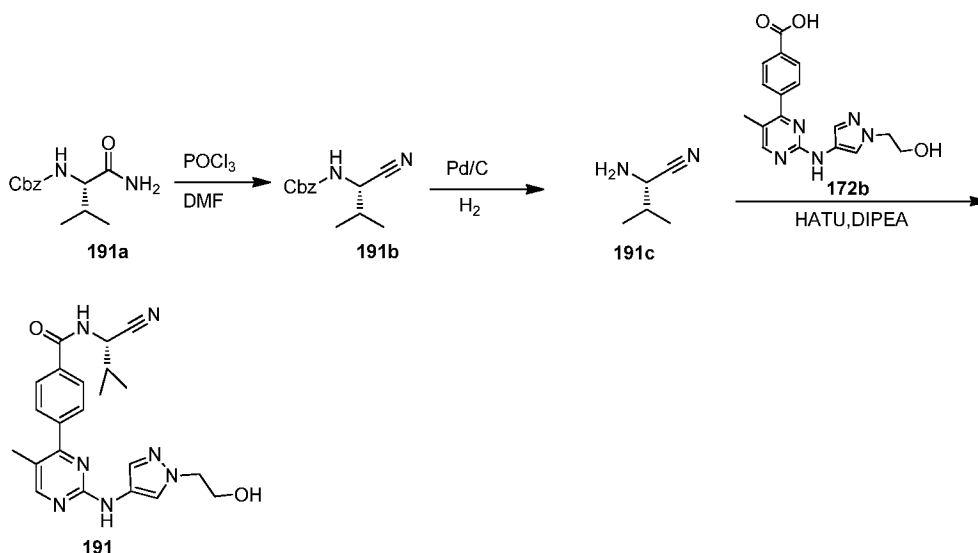
Пример 190:



(S)-4-(5-хлор-2-((1-(2-цианоэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианопропил)бензамид (190)

[00697] Соединение **190** (19,8 мг) синтезировали с выходом 21% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **189с** (80 мг, 0,22 ммоль) и (S)-2-аминобутаннитрил (22 мг, 0,26 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 8,73$ мин, $m/z (M+H)^+ = 435,2$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,92 (s, 1H), 9,27 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,97 - 7,86 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 4,91 (q, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,35 (t, $J = 6,4$ Гц, 2H), 3,02 (t, $J = 6,4$ Гц, 2H), 1,93 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 1,03 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Пример 191:



Стадия 1. (S)-бензил-(1-циано-2-метилпропил)карбамат (191b)

[00698] Соединение **191 b** (4,11 г) синтезировали с выходом 89% с помощью способа получения, аналогичного второй стадии Примера **187**, используя **191a** (5 г, 20 ммоль) в качестве исходного материала. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,20 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 5H), 5,09 (s, 2H), 4,39 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 2,02 - 1,94 (m, 1H), 1,00 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H), 0,94 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H).

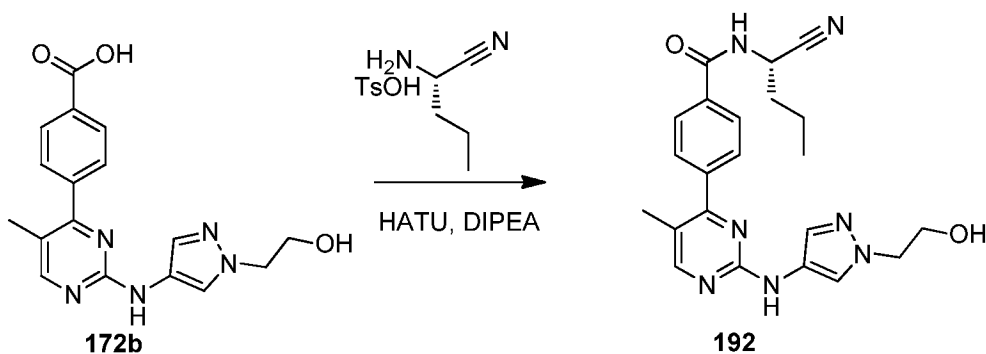
Стадия 2. (*S*)-2-амино-3-метилбутанитрил (**191c**)

[00699] Соединение **191 c** (700 мг) синтезировали с выходом 83% с использованием способа получения, аналогичного третьей стадии Примера **187**, используя **191b** (2 г, 8,6 ммоль) в качестве исходного вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 3,53 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 2,50 (s, 2H), 1,81 - 1,73 (m, 1H), 0,95 (d, *J* = 5,2 Гц, 3H), 0,94 (d, *J* = 5,2 Гц, 3H).

Стадия 3. (*S*)-*N*-(1-циано-2-метилпропил)-4-(2-((1-(2-гидроксиэтил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпириимидин-4-ил)бензамид (**191**)

[00700] Соединение **191** (50 мг) синтезировали с выходом 53% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **172b** (60 мг, 0,18 ммоль) и **191b** (73 мг, 0,27 ммоль) в качестве исходных веществ. Указанное в заголовке соединение очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (способ В). ЖХ-МС (Способ 1): *t*_R = 2,78 мин, *m/z* (M+H)⁺ = 420,2. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,40 (s, 1H), 9,28 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,52 (s, 1H), 4,82 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,07 (t, *J* = 5,6 Гц, 2H), 3,69 (t, *J* = 5,6 Гц, 2H), 2,22 - 2,17 (m, 4H), 1,11 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H), 1,01 (d, *J* = 6,4 Гц, 3H).

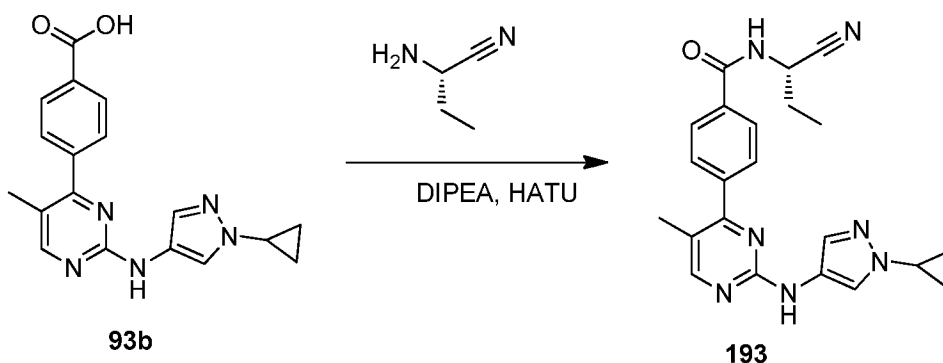
Пример 192:



(S)-N-(1-цианобутил)-4-(2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид (192)

[00701] Соединение **192** (18,2 мг) синтезировали с выходом 24,6% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **172b** (60 мг, 0,18 ммоль) и (S)-2-аминопентаненитрил-4-метилбензолсульфонат (57 мг, 0,21 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 7,34$ мин, $m/z (M+H)^+ = 420,2$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,39 (s, 1H), 9,24 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,52 (s, 1H), 4,97 (q, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,84 (t, $J = 5,2$ Гц, 1H), 4,07 (t, $J = 5,6$ Гц, 2H), 3,70 (q, $J = 5,6$ Гц, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,94 - 1,85 (m, 2H), 1,51 - 1,40 (m, 2H), 0,94 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).

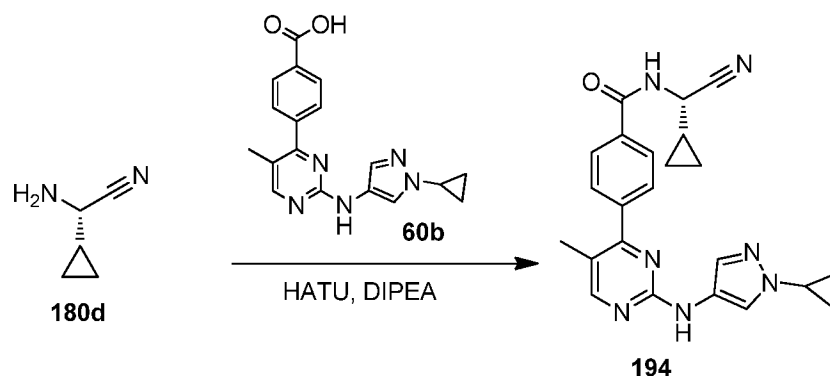
Пример 193:



(S)-N-(1-цианопропил)-4-(2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид (193)

[00702] Соединение **193** (14,0 мг) синтезировали с выходом 17% с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **93b** (70,0 мг, 0,21 ммоль) и (S)-2-аминобутаннитрил (35,0 мг, 0,42 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 2,70$ мин, $m/z (M+H)^+ = 402,2$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,33 (s, 1H), 8,00 (t, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,58 (s, 1H), 4,98 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 3,62 - 3,57 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,09 - 1,97 (m, 2H), 1,16 (t, $J = 7,6$ Гц, 3H), 1,06 - 0,99 (m, 4H).

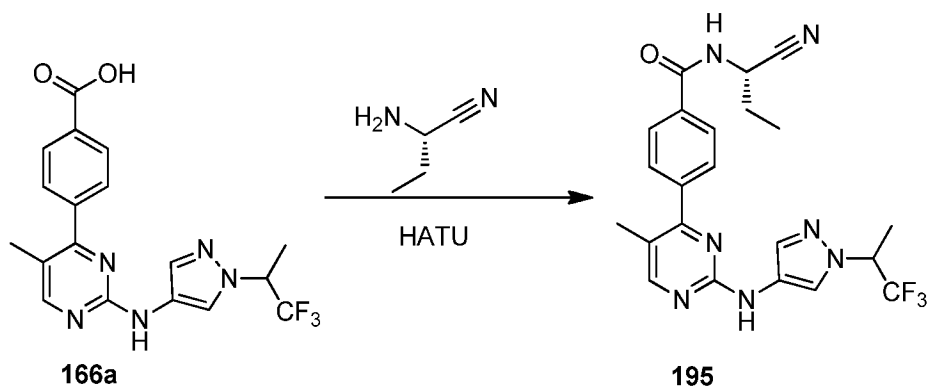
Пример 194:



(S)-N-(циано(циклопропил)метил)-4-(2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид (**194**)

[00703] Соединение **194** (5,6 мг) синтезировали с выходом 7,5% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, используя **180d** (26 мг, 0,27 ммоль) и **60b** (60 мг, 0,18 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,47$ мин, m/z (M+H)⁺ = 414,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,34 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,58 (s, 1H), 4,61 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 3,62 - 3,57 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,55 - 1,49 (m, 1H), 1,06 - 0,99 (m, 4H), 0,85 - 0,72 (m, 2H), 0,68 - 0,60 (m, 2H).

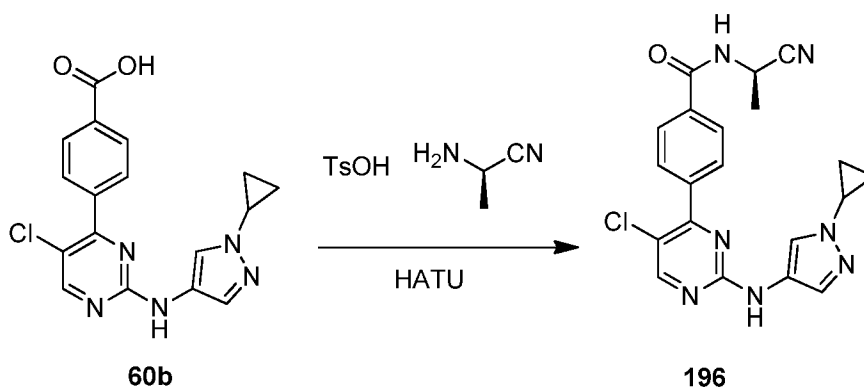
Пример 195:



***N*-((*S*)-1-цианопропил)-4-(5-метил-2-((1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (195)**

[00704] Соединение **195** (2,1 мг) синтезировали с выходом 4,5% с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **166a** (40 мг, 0,10 ммоль) и (*S*)-2-аминобутаннитрил (13 мг, 0,15 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,49$ мин, $m/z (M+H)^+ = 458,2$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,52 (s, 1H), 9,24 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,66 (s, 1H), 5,39 - 5,35 (m, 1H), 4,90 - 4,92 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,94 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 1,63 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1,03 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H).

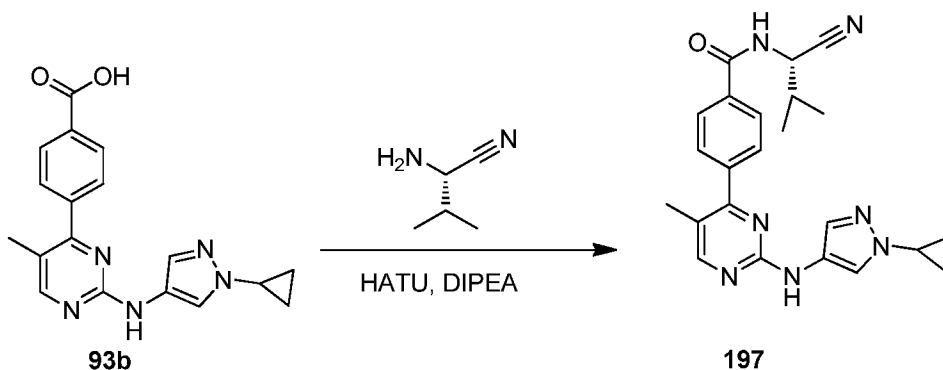
Пример 196:



(*R*)-4-(5-хлор-2-((1-циклопропил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-*N*-(1-цианоэтил)бензамид (196)

[00705] Соединение **196** (380 мг) синтезировали с выходом 58% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **60b** (588 мг, 1,63 ммоль) и (*R*)-2-аминопропаннитрил-4-метилбензолсульфонат (791 мг, 3,27 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 3,40$ мин, $m/z (M+H)^+ = 408,2$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,84 (s, 1H), 9,29 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,90 (s, 3H), 7,50 (s, 1H), 5,04 - 5,00 (m, 1H), 3,69 - 3,65 (m, 1H), 1,57 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 0,98 - 0,91 (m, 4H).

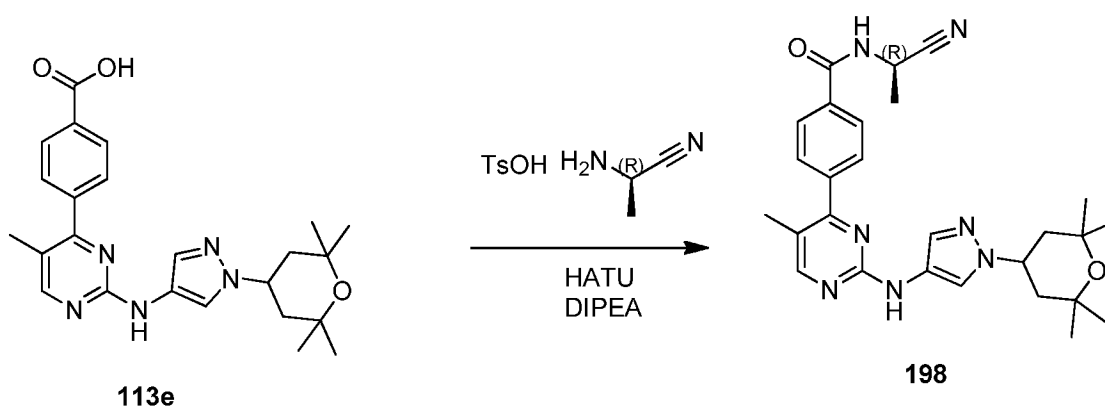
Пример 197:



(S)-N-(1-циано-2-метилпропил)-4-(2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпириимидин-4-ил)бензамид (197)

[00706] Соединение **197** (9 мг) синтезировали с выходом 15% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, с использованием **93b** (50 мг, 0,15 ммоль) и (S)-2-амино-3-метилбутанитрила (29 мг, 0,30 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,59$ мин, $m/z (M+H)^+ = 416,2$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,36 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,51 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,63 (d, $J = 11,6$ Гц, 1H), 5,13 - 5,08 (m, 1H), 3,61 - 3,57 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,25 - 2,22 (m, 1H), 1,25 - 1,20 (m, 6H), 1,16 - 1,15 (m, 2H), 1,07 - 1,03 (m, 2H).

Пример 198:

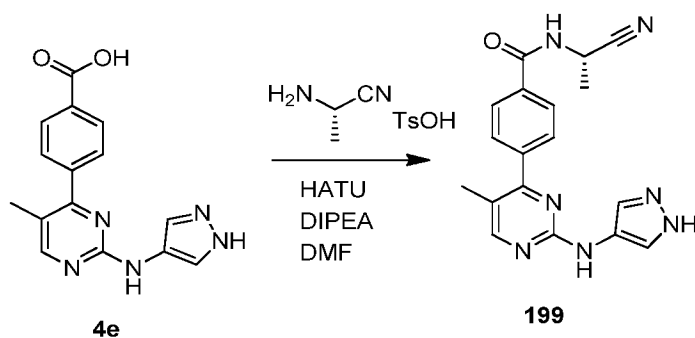


(R)-N-(1-цианоэтил)-4-(5-метил-2-((1-(2,2,6,6-тетрамилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пириимидин-4-ил)бензамид (198)

[00707] Соединение **198** (36 мг) синтезировали с выходом 32% с использованием

способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, используя **113e** (100 мг, 0,23 ммоль) и (*R*)-2-аминопропаннитрил-4-метилбензолсульфонат (72 мг, 0,29 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,33$ мин, $m/z (M+H)^+ = 488,3$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,41 (s, 1H), 9,25 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,55 (s, 1H), 5,04 - 4,99 (m, 1H), 4,73 - 4,66 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,93 (dd, $J = 3,6, 12,8$ Гц, 2H), 1,66 (t, $J = 12,4$ Гц, 2H), 1,56 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1,30 (s, 6H), 1,17 (s, 6H).

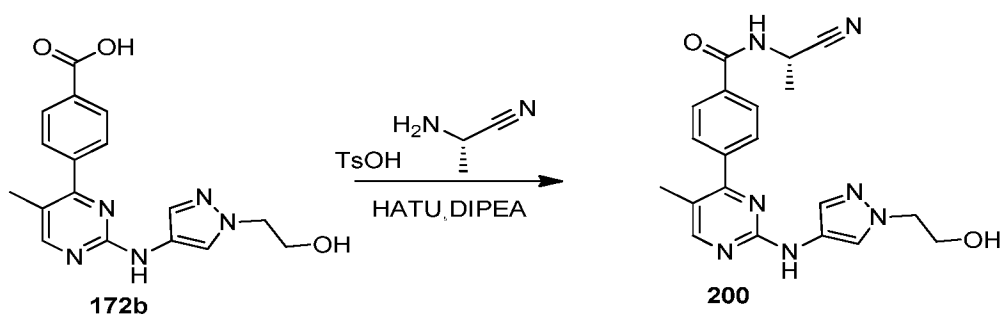
Пример 199:



(*S*)-4-(2-((1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиридин-4-ил)-*N*-(1-цианоэтил)бензамид (**199**)

[00708] Соединение **199** (10 мг) синтезировали с выходом 11% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, используя **4e** (80 мг, 0,27 ммоль) и (*S*)-2-аминопропаннитрил-4-метилбензолсульфонат (131 мг, 0,54 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 4,44$ мин, $m/z (M+H)^+ = 348,2$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,32 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 9,24 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,79 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,74 - 7,56 (m, 2H), 5,05 - 4,98 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,57 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H).

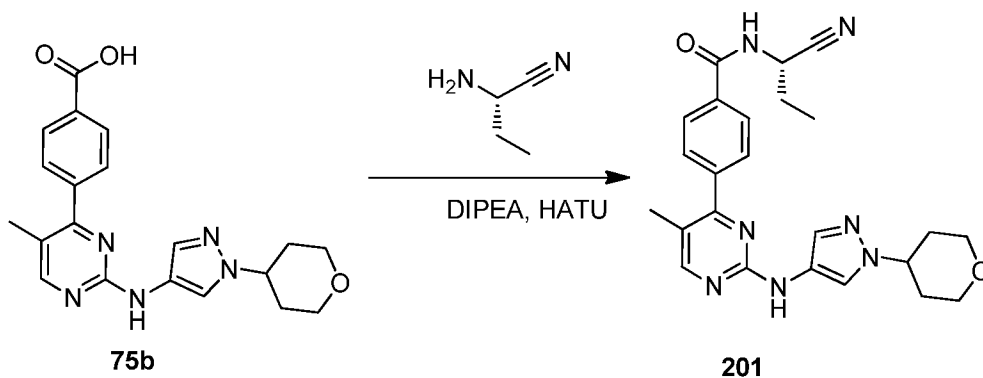
Пример 200:



(S)-N-(1-цианоэтил)-4-(2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид (200)

[00709] Соединение **200** (24,4 мг) синтезировали с выходом 42% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **172b** (50 мг, 0,15 ммоль) и (S)-2-аминопропаннитрил-4-метилбензолсульфонат (53 мг, 0,22 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,04$ мин, $m/z (M+H)^+ = 392,2$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,39 (s, 1H), 9,26 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,52 (s, 1H), 5,04 - 5,00 (m, 1H), 4,85 (t, $J = 5,6$ Гц, 1H), 4,07 (t, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,71 - 3,67 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,57 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Пример 201:

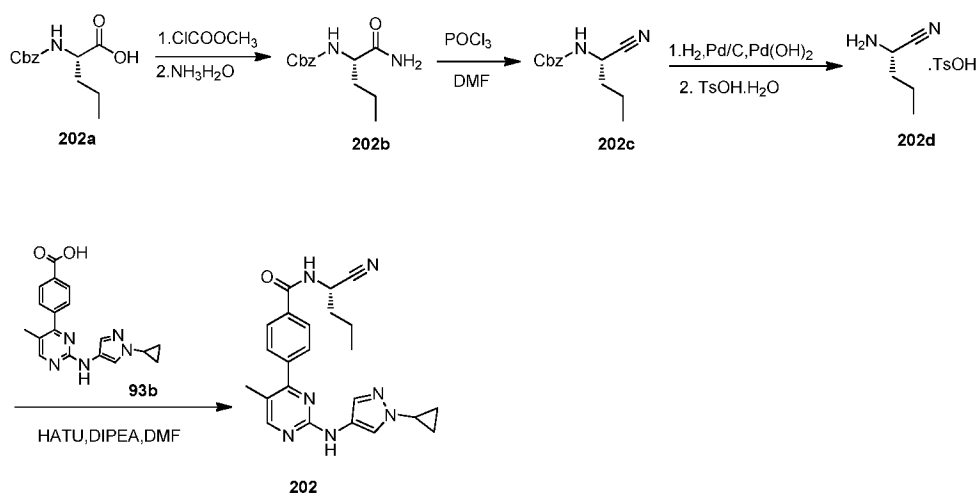


(S)-N-(1-цианоэтил)-4-(5-метил-2-((1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (201)

[00710] Соединение **201** (15,0 мг) синтезировали с выходом 18% с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **75b** (70,0 мг, 0,18 ммоль) и (S)-2-аминобутаннитрил (46,2 мг, 0,55 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС

(способ 1): $t_R = 2,50$ мин, $m/z (M+H)^+ = 446,2$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,40 (s, 1H), 9,25 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 7,2$ Гц, 2H), 7,57 (s, 1H), 4,93 - 4,91 (m, 1H), 4,35 - 4,32 (m, 1H), 3,94 (d, $J = 10,8$ Гц, 2H), 3,45 (t, $J = 9,2$ Гц, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,96 - 1,88 (m, 6H), 1,04 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Пример 202:



Стадия 1. (S)-бензил-(1-амино-1-оксопентан-2-ил)карбамат (202b)

[00711] Соединение **202b** (2,8 г) синтезировали с выходом 56% с помощью способа получения, аналогичного первой стадии Примера **187**, используя (S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пентановую кислоту (5,0 г, 19,9 ммоль) в качестве исходного вещества. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,32$ мин, $m/z (M+H)^+ = 251,1$.

Стадия 2. (S)-бензил-(1-цианобутил)карбамат (202c)

[00712] Соединение **202c** (2,0 г) синтезировали с выходом 80% с помощью способа получения, аналогичного второй стадии Примера **187**, используя **202b** (2,8 г, 11,1 ммоль) в качестве исходного вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,16 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,40 - 7,31 (m, 5H), 5,09 (s, 2H), 4,52 (q, $J = 7,6$ Гц, 1H), 1,74 - 1,68 (m, 2H), 1,43 - 1,34 (m, 2H), 0,88 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).

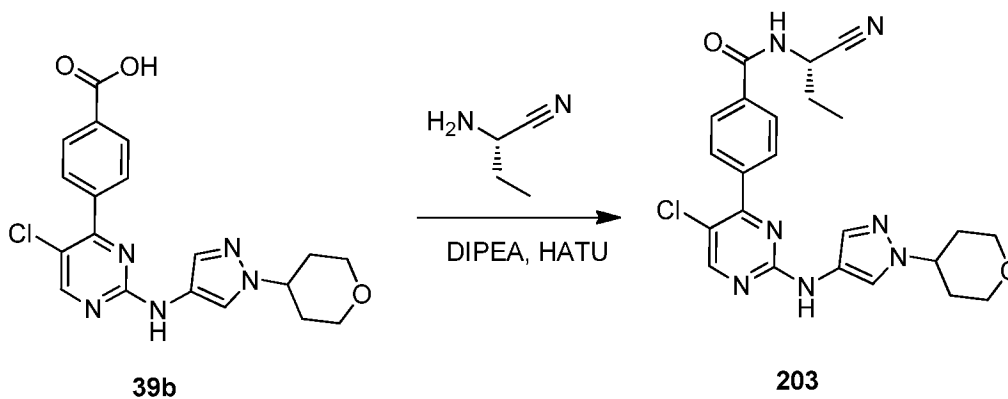
Стадия 3. (S)-2-аминопентанинтрил-4-метилбензолсульфонат (202d)

[00713] Соединение **202d** (940 мг) синтезировали с выходом 41% с помощью способа получения, аналогичного третьей стадии Примера **187**, используя **202c** (2,0 г, 8,62 ммоль) в качестве исходного вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,82 (s, 3H), 7,5 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,13 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 4,55 (q, $J = 7,6$ Гц, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,83 - 1,77 (m, 2H), 1,50 - 1,38 (m, 2H), 0,91 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Стадия 4. (S)-N-(1-цианобутил)-4-(2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид (202)

[00714] Соединение **202** (8,0 мг) синтезировали с выходом 11% с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **202d** (58 мг, 0,21 ммоль) и **93b** (60 мг, 0,18 ммоль) в качестве исходных материалов. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,33$ мин, m/z (M+H) $^+ = 416,2$; ^1H ЯМР (400 МГц, CD $_3$ OD) δ 8,31 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,55 (s, 1H), 5,02 (q, $J = 7,6$ Гц, 1H), 3,57 (s, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,95 (t, $J = 6,8$ Гц, 2H), 1,59 - 1,54 (m, 2H), 1,03 - 1,01 (m, 7H).

Пример 203:

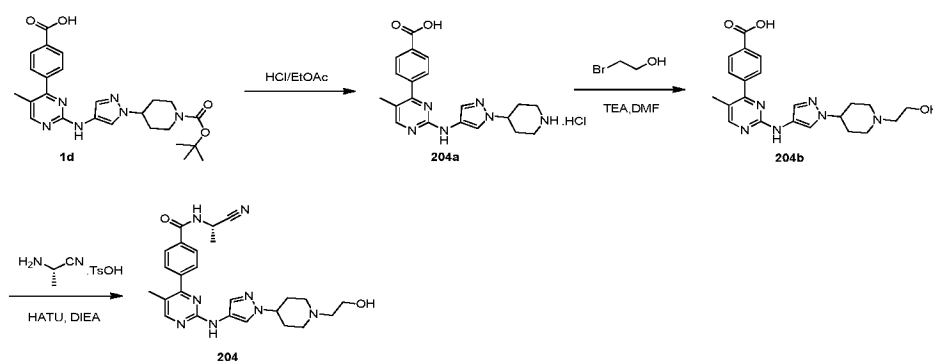


(S)-4-(5-хлор-2-((1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианопропил)бензамид (203)

[00715] Соединение **203** (13,0 мг) синтезировали с выходом 19% с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **39b** (60,0 мг, 0,15 ммоль) и (S)-2-аминобутаннитрил (38 мг, 0,45 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 3,02$ мин, m/z (M+H) $^+ = 466,2$; ^1H ЯМР (400 МГц, CD $_3$ OD) δ 8,36 (s, 1H),

7,90 - 7,85 (m, 5H), 7,52 (s, 1H), 4,86 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,26 - 4,22 (m, 1H), 3,97 - 3,94 (m, 2H), 3,49 - 3,43 (m, 2H), 1,97 - 1,84 (m, 6H), 1,04 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Пример 204:



4-(5-метил-2-((1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензойная кислота (204a)

[00716] К раствору соединения **1d** (600 мг, 1,25 ммоль) в EtOAc (5 мл) добавляли раствор HCl(r) в EtOAc (2 N, 3 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением требуемого соединения (467 мг, 90% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,08$ мин, m/z (M+H)⁺ = 379,4.

Стадия 2. 4-(2-((1-(1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензойная кислота (204 b)

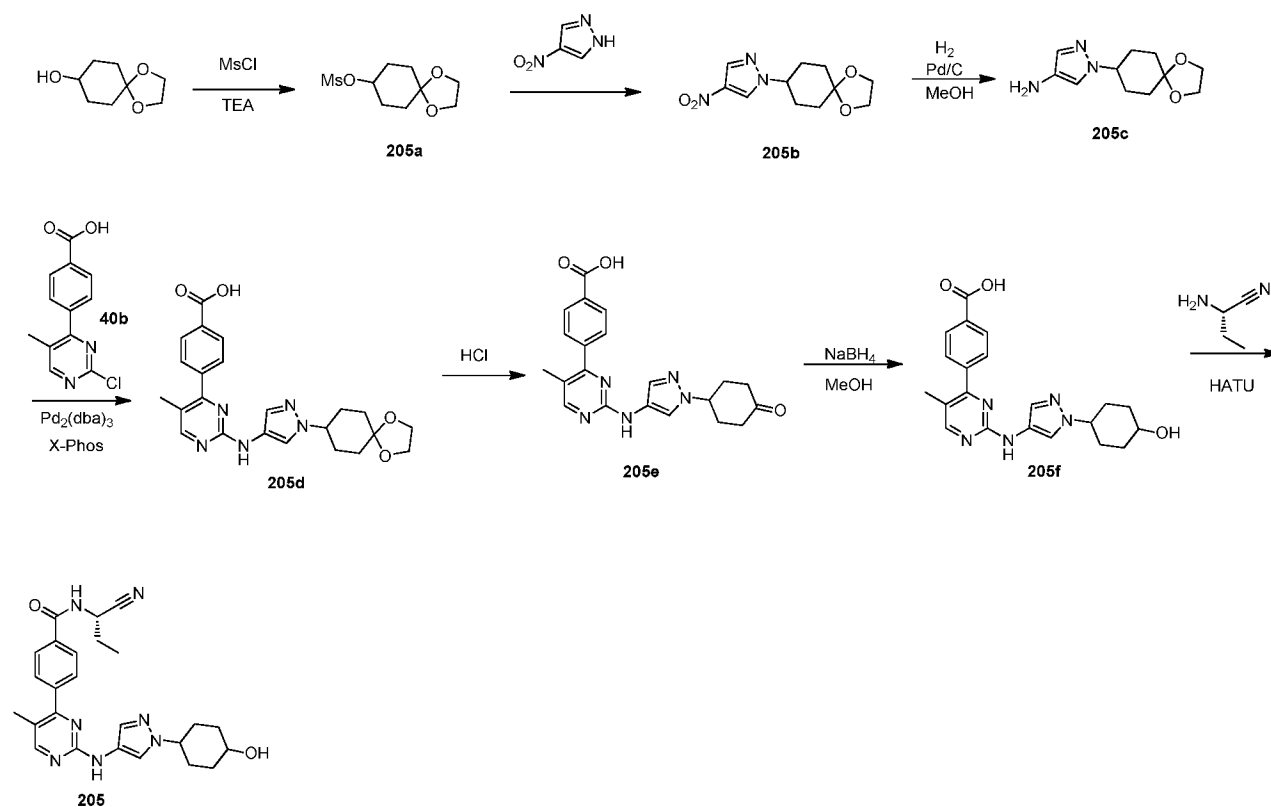
[00717] Соединение **204a** (467 мг, 1,13 ммоль), 2-бромэтанол (231 мг, 1,85 ммоль) и TEA (623 мг, 6,18 ммоль) растворяли в ДМФА (3 мл). Полученную смесь перемешивали при 50 °C в течение 48 ч. После охлаждения до КТ реакционную смесь концентрировали досуха и остаток очищали с помощью обращенной хроматографии (CH₃CN в воде от 5 до 95%) с получением требуемого соединения (470 мг, 98% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,81$ мин, m/z (M+H)⁺ = 423,5.

Стадия 3. (S)-N-(1-цианоэтил)-4-(2-((1-(1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)-1H-

пирозол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид (204)

[00718] Соединение **204** (10 мг) синтезировали с выходом 9% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **204b** (100 мг, 0,24 ммоль) и (S)-2-аминопропаннитрил-4-метилбензолсульфонат (87 мг, 0,36 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 2,52$ мин, $m/z (M+H)^+ = 475,3$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,37 (s, 1H), 9,26 (t, $J = 6,8$ Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,54 (s, 1H), 5,02 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,95 (d, $J = 11,2$ Гц, 2H), 2,42 (t, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,04 (t, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,00 - 1,85 (m, 4H), 1,57 (d, $J = 6,8$, 3H).

Пример 205:



Стадия 1. 1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил метансульфонат (205a)

[00719] 1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ол (11,0 г, 69,6 ммоль) и триэтиламин (10,5 г, 103,9 ммоль) растворяли в ДХМ (50 мл). Реакционную смесь охлаждали на ледяной водяной

бане и обрабатывали добавлением по каплям метансульфонилхлорида (9,52 г, 83,5 ммоль) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 25 °С в течение ночи. Смесь обрабатывали насыщенным водным NaHCO₃ (200 мл) и экстрагировали ДХМ (100 мл*2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха. Остаток перекристаллизовали из гексанов (50 мл) с получением указанного в заголовке соединения (15,9 г, выход 97%) в виде белого твердого вещества. Соединение использовали непосредственно без очистки.

Стадия 2. 4-нитро-1-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-1H-пиразол (205b)

[00720] Соединение **205b** (8,34 г) синтезировали с 100% выходом с использованием способа получения, аналогичного третьей стадии Примера **68**, используя **205a** (7,8 г, 33 ммоль) и 4-нитро-1H-пиразол (7,5 г, 66 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,25$ мин, $m/z (M+H)^+ = 254,2$.

Стадия 3. 1-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-1H-пиразол-4-амин (205c)

[00721] Соединение **205c** (2,1 г) синтезировали с 56% выходом с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **68**, используя **205b** (4,2 г, 16,6 ммоль) в качестве исходного вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,14 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,12 - 4,06 (m, 1H), 3,93 (s, 4H), 2,86 (s, 2H), 2,11 - 1,86 (m, 4H), 1,87 - 1,84 (m, 2H), 1,74 - 1,68 (m, 2H).

Стадия 4. 4-(2-((1-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензойная кислота (205d)

[00722] Соединение **205d** (750 мг) синтезировали с выходом 42% с помощью способа получения, аналогичного второй стадии Примера **1**, используя **205c** (1,1 г, 4,9 ммоль) и **40b** (1,0 г, 4,1 ммоль) в качестве исходных веществ. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,39 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,51 (s, 1H), 4,23 - 4,18 (m, 1H), 3,89 (s, 4H), 2,19 (s, 3H), 2,01 - 1,86 (m, 4H), 1,78 - 1,65 (m, 4H).

Стадия 5. 4-(5-метил-2-((1-(4-оксоциклогексил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензойная кислота (205e)

[00723] Соединение **205e** (300 мг, 0,69 ммоль) и *водн.* раствор HCl (6N, 0,2 мл) растворяли в CH₃CN (2 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь очищали с помощью обращенной хроматографии (CH₃CN в воде от 5% до 95%) с получением требуемого соединения (240 мг, 89% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (способ 3): *t_R* = 1,30 мин, *m/z* (M+H)⁺ = 392,2.

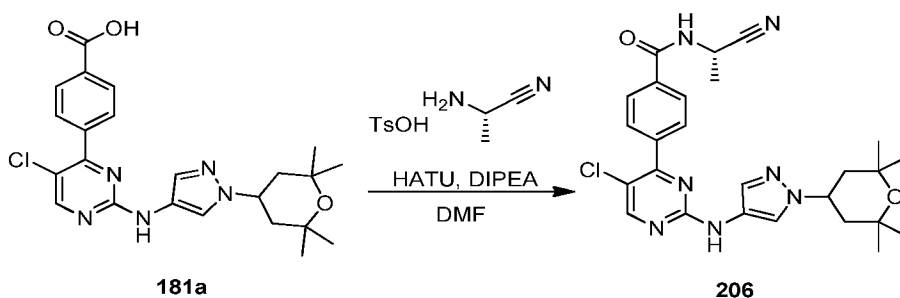
Стадия 6. 4-(2-((1-(4-гидроксициклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиридин-4-ил)бензойная кислота (205f**)**

[00724] К раствору **205e** (240 мг, 0,61 ммоль) в MeOH и ДХМ (9 мл, об.: об. =2: 1) добавляли NaBH₄ (47 мг, 1,22 ммоль) при 0 °С. После перемешивания при этой температуре в течение 1 часа реакционную смесь гасили ацетоном и концентрировали досуха с получением требуемого соединения (240 мг, 100% выход). ЖХ-МС (способ 3): *t_R* = 0,47 мин, *m/z* (M+H)⁺ = 394,0.

Стадия 6. (S)-*N*-(1-цианопропил)-4-(2-((1-(4-гидроксициклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиридин-4-ил)бензамид (205**)**

[00725] Соединение **205** (4,0 мг) синтезировали с 4% выходом с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **205f** (100 мг, 0,25 ммоль) и (S)-2-аминобутаннитрил (25 мг, 0,30 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): *t_R* = 2,89 мин, *m/z* (M+H)⁺ = 460,3. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,34 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,80 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,61 (s, 1H), 4,98 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 4,12 - 4,08 (m, 1H), 3,68 - 3,63 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,13 - 2,00 (m, 6H), 1,87 - 1,80 (m, 2H), 1,49 - 1,45 (m, 2H), 1,16 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

Пример 206:

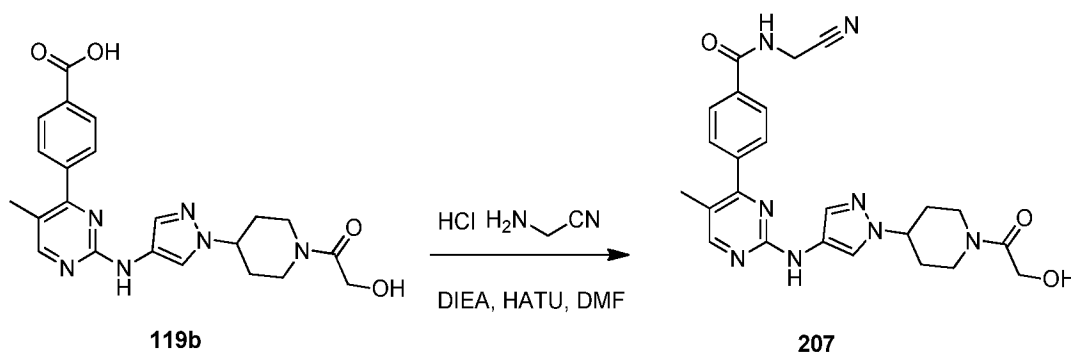


(S)-4-(5-хлор-2-((1-(2,2,6,6-тетраметилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1*H*-пиразол-4-

ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид (206)

[00726] Соединение **206** (30 мг) синтезировали с выходом 39% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **181a** (70 мг, 0,15 ммоль) и (S)-2-аминопропаннитрил-4-метилбензолсульфонат (53 мг, 0,22 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,90$ мин, $m/z (M+H)^+ = 508,3$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,86 (s, 1H), 9,28 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,86 (s, 3H), 7,58 (s, 1H), 5,05 - 4,98 (m, 1H), 4,75 - 4,67 (m, 1H), 1,93 (dd, $J = 3,2$ Гц, 12,4 Гц, 2H), 1,73 - 1,63 (m, 2H), 1,56 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1,30 (s, 6H), 1,17 (s, 6H).

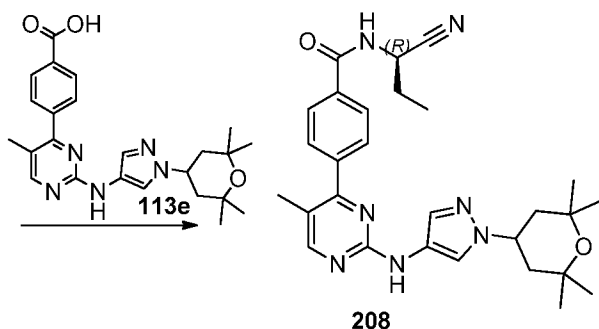
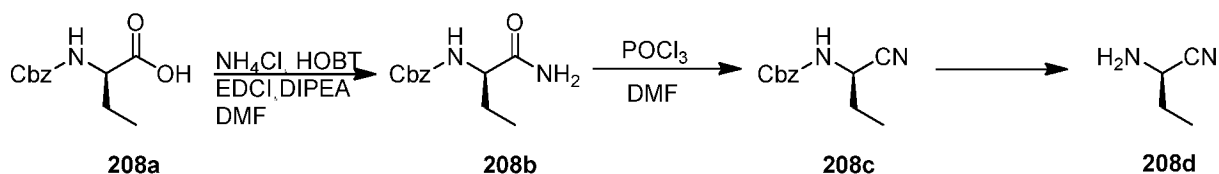
Пример 207:



N-(цианометил)-4-(2-((1-(1-(2-гидроксиацетил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид (207)

[00727] Соединение **207** (13,7 мг) синтезировали с выходом 13% с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **119b** (100 мг, 0,23 ммоль) и 2-аминоацетонитрила гидрохлорид (21 мг, 0,23 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 7,44$ мин, $m/z (M+H)^+ = 475,2$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,40 (s, 1H), 9,32 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,55 (s, 1H), 4,54 (t, $J = 5,6$ Гц, 1H), 4,43 - 4,36 (m, 4H), 4,16 - 4,08 (m, 2H), 3,78 (d, $J = 12,8$ Гц, 1H), 3,11 (t, $J = 12,8$ Гц, 1H), 2,79 (t, $J = 12,0$ Гц, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,01 - 1,98 (m, 2H), 1,91 - 1,86 (m, 1H), 1,84 - 1,71 (m, 1H).

Пример 208:



Стадия 1. (*R*)-бензил-(1-амино-1-оксобутан-2-ил)карбамат (**208b**)

[00728] Соединение **208a** (5,0 г, 21 ммоль), NH_4Cl (1,7 г, 3,1 ммоль), HOBT (8,5 г, 63 ммоль), EDCI (12,1 г, 63 ммоль) и DIPEA (8,1 г, 63 ммоль) растворяли в ДМФА (50 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре. Смесь разбавляли водой (400 мл) и экстрагировали EtOAc (400 мл). Отделенный органический слой промывали солевым раствором (200 мл*2) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (4,8 г, выход 96%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 0,98$ мин, m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺ = 237,1.

Стадия 2. (*R*)-бензил (1-цианопропил) карбамат (**208c**)

[00729] Соединение **208c** (400 мг) синтезировали с выходом 87% с помощью способа получения, аналогичного второй стадии Примера **187**, с **208b** (500 мг, 2,1 ммоль) в качестве исходного материала. $t_R = 1,30$ мин, m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺ = 219,1.

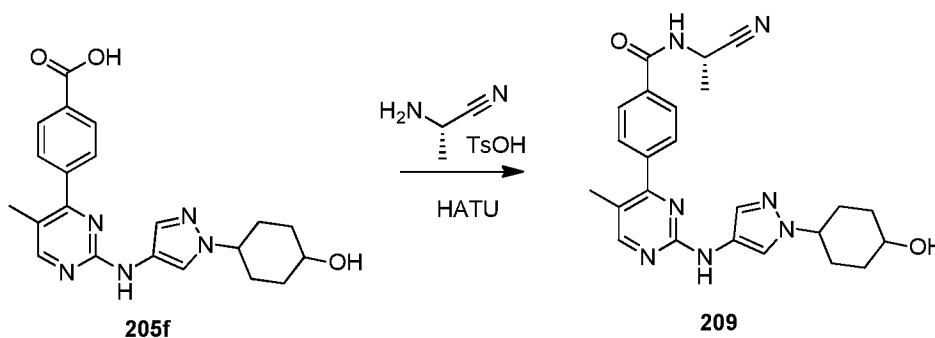
Стадия 3. (*R*)-2-аминобутаннитрил (**208d**)

[00730] Соединение **208d** (144 мг) синтезировали с выходом 100% с помощью способа получения, аналогичного третьей стадии Примера **187**, с **208c** (400 мг, 1,7 ммоль) в качестве исходного вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 3,63 - 3,60 (m, 1H), 1,60 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 0,94 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Стадия 4. (R)-N-(1-цианопропил)-4-(5-метил-2-((1-(2,2,6,6-тетраметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (208)

[00731] Соединение **208** (46 мг) синтезировали с выходом 40% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, с **113e** (100 мг, 0,23 ммоль) и **208d** (25 мг, 0,30 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,71$ мин, m/z (M+H)⁺ = 502,3; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,41 (s, 1H), 9,23 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,55 (s, 1H), 4,94 - 4,88 (m, 1H), 4,72 - 4,64 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,96 - 1,89 (m, 4H), 1,65 (t, $J = 12,4$ Гц, 2H), 1,30 (s, 6H), 1,17 (s, 6H), 1,02 (t, $J = 7,6$ Гц, 3H).

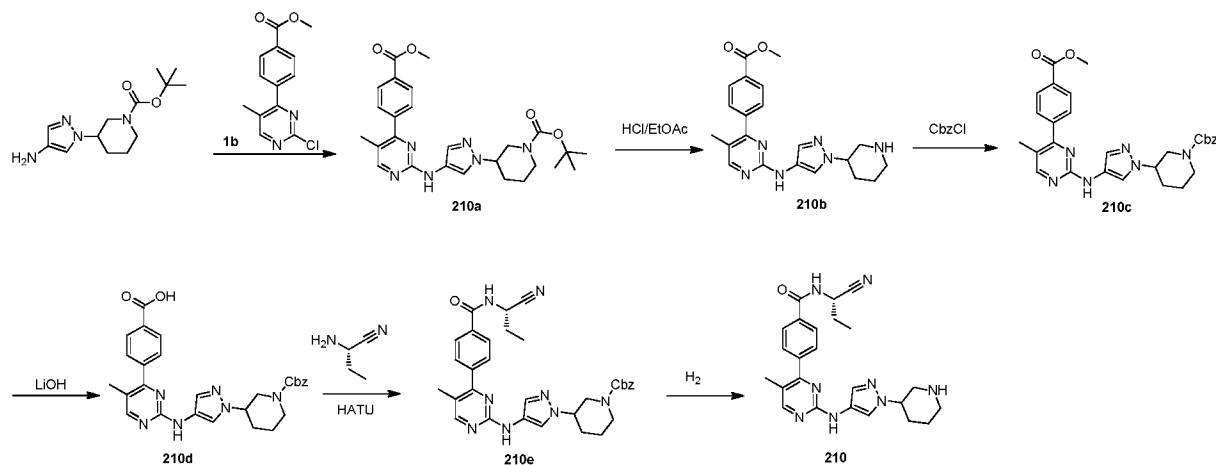
Пример 209:



(S)-N-(1-цианоэтил)-4-(2-((1-(4-гидроксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид (209)

[00732] Соединение **209** (4,3 мг) синтезировали с выходом 7% с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **205f** (50 мг, 0,13 ммоль) и (S)-2-аминопропаннитрил-4-метилбензолсульфонат (37 мг, 0,15 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,23$ мин, m/z (M+H)⁺ = 446,2. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,37 (s, 1H), 9,26 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,52 (s, 1H), 5,06 - 4,98 (m, 1H), 4,64 (d, $J = 4,4$ Гц, 1H), 4,07 - 4,02 (m, 1H), 3,51 - 3,44 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,29 - 2,19 (m, 4H), 1,77 - 1,66 (m, 2H), 1,54 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1,52 - 1,23 (m, 2H).

Пример 210:



Стадия 1. Трет-бутил-3-(4-((4-(4-(метоксикарбонил)фенил)-5-метилпиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (210а)

[00733] Соединение **210а** (680 мг) синтезировали с 36% выходом с помощью способа получения, аналогичного второй стадии Примера 1, используя трет-бутил-3-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (1,2 г, 3,82 ммоль) и **1b** (1,2 г, 4,58 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,70$ мин, $m/z (M+H)^+ = 493,5$.

Стадия 2. Метил-4-(5-метил-2-((1-(пиперидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензоат (210b)

[00734] Соединение **210b** (542 мг) синтезировали с 100% выходом с помощью способа получения, аналогичного первой стадии Примера 3, используя **210а** (860 мг, 1,38 ммоль) в качестве исходного вещества. ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 1,36$ мин, $m/z (M+H)^+ = 393,4$.

Стадия 3. Бензил-3-(4-((4-(4-(метоксикарбонил)фенил)-5-метилпиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (210с)

[00735] Соединение **210с** (180 мг) синтезировали с выходом 45% с использованием способа получения, аналогичного первой стадии Примера 170, используя **210b** (300 мг, 0,77 ммоль) и бензилкарбонохлоридат (196 мг, 1,15 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 1,69$ мин, $m/z (M+H)^+ = 527,5$.

Стадия 4. 4-(2-((1-((бензилокси)карбонил)пиперидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензойная кислота (210d)

[00736] Соединение **210d** (175 мг) синтезировали с 100% выходом с использованием способа получения, аналогичного второй стадии Примера **170**, используя **210c** (180 мг, 0,34 ммоль) в качестве исходного вещества. ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 1,28$ мин, $m/z (M+H)^+ = 513,5$.

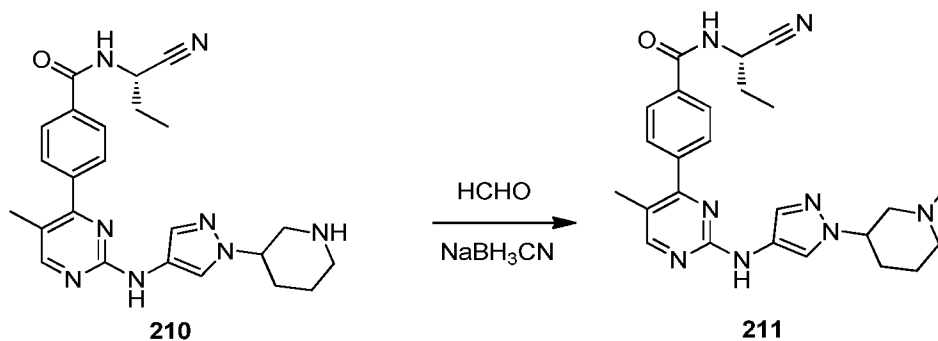
Стадия 5. Бензил-3-(4-((4-(((S)-1-цианопропил)карбамоил)фенил)-5-метилпиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (210e)

[00737] Соединение **210e** (115 мг) синтезировали с выходом 60% с использованием способа получения, аналогичного третьей стадии Примера **170**, используя **210d** (170 мг, 0,33 ммоль) и (S)-2-аминобутаннитрил (84 мг, 1,0 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 1,59$ мин, $m/z (M+H)^+ = 579,6$.

Стадия 6. N-(S)-1-цианопропил)-4-(5-метил-2-((1-(пиперидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (210)

[00738] Соединение **210e** (115 мг, 0,2 ммоль), Pd/C (57 мг, 10% палладий на угле, смоченный водой, 55%) и Pd(OH)₂ (57 мг) растворяли в MeOH (3 мл). Указанную смесь перемешивали при 40 °C в течение ночи под атмосферой H₂ (1 атм). Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Способ А) с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, выход: 45%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,14$ мин, $m/z (M+H)^+ = 445,2$. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,35 (s, 1H), 9,22 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,55 - 2,40 (s, 1H), 4,94 - 4,88 (m, 1H), 4,08 - 4,03 (m, 1H), 3,27 (d, $J = 11,6$ Гц, 1H), 3,11 (d, $J = 11,6$ Гц, 1H), 2,72 - 2,67 (m, 1H), 2,45 - 2,40 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,19-2,17 (m, 1H), 2,07 - 2,02 (m, 2H), 1,97-1,79 (m, 1H), 1,71-1,66 (m, 1H), 1,53-1,46 (m, 1H), 1,04 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).

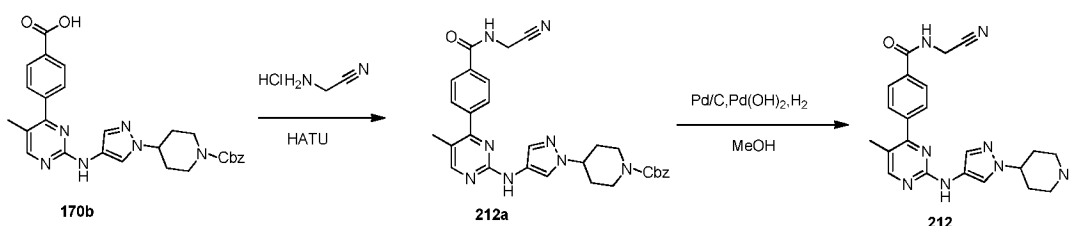
Пример 211:



***N*-(*S*)-1-цианопропил)-4-(5-метил-2-((1-(1-метилпиперидин-3-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (211)**

[00739] Соединение **210** (30 мг, 0,07 ммоль), 37% водный раствор формальдегида (1 капля) и NaBH_3CN (17 мг, 0,27 ммоль) растворяли в MeOH (2 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 4 часов при КТ. Реакционную смесь концентрировали досуха и остаток очищали с помощью *препаративной* ВЭЖХ (способ А) с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, 32% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,13$ мин, m/z $(M+H)^+ = 459,2$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,39 (s, 1H), 9,24 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,54 (s, 1H), 4,94 - 4,88 (m, 1H), 4,23 (s, 1H), 2,97 - 2,98 (m, 1H), 2,70 - 2,67 (m, 1H), 2,41 - 2,22 (m, 7H), 1,98 - 1,88 (m, 4H), 1,88 - 1,56 (m, 3H), 1,03 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Пример 212:



Стадия 1. Бензил-4-(4-((4-((цианометил)карбамоил)фенил)-5-метилпиримидин-2-ил)амино)-1*H*-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (212а)

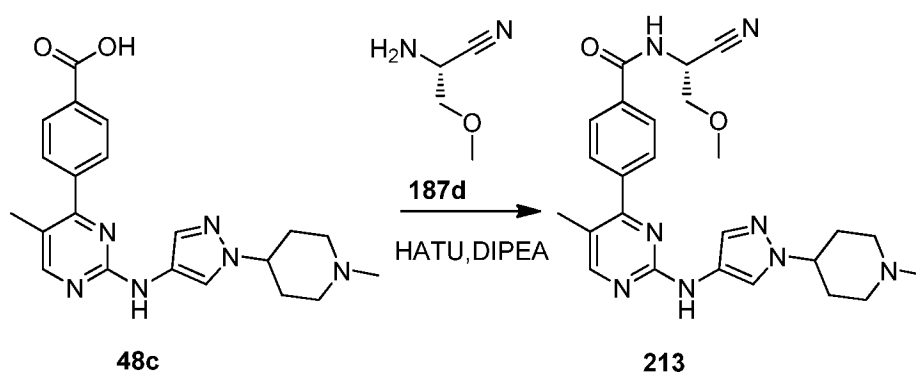
[00740] Соединение **212а** (120 мг) синтезировали с выходом 71% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, с использованием **170b**

(160 мг, 0,31 ммоль) и 2-аминоацетонитрила гидрохлорида (35 мг, 0,38 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,53$ мин, $m/z (M+H)^+ = 551,2$.

Стадия 2. *N*-(цианометил)-4-(5-метил-2-((1-(пиперидин-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (212)

[00741] Соединение **212** (5,9 мг) синтезировали с 6% выходом с помощью способа получения, аналогичного конечной стадии Примера **170**, используя **212a** (120 мг, 0,22 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 2,46$ мин, $m/z (M+H)^+ = 417,2$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,38 (s, 1H), 9,33 (t, $J = 5,6$ Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,53 (s, 1H), 4,35 (d, $J = 5,2$ Гц, 2H), 4,15 - 4,09 (m, 1H), 3,02 (d, $J = 12,4$ Гц, 2H), 2,60 - 2,54 (m, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,90 (d, $J = 10,0$ Гц, 2H), 1,77 - 1,67 (m, 2H).

Пример 213:

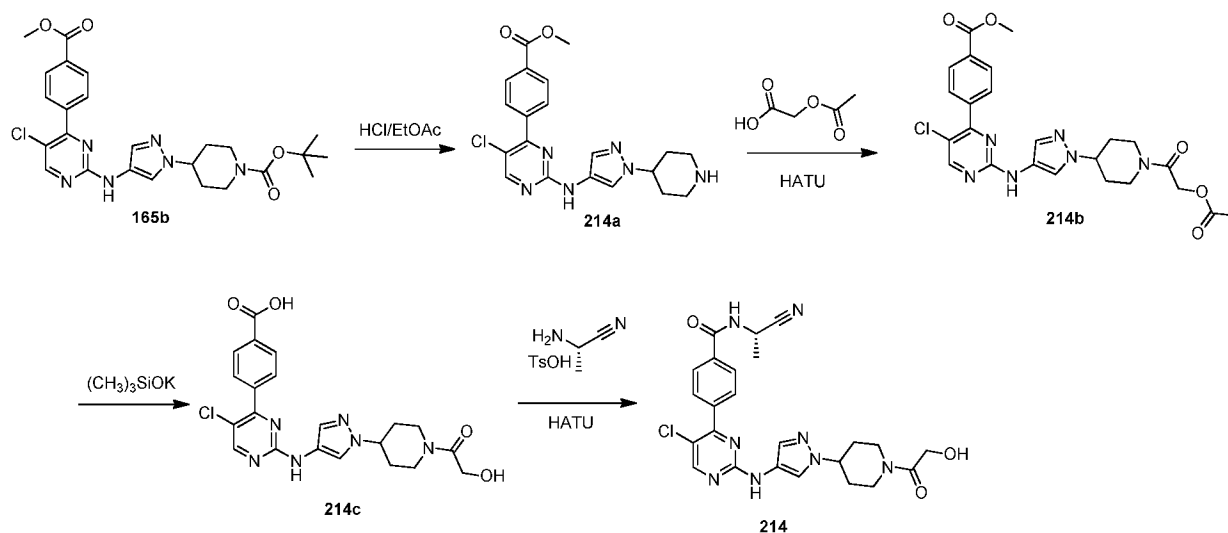


(*R*)-*N*-(1-циано-2-метоксиэтил)-4-(5-метил-2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (213)

[00742] Соединение **213** (7,7 мг) синтезировали с выходом 16% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **48c** (40 мг, 0,10 ммоль) и (*R*)-2-амино-3-метоксипропаннитрил (12 мг, 0,10 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 2,86$ мин, $m/z (M+H)^+ = 475,3$. 1H ЯМР (400 МГц, CD $_3$ OD) δ 8,22 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,68 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,49 (s, 1H), 5,17 (t, $J = 6,0$ Гц, 1H), 4,05 - 3,99 (m, 1H), 3,68 (d, $J = 6,0$ Гц, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,90 (d,

$J = 12,4$ Гц, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,18 - 2,12 (m, 5H), 2,02 - 1,91 (m, 4H).

Пример 214:



Стадия 1. Метил-4-(5-хлор-2-((1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензоат (**214a**)

[00743] Соединение **214a** (1,2 г) синтезировали с 100% выходом с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **71**, используя **165b** (1,5 г, 2,9 ммоль) в качестве исходного материала. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,70$ мин, m/z ($M+H$)⁺ = 413,1.

Стадия 2. Метил-4-(2-((1-(1-(2-ацетоксиацетил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-хлорпиримидин-4-ил)бензоат (**214b**)

[00744] Соединение **214b** (1,0 г) синтезировали с выходом 67% с помощью способа получения, аналогичного первой стадии Примера **119**, используя **214a** (1,2 г, 2,9 ммоль) и 2-ацетоксиуксусную кислоту (682 мг, 5,8 ммоль) в качестве исходных веществ. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,44 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,66 - 4,59 (m, 1H), 4,34 - 4,28 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,82 - 3,77 (m, 1H), 3,23 (t, $J = 11,6$ Гц, 1H), 2,92 - 2,88 (m, 1H), 2,25 - 2,22 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,04 - 1,97 (m, 2H).

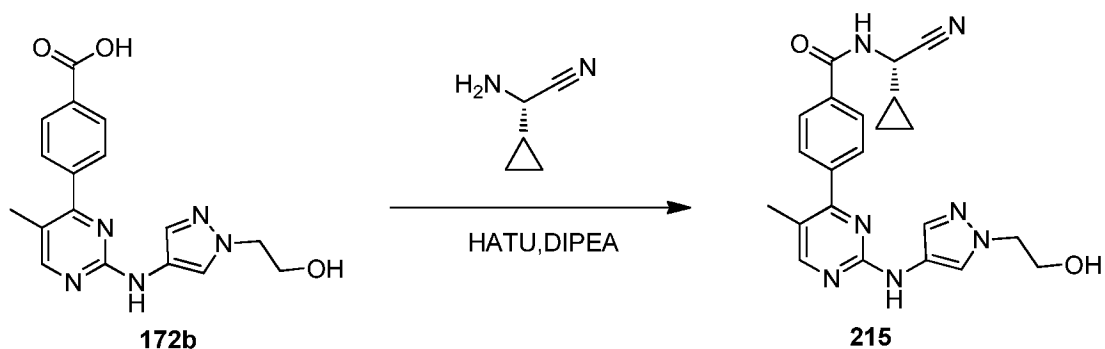
Стадия 3. 4-(5-хлор-2-((1-(1-(2-гидроксиацетил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензойная кислота (214с)

[00745] Соединение **214с** (860 мг) синтезировали с выходом 94% с использованием способа получения, аналогичного второй стадии Примера **119**, используя **214b** (1,0 г, 1,9 ммоль) и триметилсиланолат калия (749 мг, 5,85 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,00$ мин, $m/z (M+H)^+ = 457,1$.

Стадия 4. (S)-4-(5-хлор-2-((1-(1-(2-гидроксиацетил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид (214)

[00746] Соединение **214** (12,9 мг) синтезировали с 10% выходом с помощью способа получения, аналогичного конечной стадии Примера **119**, используя **214с** (120 мг, 0,26 ммоль) и (S)-2-аминопропаннитрил-4-метилбензолсульфонат (64 мг, 0,26 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 8,61$ мин, $m/z (M+H)^+ = 509,2$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,85 (s, 1H), 9,28 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,89 - 7,85 (m, 3H), 7,57 (s, 1H), 5,08 - 4,99 (m, 1H), 4,54 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 4,42 - 4,37 (m, 2H), 4,16 - 4,10 (m, 2H), 3,77 (d, $J = 12,4$ Гц, 1H), 3,11 (t, $J = 12,0$ Гц, 1H), 2,79 (t, $J = 12,0$ Гц, 1H), 2,01 - 1,98 (m, 2H), 1,90 - 1,84 (m, 1H), 1,76 - 1,68 (m, 1H), 1,57 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Пример 215:

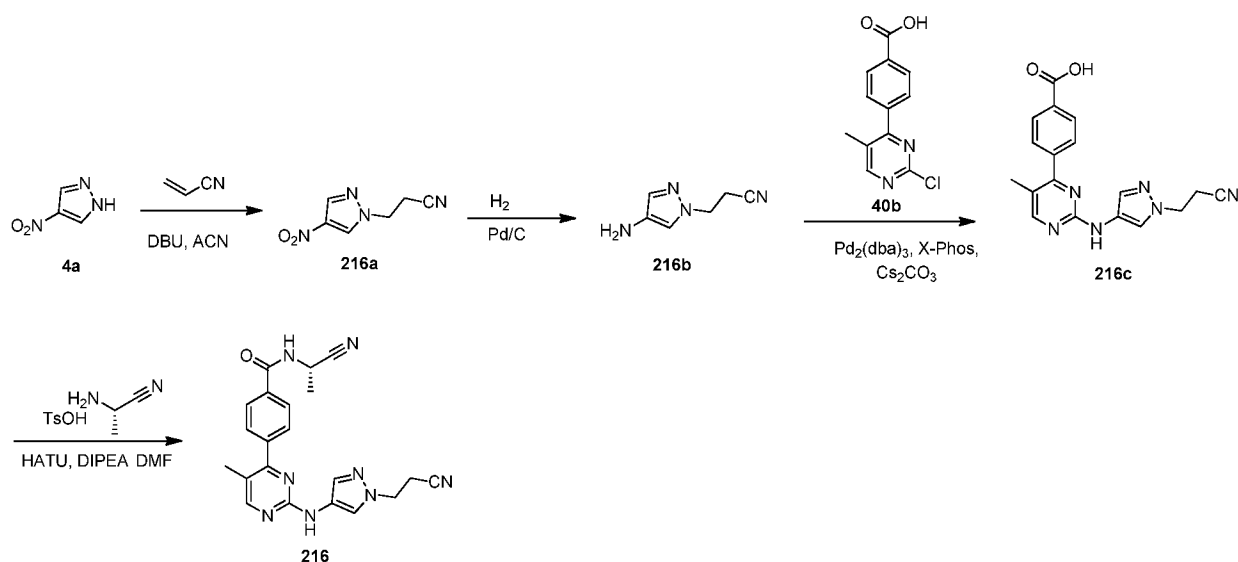


(S)-N-(циано(циклопропил)метил)-4-(2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-

5-метилпириимидин-4-ил)бензамид (215)

[00747] Соединение **215** (30 мг) синтезировали с выходом 33% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **172b** (80 мг, 0,22 ммоль) и (S)-2-амино-2-циклопропилацетонитрил (25 мг, 0,26 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,10$ мин, $m/z (M+H)^+ = 418,2$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,46 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,51 (s, 1H), 4,86 (t, $J = 5,2$ Гц, 1H), 4,51 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,07 (t, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,69 (q, $J = 5,6$ Гц, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,52 - 1,48 (m, 1H), 0,70 - 0,60 (m, 3H), 0,47 - 0,42 (m, 1H).

Пример 216:



Стадия 1. 3-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пропаннитрил (216a)

[00748] 4-нитро-1H-пиразол (10 г, 88,5 ммоль), акрилонитрил (9,85 г, 185,8 ммоль) и DBU (53,8 г, 354,0 ммоль) растворяли в CH₃CN (50 мл). Вышеуказанную реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 24 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали досуха. Остаток разбавляли H₂O (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл*2). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование: PE: EtOAc = 5:1) с получением требуемого продукта (1,8 г, выход 12%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ

8,27 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 4,44 (t, $J = 6,4$ Гц, 2H), 3,04 (t, $J = 6,8$ Гц, 2H).

Стадия 2. 3-(4-амино-1*H*-пиразол-1-ил)пропаннитрил (216b)

[00749] Соединение **216b** (1,2 г) синтезировали с выходом 82% с помощью способа получения, аналогичного второй стадии Примера **116**, используя **216a** (1,8 г, 10,8 ммоль) в качестве исходного вещества. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 0,25$ мин, $m/z (M+H)^+ = 137,1$.

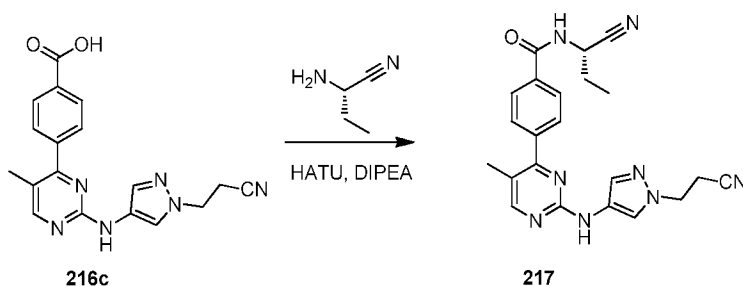
Стадия 3. 4-(2-((1-(2-цианоэтил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензойная кислота (216c)

[00750] Соединение **216c** (200 мг) синтезировали с выходом 30% с помощью способа получения, аналогичного второй стадии Примера **1**, используя **216b** (525 мг, 3,86 ммоль) и **40b** (480 мг, 1,93 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 0,95$ мин, $m/z (M+H)^+ = 349,1$.

Стадия 4. (*S*)-*N*-(1-цианоэтил)-4-(2-((1-(2-цианоэтил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид (216)

[00751] Соединение **216** (21,4 мг) синтезировали с выходом 31% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **216c** (60 мг, 0,17 ммоль) и (*S*)-2-аминопропаннитрил-4-метилбензолсульфонат (50 мг, 0,21 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 8,53$ мин, $m/z (M+H)^+ = 401,2$. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,48 (s, 1H), 8,26 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,59 (s, 1H), 5,06 - 4,98 (m, 1H), 4,33 (t, $J = 6,4$ Гц, 2H), 3,01 (t, $J = 6,4$ Гц, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,57 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H).

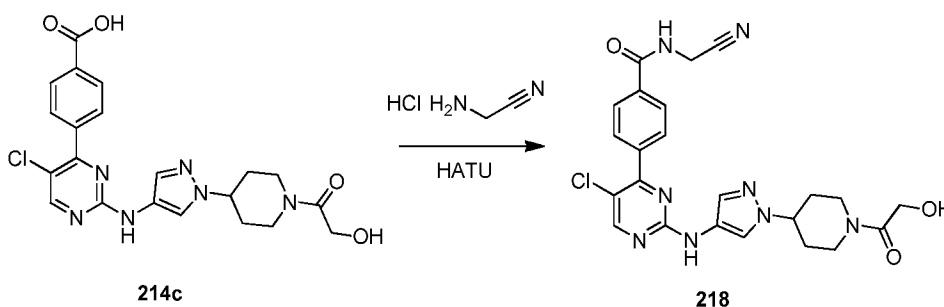
Пример 217:



(S)-4-(2-((1-(2-цианоэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-N-(1-цианопропил)бензамид (217)

[00752] Соединение **217** (20,2 мг) синтезировали с выходом 28% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **216с** (60 мг, 0,17 ммоль) и (S)-2-аминобутаннитрил (17 мг, 0,21 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 7,70$ мин, $m/z (M+H)^+ = 415,2$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,48 (s, 1H), 9,24 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,60 (s, 1H), 4,91 (q, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,34 (t, $J = 6,4$ Гц, 2H), 3,01 (t, $J = 6,4$ Гц, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,99 - 1,87 (m, 2H), 1,03 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).

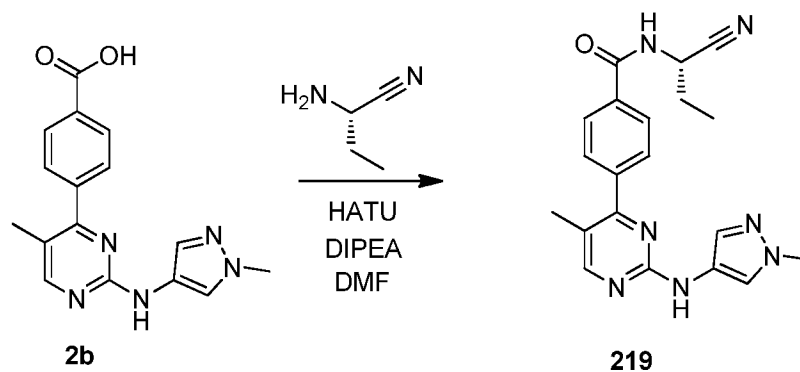
Пример 218:



4-(5-хлор-2-((1-(1-(2-гидроксиацетил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(цианометил)бензамид (218)

[00753] Соединение **218** (10,2 мг) синтезировали с выходом 8% с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **214с** (120 мг, 0,26 ммоль) и 2-аминоацетонитрила гидрохлорид (24 мг, 0,26 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 8,12$ мин, $m/z (M+H)^+ = 495,1$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,85 (s, 1H), 9,35 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,96 - 7,83 (m, 3H), 7,57 (s, 1H), 4,55 (t, $J = 5,6$ Гц, 1H), 4,42 - 4,32 (m, 4H), 4,16 - 4,08 (m, 2H), 3,75 (d, $J = 12,0$ Гц, 1H), 3,11 (t, $J = 12,8$ Гц, 1H), 2,79 (t, $J = 12,8$ Гц, 1H), 2,01 - 1,99 (m, 2H), 1,91 - 1,81 (m, 1H), 1,76 - 1,68 (m, 1H).

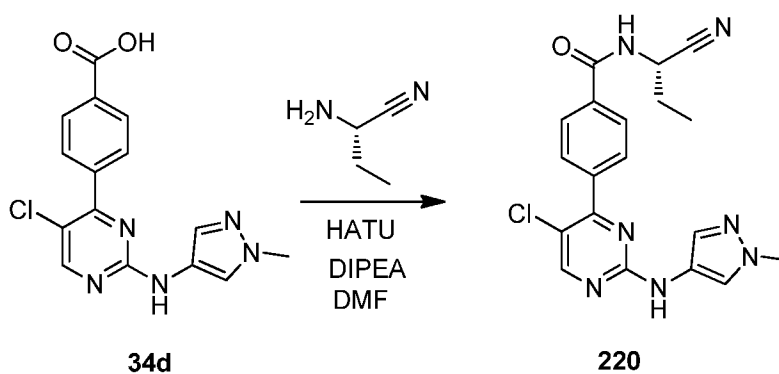
Пример 219:



(S)-N-(1-цианопропил)-4-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (219)

[00754] Соединение **219** (29,8 мг) синтезировали с выходом 42% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, используя **2b** (60 мг, 0,19 ммоль) и (S)-2-аминобутаннитрил (32 мг, 0,38 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 2,85$ мин, m/z $(M+H)^+ = 376,2$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ 9,39 (s, 1H), 9,23 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,48 (s, 1H), 4,94 - 4,88 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,97 - 1,88 (m, 2H), 1,03 (t, $J = 7,6$ Гц, 3H).

Пример 220:

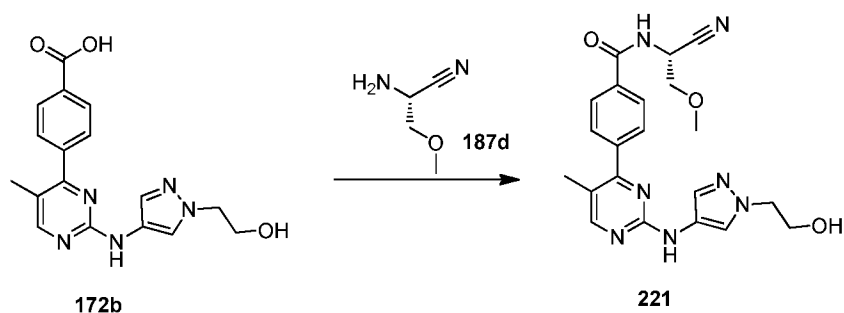


(S)-4-(5-хлор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианопропил)бензамид (220)

[00755] Соединение **220** (7,5 мг) синтезировали с 10% выходом с помощью способа

получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, используя **34d** (60 мг, 0,18 ммоль) и (S)-2-аминобутаннитрил (30 мг, 0,36 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 1): $t_R = 3,25$ мин, $m/z (M+H)^+ = 396,1$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,84 (s, 1H), 9,27 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,92 (s, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 4,94 - 4,88 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 1,97 - 1,88 (m, 2H), 1,03 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).

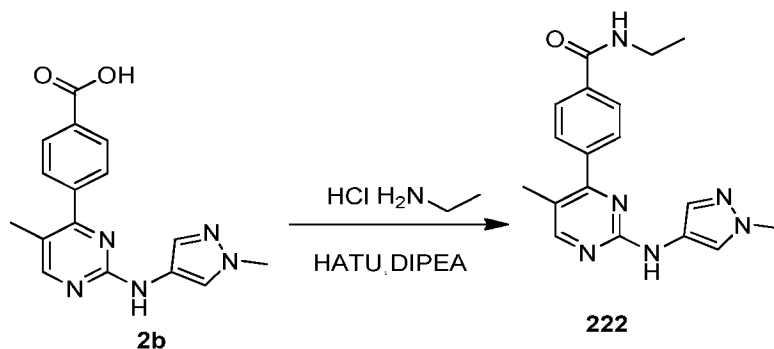
Пример 221:



(R)-N-(1-циано-2-метоксиэтил)-4-(2-(((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид (221)

[00756] Соединение **221** (4 мг) синтезировали с выходом 6% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, используя **172b** (50 мг, 0,15 ммоль) и (R)-2-амино-3-метоксипропаннитрил (30 мг, 0,30 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 2,97$ мин, $m/z (M+H)^+ = 422,2$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,41 (s, 1H), 9,35 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,51 (s, 1H), 5,25 - 5,20 (m, 1H), 4,86 (t, $J = 5,2$ Гц, 1H), 4,07 (t, $J = 5,6$ Гц, 2H), 3,74 - 3,67 (m, 4H), 3,37 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

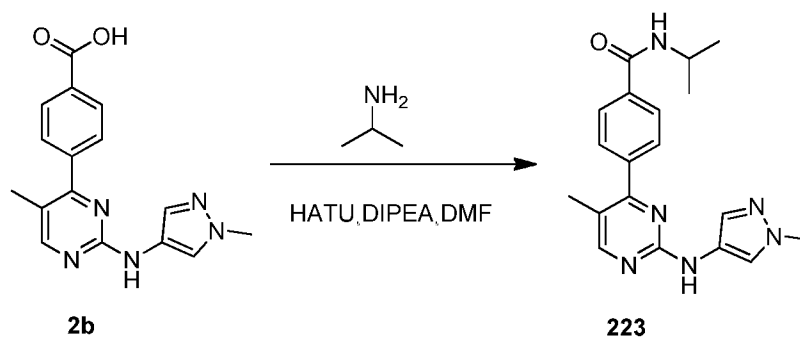
Пример 222:



***N*-этил-4-(5-метил-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (222)**

[00757] Соединение **222** (18,7 мг) синтезировали с выходом 21% с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, используя **2b** (80 мг, 0,26 ммоль) и гидрохлорид этанамина (42 мг, 0,52 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,18$ мин, m/z (M+H)⁺ = 337,2; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,59 (s, 1H), 8,56 (t, $J = 5,6$ Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,73 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,50 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,57 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,35 - 3,31 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,14 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Пример 223:

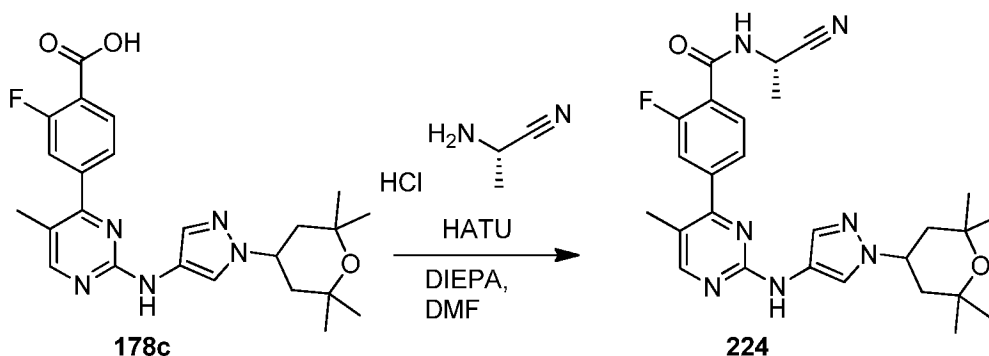


***N*-изопропил-4-(5-метил-2-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (223)**

[00758] Соединение **223** (10,3 мг) синтезировали с выходом 13% с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, используя **2b** (70 мг, 0,23 ммоль) и пропан-2-амин (41 мг, 0,68 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R =$

2,92 мин, m/z (M+H)⁺ = 351,2; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,32 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,70 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,97 - 5,95 (m, 1H), 4,35 - 4,30 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,29 (s, 3H).

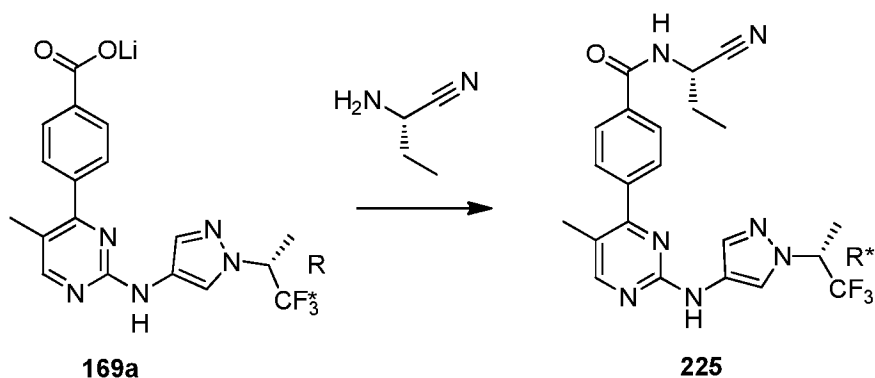
Пример 224:



(*S*)-*N*-(1-цианоэтил)-2-фтор-4-(5-метил-2-((1-(2,2,6,6-тетраметилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (224)

[00759] Соединение **224** (134,4 мг) синтезировали с выходом 27% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, с **178c** (450 мг, 0,99 ммоль) и (*S*)-2-аминопропаннитрил-4-метилбензолсульфонатом (315 мг, 1,26 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): t_R = 3,45 мин, m/z (M+H)⁺ = 506,3. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,44 (s, 1H), 9,21 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,75 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,66 - 7,61 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 5,02 - 4,98 (m, 1H), 4,73 - 4,66 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,94 (dd, *J* = 3,6, 12,4 Гц, 2H), 1,66 (t, *J* = 12,0 Гц, 2H), 1,53 (d, *J* = 7,2 Гц, 3H), 1,30 (s, 6H), 1,17 (s, 6H).

Пример 225:

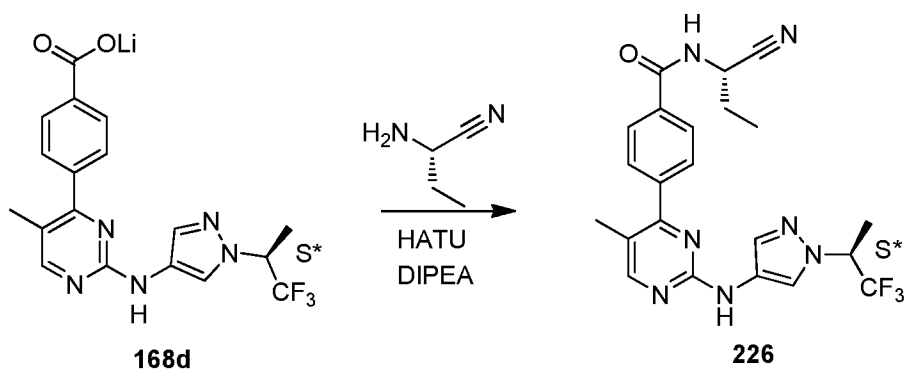


***N*-((*S*)-1-цианопропил)-4-(5-метил-2-((1-((*R*^{*})-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (**225**)**

[00760] Соединение **225** (53 мг) синтезировали с выходом 47% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, с **169a** (101 мг, 0,25 ммоль) и (*S*)-2-аминобутаннитрилом (27 мг, 0,32 ммоль) в качестве исходных веществ.

ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,87$ мин, $m/z (M+H)^+ = 458,2$. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,52 (s, 1H), 9,24 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,80 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,65 (s, 1H), 5,38 - 5,33 (m, 1H), 4,94 - 4,88 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,92 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 1,63 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1,03 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Пример 226:

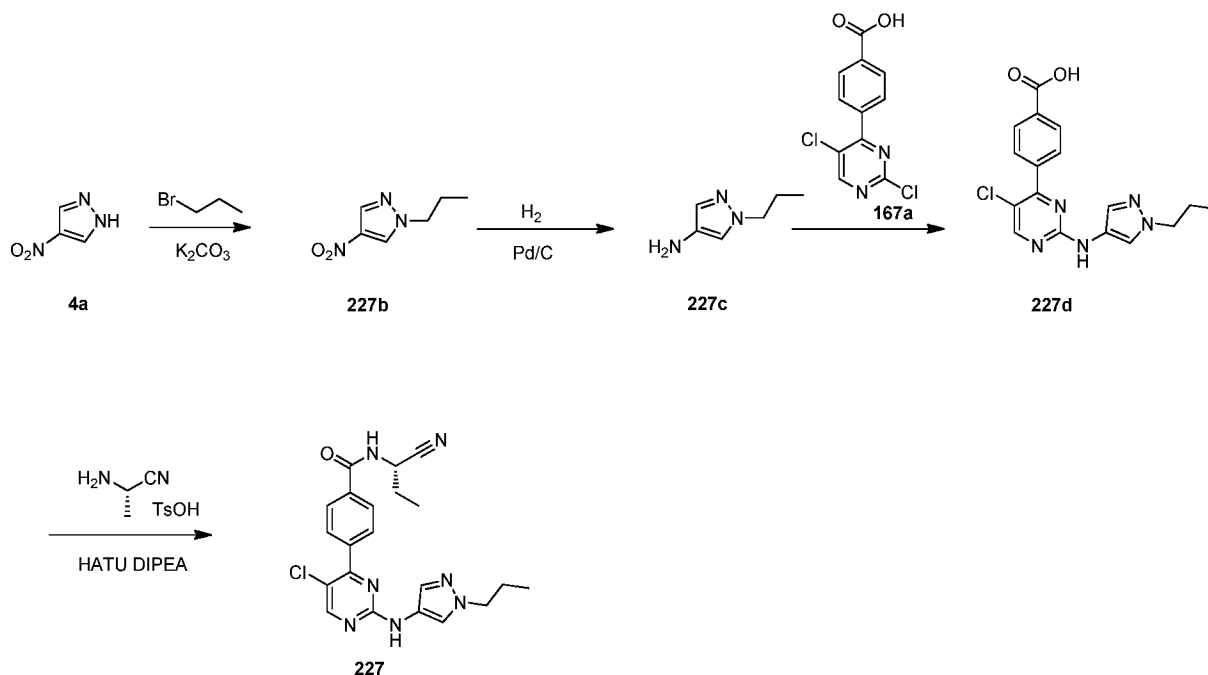


Стадия 1. *N*-((*S*)-1-цианопропил)-4-(5-метил-2-((1-((*S*^{*})-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид (226**)**

[00761] Соединение **226** (50 мг) синтезировали с выходом 44% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, с **168d** (101 мг, 0,25 ммоль) и (*S*)-2-аминобутаннитрилом (27 мг, 0,32 ммоль) в качестве исходных веществ.

ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,77$ мин, $m/z (M+H)^+ = 458,2$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,52 (s, 1H), 9,25 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,80 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,65 (s, 1H), 5,38 - 5,33 (m, 1H), 4,94 - 4,88 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,92 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 1,63 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1,03 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Пример 227:



Стадия 1. 4-нитро-1-пропил-1H-пиразол (227b)

[00762] Соединение **4a** (5,0 г, 44,2 ммоль), 1-бромпропан (10,8 г, 87,8 ммоль) и K_2CO_3 (18,3 г, 132,6 ммоль) растворяли в ДМФА (25 мл). Полученную смесь перемешивали при $50^\circ C$ в течение 4 часов. После охлаждения до КТ реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали $EtOAc$ (150 мл*3). Отделенные органические слои концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (5,0 г, выход 73%) в виде бесцветного масла.

Стадия 2. 1-пропил-1H-пиразол-4-амин (227c)

[00763] Соединение **227c** (4,04 г) синтезировали с выходом 100% с использованием методики получения, аналогичной второй стадии Примера 4, с **227b** (5,0 г, 32,3 ммоль) в качестве исходного материала. δ 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,00 (d, $J = 0,8$ Гц, 1H),

6,87 (d, $J = 0,8$ Гц, 1H), 3,84 (t, $J = 6,8$ Гц, 2H), 3,76 (шир. s, 1H), 3,33 (шир. s, 1H), 1,71 - 1,65 (m, 2H), 0,79 (t, $J = 7,6$ Гц, 3H).

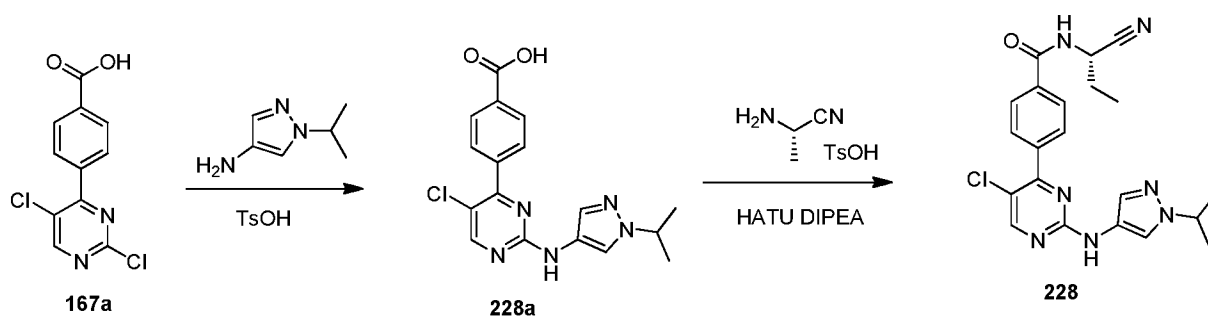
Стадия 3. 4-(5-хлор-2-((1-пропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензойная кислота (**227d**)

[00764] Соединение **227d** (8,4 г) синтезировали с 84% выходом с использованием способа получения, аналогичного шестой стадии Примера **64**, с **167a** (4,54 г, 36,3 ммоль) и **227c** (7,46 г, 27,9 ммоль) в качестве исходных материалов. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) 13,20 (шир. s, 1H), 9,84 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,93 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 4,02 (t, $J = 6,8$ Гц, 2H), 1,79 - 1,70 (m, 2H), 0,80 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Стадия 4. (S)-4-(5-хлор-2-((1-пропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид (**227**)

[00765] Соединение **227** (3,13 г) синтезировали с выходом 65% с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, с **227d** (4,20 г, 11,76 ммоль) и (S)-2-аминопропаннитрил-4-метилбензолсульфонатом (3,42 г, 14,12 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 3,64$ мин, m/z (M+H) $^+ = 410,1$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,83 (s, 1H), 9,28 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,85 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,54 (s, 1H), 5,04 - 4,99 (m, 1H), 4,00 (t, $J = 6,8$ Гц, 2H), 1,77 - 1,72 (m, 2H), 1,57 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H), 0,82 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Пример 228:



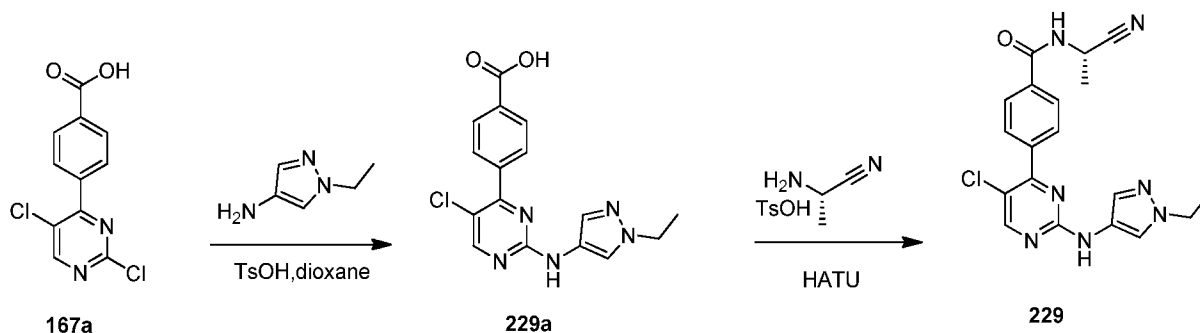
Стадия 1. 4-(5-хлор-2-((1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензойная кислота (**228a**)

[00766] Соединение **228a** (1,6 г) синтезировали с 54% выходом с помощью способа получения, аналогичного шестой стадии Примера **64**, с **167a** (2,22 г, 8,31 ммоль) и 1-изопропил-1*H*-пиразол-4-амином (1,35 г, 10,8 ммоль) в качестве исходных веществ. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,83 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,10 (t, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,93 (t, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 4,46 - 4,40 (m, 1H), 1,38 (d, *J* = 6,4 Гц, 6H).

Стадия 2. (S)-4-(5-хлор-2-((1-изопропил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-*N*-(1-цианоэтил)бензамид (228)

[00767] Соединение **228** (290,3 мкг) синтезировали с 51% выходом с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, с **228a** (500 мг, 1,40 ммоль) и (*S*)-2-аминопропаннитрил-4-метилбензолсульфонатом (520 мг, 2,10 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): *t*_R = 3,65 мин, *m/z* (M+H)⁺ = 410,1; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,82 (s, 1H), 9,29 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,54 (s, 1H), 5,04 - 4,99 (m, 1H), 4,46 - 4,40 (m, 1H), 1,57 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H), 1,38 (d, *J* = 6,4 Гц, 6H).

Пример 229:



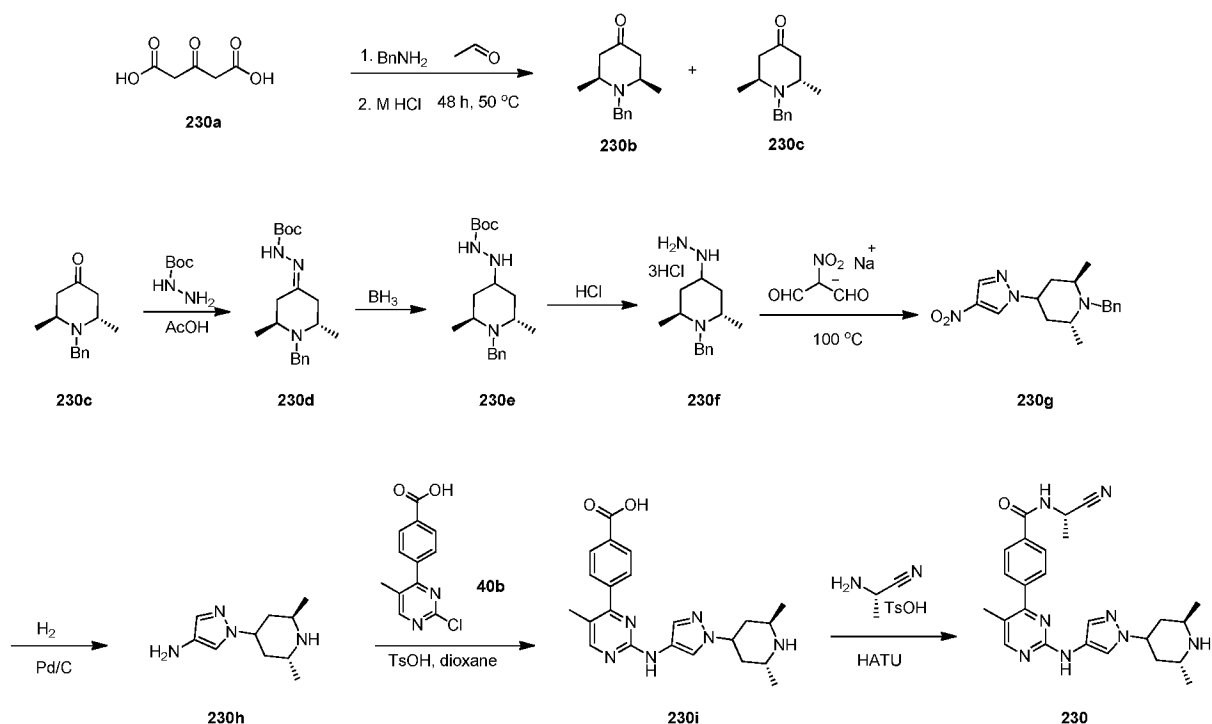
Стадия 1. 4-(5-хлор-2-((1-этил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензойная кислота (229a)

[00768] Соединение **229a** (3,0 г) синтезировали с 51% выходом с использованием способа получения, аналогичного шестой стадии Примера **64**, с **167a** (4,6 г, 17,2 ммоль) и 1-этил-1*H*-пиразол-4-амином (2,5 г, 22,5 ммоль) в качестве исходных веществ. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,84 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,93 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 4,06 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 1,33 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H).

Стадия 2. (*S*)-4-(5-хлор-2-((1-этил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-*N*-(1-цианоэтил)бензамид (229)

[00769] Соединение **229** (1,73 г) синтезировали с 50% выходом с помощью способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, с **229а** (3,0 г, 8,75 ммоль) и (*S*)-2-аминопропаннитрил-4-метилбензолсульфонатом (2,54 г, 10,5 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (Способ 1): $t_R = 9,36$ мин, m/z (M+H)⁺ = 396,1; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,83 (s, 1H), 9,29 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,53 (s, 1H), 5,04 - 4,98 (m, 1H), 4,06 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 1,57 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1,34 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Пример 230:



Стадия 1. (Цис)-1-бензил-2,6-диметилпиперидин-4-он 252b и (транс)-1-бензил-2,6-диметилпиперидин-4-он (230с)

[00770] К смеси **230а** (25,0 г, 0,17 моль) в воде (60 мл) добавляли ацетальдегид (15,8 г, 0,36 моль) при 0 °С. После перемешивания в течение 20 минут при этой температуре к

указанной реакционной смеси добавляли бензиламин (20,0 г, 0,19 моль) одной порцией. Полученную смесь перемешивали при 50 °С в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали досуха. Остаток разбавляли H₂O (300 мл) и экстрагировали EtOAc (300 мл* 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл) и затем концентрировали досуха с получением остатка, который очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование: PE : EtOAc = 10: 1) дважды с получением указанных в заголовке соединений **230b** (1,29 г, выход 4%) и **230c** (12,5 г, выход 34%) в виде желтого масла.

[00771] Соединение **230b**: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,40 - 7,38 (m, 2H), 7,34 - 7,30 (m, 2H), 7,24 - 7,22 (m, 1H), 3,83 (d, *J* = 14,4 Гц, 1H), 3,66 (d, *J* = 14,4 Гц, 1H), 3,21 - 3,17 (m, 2H), 2,49 - 2,39 (m, 2H), 2,13 - 2,08 (m, 2H), 1,02 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H).

[00772] Соединение **230c**: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,34 - 7,32 (m, 2H), 7,26 - 7,22 (m, 2H), 7,18 - 7,15 (m, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,05 - 3,03 (m, 2H), 2,22 - 2,25 (m, 4H), 1,07 (d, *J* = 6,4 Гц, 6H).

Стадия 2. Трет-бутил-2-(транс-1-бензил-2,6-диметилпиперидин-4-илиден)гидразин-1-карбоксилат (230d)

[00773] Соединение **230c** (3,31 г, 15,2 ммоль), трет-бутилгидразинкарбоксилат (2,62 г, 19,8 ммоль) и уксусную кислоту (912 мг, 15,2 ммоль) растворяли в ДХМ (30 мл).

Полученную смесь перемешивали в течение 5 часов при КТ. Смесь разбавляли ДХМ (100 мл) и промывали водой (30 мл*3). Отделенный органический слой концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (4,3 г, выход 86%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (способ 3): *t_R* = 1,76 мин, *m/z* (M+H)⁺ = 332,2.

Стадия 3. Трет-бутил-2-(транс-1-бензил-2,6-диметилпиперидин-4-ил)гидразин-1-карбоксилат (230e)

[00774] К раствору **230d** (4,3 г, 13,0 ммоль) в ТГФ (40 мл) добавляли NH₃ (30 мл, 1 М в ТГФ) при КТ. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 30 °С. MeOH (4 мл) осторожно добавляли к реакции и перемешивали в течение 30 минут при КТ. Смесь концентрировали досуха и остаток очищали с помощью обращенной хроматографии (5-95% ацетонитрил в воде) с получением указанного в заголовке соединения (2,6 г, выход

60%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (способ 3): $t_R = 1,57$ мин, $m/z (M+H)^+ = 334,2$.

Стадия 4. *транс*-1-бензил-4-гидразинеил-2,6-диметилпиперидина гидрохлорид (230f)
[00775] Соединение **230g** (2,6 г, 7,8 ммоль) растворяли в растворе HCl(г) в EtOAc (8 мл, 2 М). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Образованное твердое вещество собирали фильтрованием и фильтрационный осадок сушили с получением указанного в заголовке соединения (2,65 г, выход 99%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (способ 3): $t_R = 0,26$ мин, $m/z (M+H)^+ = 234,2$.

Стадия 5. *транс*-1-бензил-2,6-диметил-4-(4-нитро-1*H*-пиразол-1-ил)пиперидин (230g)
[00776] К раствору **230f** (2,12 г, 6,24 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли нитромалональдегид натрия (870 мг, 6,24 ммоль) и TMSCl (8 мл) при КТ. Полученную смесь перемешивали при 100 °С в течение ночи. После охлаждения до КТ смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл*3). Отделенный водный слой доводили до pH = 7 и экстрагировали EtOAc (100 мл*3). Объединенные органические слои концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (433 мг, выход 23%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,94 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,37 - 7,29 (m, 5H), 4,67 - 4,61 (m, 1H), 3,86 (d, $J = 14,4$ Гц, 1H), 3,49 (d, $J = 14,4$ Гц, 1H), 3,06 - 2,89 (m, 2H), 2,13 - 2,06 (m, 1H), 1,97 - 1,91 (m, 1H), 1,78 - 1,72 (m, 2H), 1,09-1,05 (m, 6H).

Стадия 6. 1-(*транс*-2,6-диметилпиперидин-4-ил)-1*H*-пиразол-4-амин (230h)
[00777] Соединение **230h** (150 мг) синтезировали с выходом 57% с использованием способа получения, аналогичного второй стадии Примера 4, с **230g** (433 мг, 1,38 ммоль) в качестве исходного вещества. 1H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,17 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,44 - 4,40 (m, 1H), 3,60 - 3,52 (m, 1H), 3,20 - 3,13 (m, 1H), 2,17 - 2,09 (m, 2H), 2,01 - 1,87 (m, 2H), 1,21 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1,14 (d, $J = 6,3$, 3H).

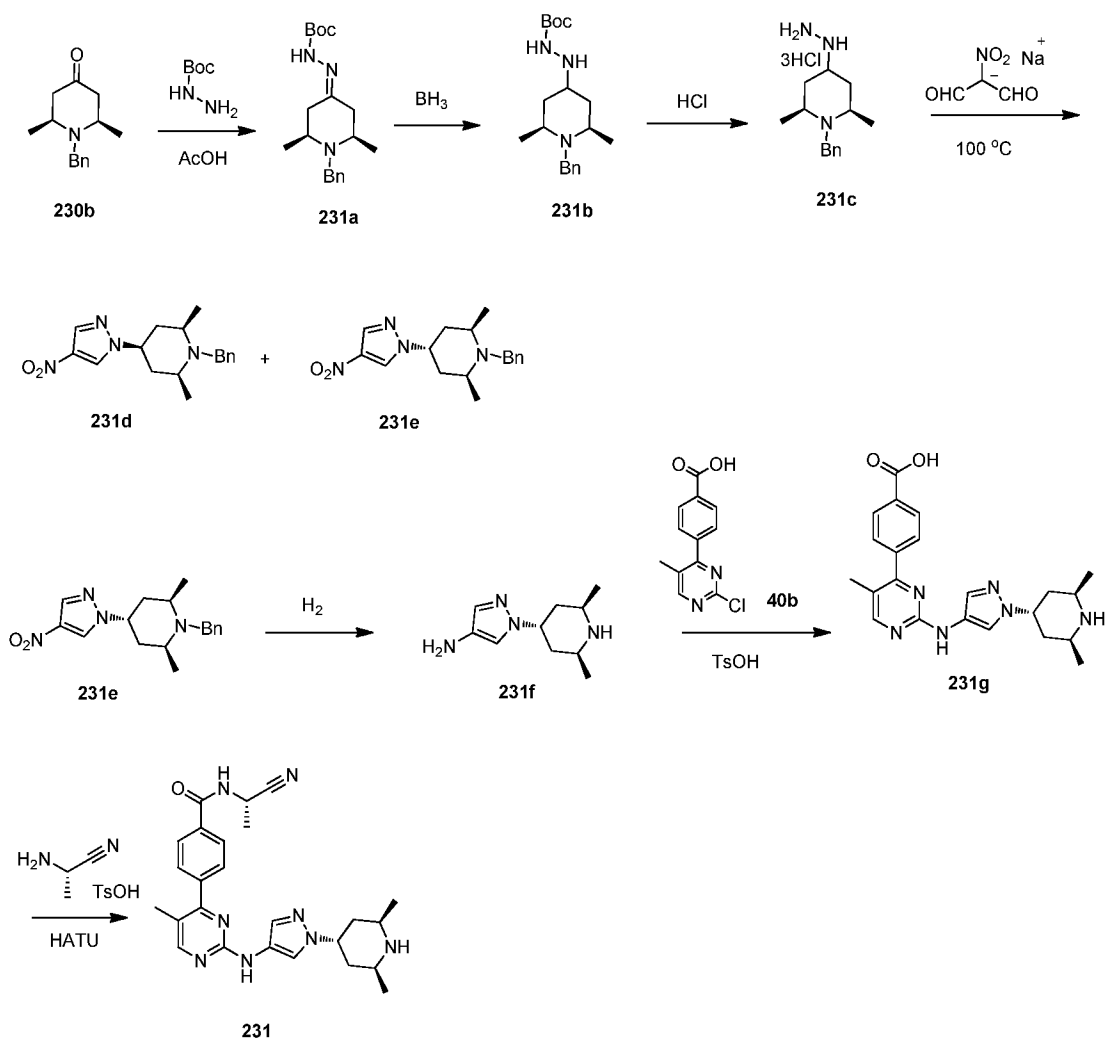
Стадия 7. 4-(2-((1-(*транс*-2,6-диметилпиперидин-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензойная кислота (230i)

[00778] Соединение **230i** (120 мг) синтезировали с выходом 46% с использованием способа получения, аналогичного шестой стадии Примера **64**, с **230h** (150 мг, 0,77 ммоль) и **40b** (160 мг, 0,64 ммоль) в качестве исходных веществ. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,38 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,51 (s, 1H), 4,54 - 4,49 (m, 1H), 3,62 - 3,53 (m, 1H), 3,17 - 3,10 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,08 - 2,05 (m, 2H), 1,97 - 1,81 (m, 2H), 1,68 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H), 1,13 (d, *J* = 5,6 Гц, 3H).

Стадия 8. *N*-((*S*)-1-цианоэтил)-4-(2-((1-(транс-2,6-диметилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид (230)

[00779] Соединение **230** (22,8 мг) синтезировали с выходом 46% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **1**, с **230i** (50 мг, 0,12 ммоль) и (*S*)-2-аминопропаннитрил-4-метилбензолсульфонатом (36 мг, 0,15 ммоль) в качестве исходных веществ. Указанное в заголовке соединение очищали с помощью *препаративной ВЭЖХ* (способ В). ЖХ/МС (Способ 2): *t*_R = 2,11 мин, *m/z* (M+H)⁺ = 459,3. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,47 (s, 1H), 9,26 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 8,55 (s, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,58 (s, 1H), 5,04 - 5,00 (m, 1H), 4,67 - 4,64 (m, 1H), 3,92 - 3,86 (m, 1H), 3,56 - 3,54 (m, 1H), 2,19 - 2,13 (m, 5H), 2,02 - 1,99 (m, 1H), 1,83 - 1,75 (m, 1H), 1,57 (d, *J* = 7,2 Гц, 3H), 1,39 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H), 1,27 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H).

Пример 231:



Стадия 1. Трет-бутил-2-(цис-1-бензил-2,6-диметилпиперидин-4-илиден)гидразин-1-карбоксилат (231a)

[00780] Соединение **231a** (2,4 г) синтезировали с 100% выходом с использованием способа получения, аналогичного второй стадии Примера **230**, с **230b** (1,29 г, 5,9 ммоль) и трет-бутилгидразинкарбоксилатом (1,02 г, 7,7 ммоль) в качестве исходных веществ. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,61 (s, 1H), 7,48 - 7,46 (m, 2H), 7,36 - 7,34 (m, 2H), 7,32 - 7,26 (m, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,02 - 2,95 (m, 2H), 2,86 - 2,80 (m, 1H), 2,38 - 2,34 (m, 1H), 2,29 - 2,21 (m, 1H), 1,97 - 1,91 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,17 (d, *J* = 4,0 Гц, 3H), 1,12 (d, *J* = 6,0 Гц, 3H).

Стадия 2. Трет-бутил-2-(цис-1-бензил-2,6-диметилпиперидин-4-ил)гидразин-1-карбоксилат (231b)

[00781] Соединение **231b** (1,94 г) синтезировали с выходом 81% с использованием

способа получения, аналогичного третьей стадии Примера **230**, с **231a** (2,4 г, 7,25 ммоль) и NH_3 (9,4 мл, 1 М в ТГФ) в качестве исходных веществ. ЖХ/МС (способ 3): $t_R = 1,36$ мин, m/z $(M+H)^+ = 334,3$.

Стадия 3. *Транс*-1-бензил-4-гидразинил-2,6-диметилпиперидин (**231c**)

[00782] Соединение **231c** (1,85 г) синтезировали с 99% выходом с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера **230**, с **231b** (1,94 г, 5,38 ммоль) в качестве исходного вещества.

Стадия 4. (2*S*,4*r*,6*R*)-1-бензил-2,6-диметил-4-(4-нитро-1*H*-пиразол-1-ил)пиперидин (**231d**) и (2*S*,4*s*,6*R*)-1-бензил-2,6-диметил-4-(4-нитро-1*H*-пиразол-1-ил)пиперидин (**231e**)

[00783] Соединения **231d** (160 мг) и **231e** (180 мг) синтезировали с выходом 21% и 24%, соответственно, используя способ получения, аналогичный пятой стадии Примера **230**, с **231c** (800 мг, 2,35 ммоль) и нитромалональдегидом натрия (327 мг, 2,35 ммоль) в качестве исходных веществ.

[00784] Соединение **231d**: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,22 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,44 - 7,28 (m, 5H), 4,32 - 4,24 (m, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,00 - 2,80 (m, 2H), 2,23 - 2,15 (m, 2H), 1,96 - 1,88 (m, 2H), 1,25 (d, $J = 5,7$ Гц, 6H).

[00785] Соединение **231e**: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,25 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,42 - 7,38 (m, 5H), 4,67 - 4,64 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,65 - 3,53 (m, 2H), 2,76 - 2,60 (m, 2H), 2,31 - 2,26 (m, 2H), 1,60 (d, $J = 6,3$ Гц, 6H).

Стадия 5. 1-((2*S*,4*s*,6*R*)-2,6-диметилпиперидин-4-ил)-1*H*-пиразол-4-амин (**231f**)

[00786] Соединение **231f** (100 мг) синтезировали с выходом 91% с использованием способа получения, аналогичного второй стадии Примера **4**, с **231e** (180 мг, 0,57 ммоль) в качестве исходного вещества. ЖХ-МС (метод 3): $t_R = 0,30$ мин, m/z $(M+H)^+ = 195,2$

Стадия 6. 4-(2-((1-((2*S*,4*s*,6*R*)-2,6-диметилпиперидин-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензойная кислота (**231g**)

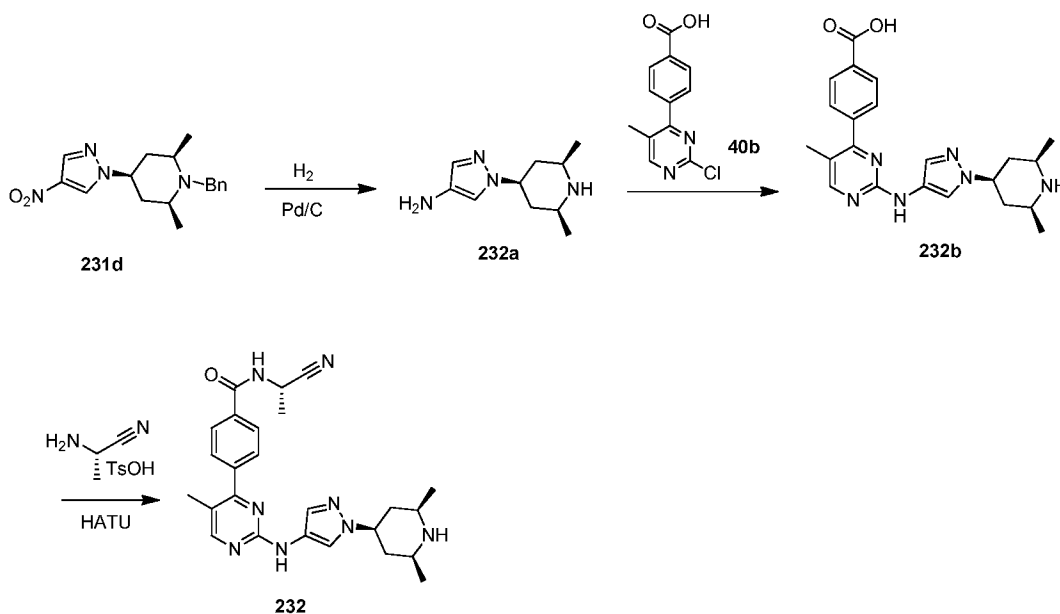
[00787] Соединение **231g** (207 мг неочищенного) синтезировали с 100% выходом с

использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 40, с **231f** (100 мг, 0,51 ммоль) и **40b** (152 мг, 0,61 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ-МС (способ 3): $t_R = 1,00$ мин, $m/z (M+H)^+ = 407,2$;

Стадия 7. N-((S)-1-цианоэтил)-4-(2-((1-((2S,4s,6R)-2,6-диметилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид (231)

[00788] Соединение **231** (16,6 мг) синтезировали с выходом 14% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 1, с **231g** (100 мг, 0,25 ммоль) и (S)-2-аминопропаннитрил-4-метилбензолсульфонатом (90 мг, 0,37 ммоль) в качестве исходных веществ. Указанное в заголовке соединение очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (способ В). ЖХ/МС (Способ 2): $t_R = 3,80$ мин, $m/z (M+H)^+ = 459,3$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,47 (s, 1H), 9,26 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,52 (шир. s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,12 (шир. s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,60 (s, 1H), 5,06 - 4,99 (m, 1H), 4,68 - 4,63 (m, 1H), 3,46 - 3,24 (m, 2H), 2,37 - 2,32 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,88 - 1,56 (m, 2H), 1,57 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1,21 (d, $J = 5,6$ Гц, 6H).

Пример 232:



Стадия 1. 1-((2S,4r,6R)-2,6-диметилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-амин (232a)

[00789] Соединение **232a** (77 мг) синтезировали с выходом 77% с использованием

способа получения, аналогичного второй стадии Примера 4, с **232d** (160 мг, 0,51 ммоль) в качестве исходного вещества. ЖХ/МС (способ 3): $t_R = 0,31$ мин, $m/z (M+H)^+ = 195,1$.

Стадия 2. 4-(2-((1-((2S,4r,6R)-2,6-диметилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензойная кислота (232b)

[00790] Соединение **232b** (60 мг) синтезировали с выходом 38% с использованием способа получения, аналогичного четвертой стадии Примера 40, с **232a** (77 мг, 0,40 ммоль) и **40b** (116 мг, 0,47 ммоль) в качестве исходных веществ. ЖХ/МС (способ 3): $t_R = 1,02$ мин, $m/z (M+H)^+ = 407,2$.

Стадия 3. N-((S)-1-цианоэтил)-4-(2-((1-((2S,4r,6R)-2,6-диметилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид (232)

[00791] Соединение **232** (15,7 мг) синтезировали с выходом 28% с использованием способа получения, аналогичного последней стадии Примера 1, с **232b** (50 мг, 0,12 ммоль) и (S)-2-аминопропаннитрил-4-метилбензолсульфонатом (36 мг, 0,15 ммоль) в качестве исходных веществ. Указанное в заголовке соединение очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (способ В). ЖХ/МС (Способ 2): $t_R = 2,09$ мин, $m/z (M+H)^+ = 459,3$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,47 (s, 1H), 9,27 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 8,70 (шир. s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,13 (шир. s, 1H), 8,02 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,58 (s, 1H), 5,04 - 5,00 (m, 1H), 4,53 - 4,42 (m, 1H), 3,46 - 3,24 (m, 2H), 2,20 - 2,14 (m, 5H), 1,89 - 1,72 (m, 2H), 1,57 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1,27 (d, $J = 6,4$ Гц, 3H), 1,21 (d, $J = 6,4$ Гц, 3H).

Пример 233. Испытание на биологическую активность

[00792] Соединения тестировали в отношении JAK1, JAK2, JAK2V617F и TYK2.

[00793] Форматы анализа: Активность JAK определяли в реакционном буфере 50 mM HEPES, 0,01% Brij35, 10 mM MgCl₂, 2 mM DTT с помощью микрожидкостного анализа. Фосфорилирование меченого FAM пептидного субстрата контролировали при помощи Caliper EZ Reader II (Perkin Elmer). Условия анализа для каждой серии ферментов (Carna Biosciences) были оптимизированы для получения 10% скорости конверсии пептидного субстрата.

[00794] Исследуемые соединения растворяли в ДМСО до исходной концентрации 10

мМ. 3-кратные серийно разбавленные соединения с верхней концентрацией 5 мкМ предварительно инкубировали с JAK1, JAK2, JAK2V617F или TYK2 в указанных концентрациях в течение 10 мин при температуре окружающей среды. Конечная концентрация ДМСО в аналитической смеси составляла 1%. Последовательно добавляли меченый FAM пептидный субстрат (конечная концентрация 3 мкМ) и АТФ (концентрация К.М. или 1 мМ) для инициирования реакции киназы при 28 °С. Реакцию останавливали добавлением 50 мМ ЭДТА. Время реакции для JAK1, JAK2, JAK2V617F и TYK2 составляло 120 мин, 20 мин, 30 мин и 10 мин, соответственно.

[00795] Лунку в планшете без фермента определяли как 100% ингибирование, а лунку без соединения, но с эквивалентным ДМСО определяли как отсутствие ингибирования. Процент ингибирования рассчитывали по следующей формуле.

$$\% \text{ ингибирования} = \frac{(\text{преобразование}_{\text{max}} - \text{преобразование}_{\text{образец}})}{(\text{преобразование}_{\text{max}} - \text{преобразование}_{\text{min}})} * 100$$

Преобразование_{max} означает скорость преобразования в положительной лунке без добавления соединения

Преобразование_{min} означает скорость преобразования в лунке без добавления фермента

Преобразование_{образец} означает скорость преобразования тестируемых соединений

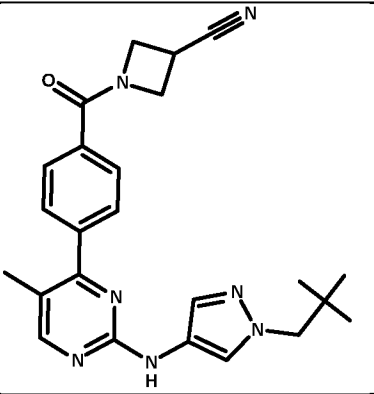
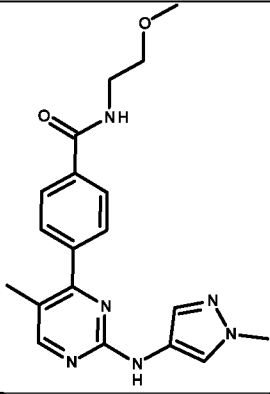
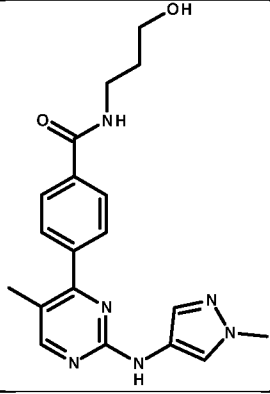
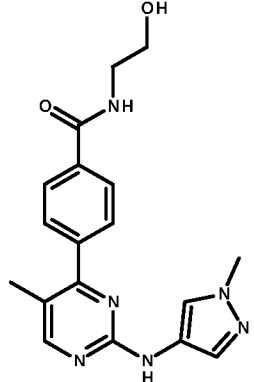
[00796] Построили кривую зависимости "доза-эффект" (процент ингибирования) и определяли значения IC50 при помощи программного обеспечения GraphPad.

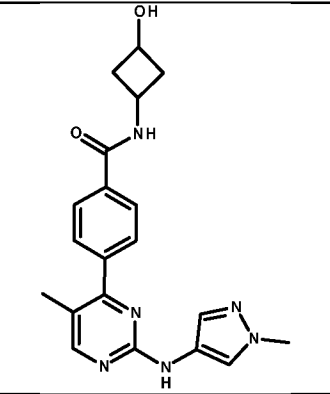
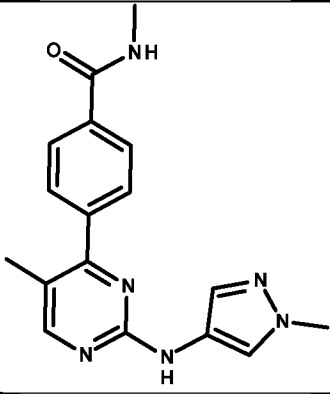
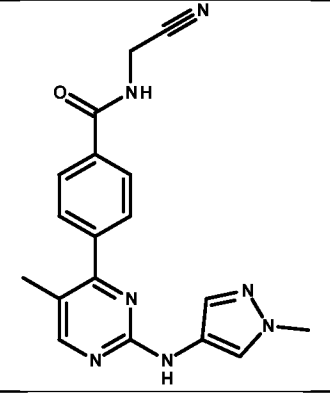
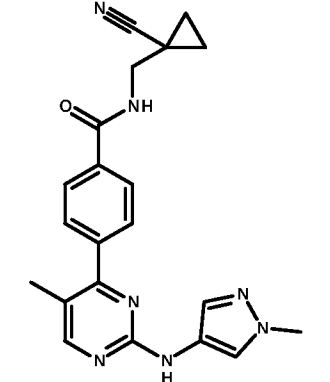
[00797] Иллюстративные результаты приведены в **таблице 3**.

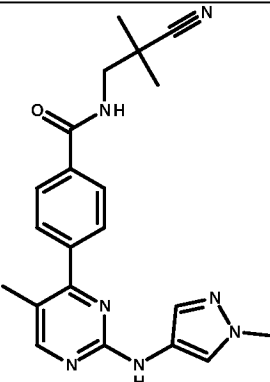
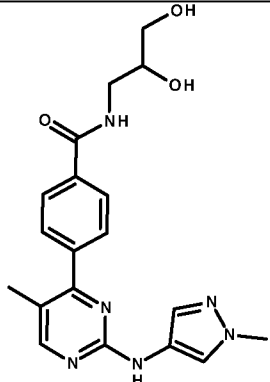
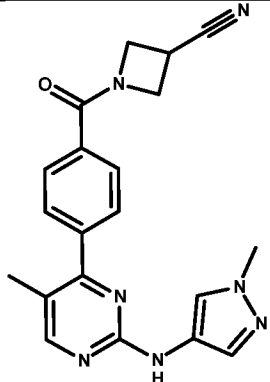
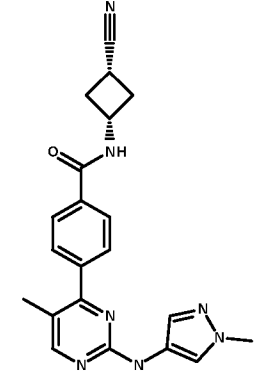
Таблица 3 Краткое описание иллюстративных структур

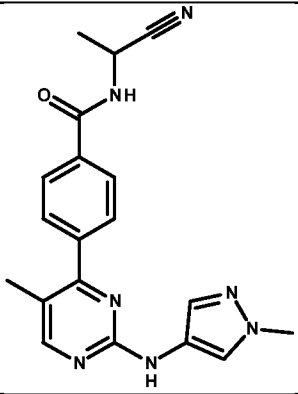
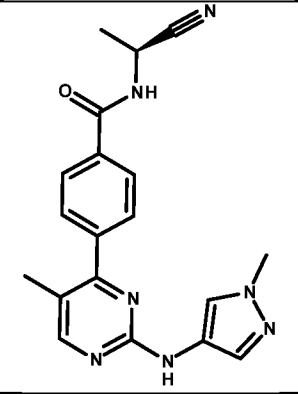
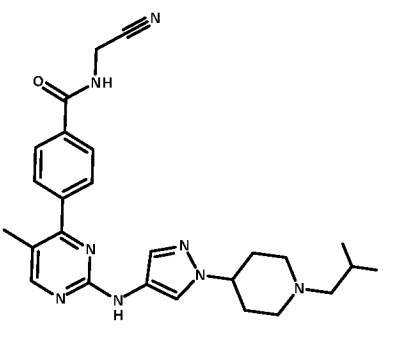
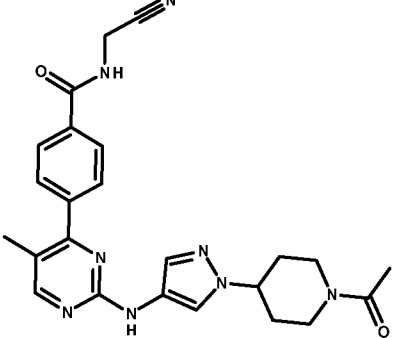
Пример	Структура	Название по IUPAC	Молярная масса

1		<p>N-(цианометил)-4-(2-((1-(1- (цианометил)пиперидин-4-ил)-1H- пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиридин- 4-ил)бензамид</p>	455,51
2		<p>N-(2-цианоэтил)-4-(5-метил-2-((1-метил- 1H-пиразол-4-ил)амино)пиридин-4- ил)бензамид</p>	361,40
3		<p>N-(трет-бутил)-4-(4-((4-(4- (цианометил)карбамоил)фенил)-5- метилпиридин-2-ил)амино)-1H- пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксамид</p>	515,61
4		<p>N-(цианометил)-4-(2-((1-(2-цианометил)- 1H-пиразол-4-ил)амино)-5- метилпиридин-4-ил)бензамид</p>	372,38

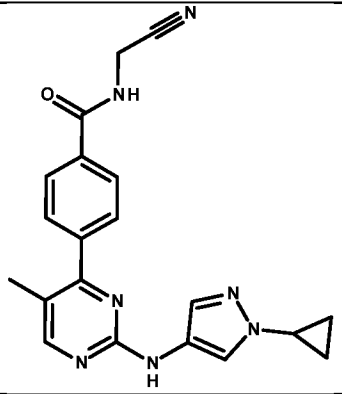
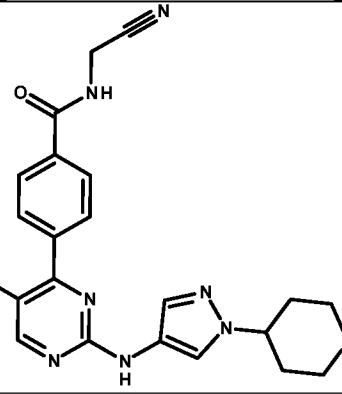
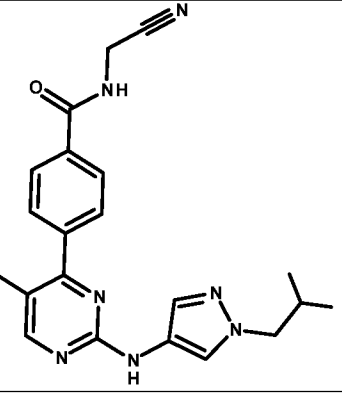
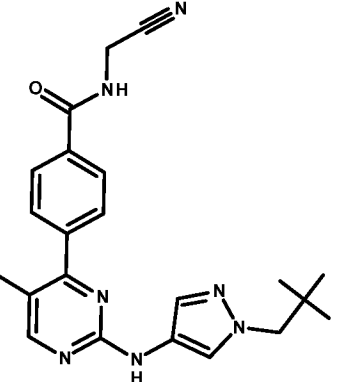
5		1-(4-(5-метил-2-((1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензоил)азетидин-3-карбонитрил	441,41
6		N-(2-метоксиэтил)-4-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид	366,42
7		N-(3-гидроксипропил)-4-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид	366,42
8		N-(2-гидроксиэтил)-4-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид	352,39

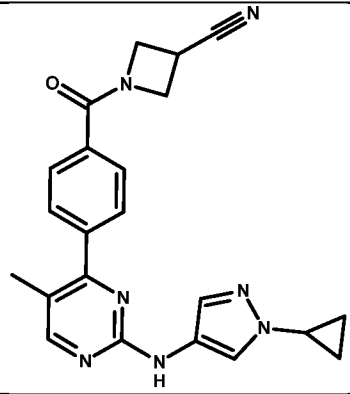
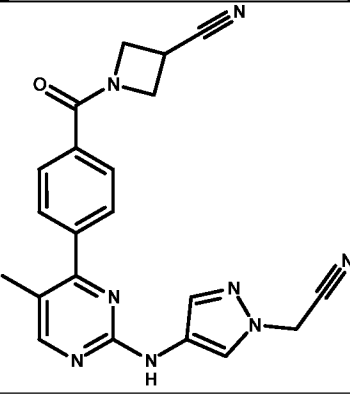
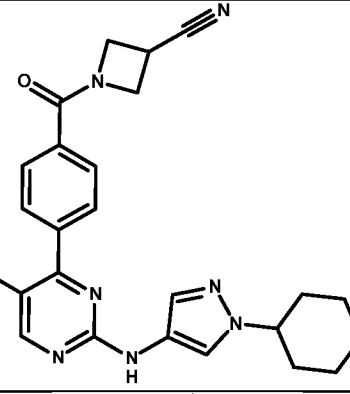
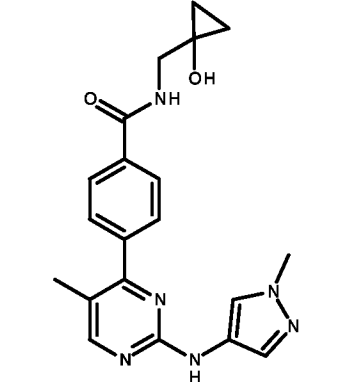
9		N-(3-гидроксициклобутил)-4-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид	378,43
10		N-метил-4-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид	322,36
11		N-(цианометил)-4-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид	347,37
12		N-((1-цианоциклопропил)метил)-4-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид	387,44

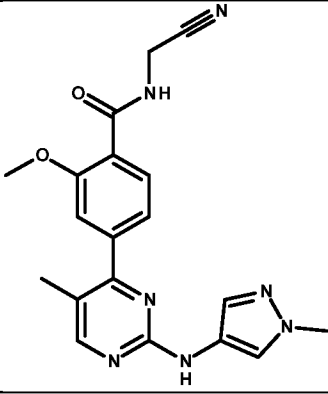
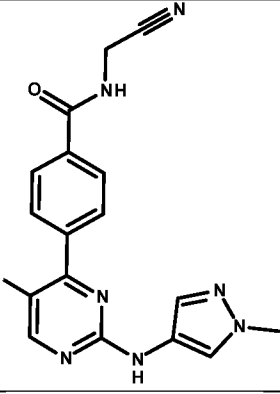
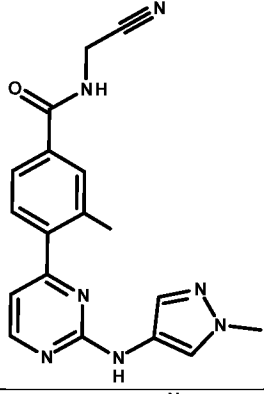
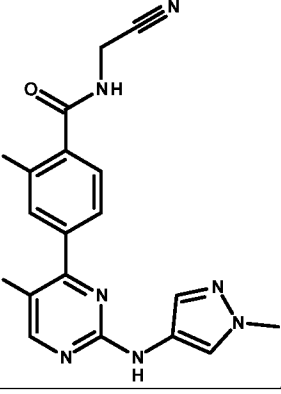
13		N-(2-циано-2-метилпропил)-4-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид	389,45
14		N-(2,3-дигидроксипропил)-4-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид	382,42
15		1-(4-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензоил)азетидин-3-карбонитрил	373,41
16		N-((1s,3s)-3-цианоциклобутил)-4-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид	387,44

17		N-(1-цианоэтил)-4-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид	361,40
18		(S)-N-(1-цианоэтил)-4-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид	361,40
19		N-(цианометил)-4-(2-((1-(1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид	480,51
20		4-(2-((1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-N-(цианометил)бензамид	458,51

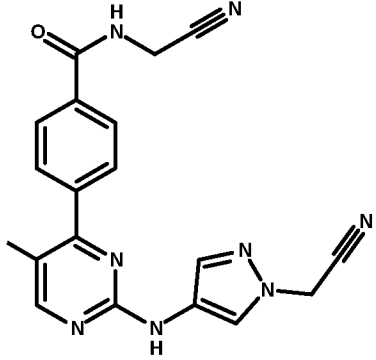
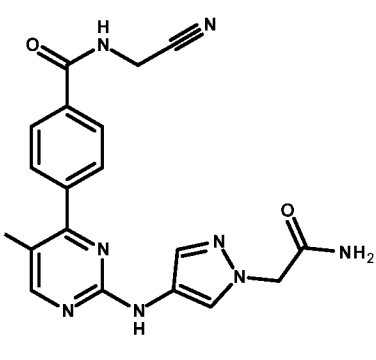
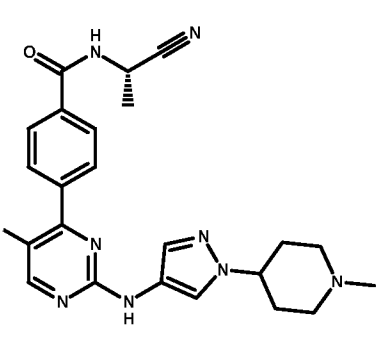
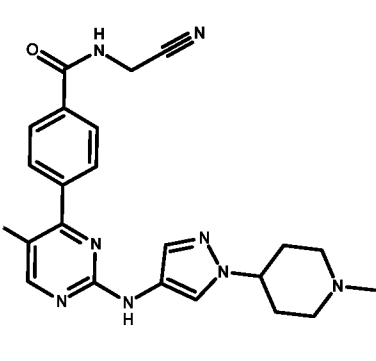
21		N-(цианометил)-4-(5-метил-2-((1-(1-пивалоилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид	500,59
22		N-(цианометил)-4-(5-метил-2-((1-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид	498,50
23		1-(4-(2-((1-(1-(цианометил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензоил)азетидин-3-карбонитрил	481,55
24		N-(цианометил)-4-(2-((1-(1-(циклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид	484,55

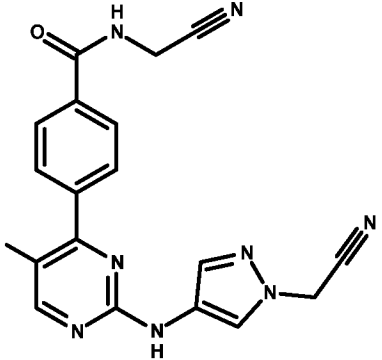
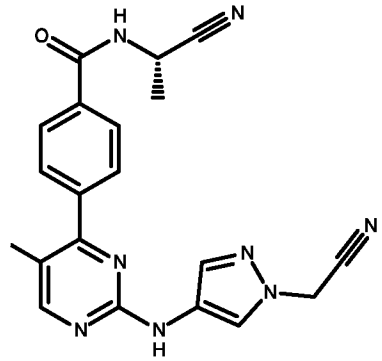
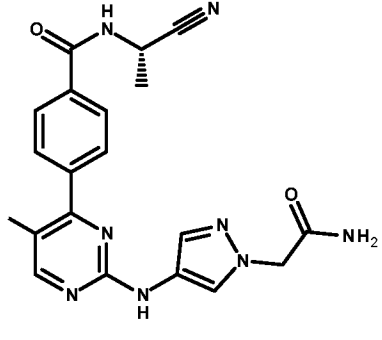
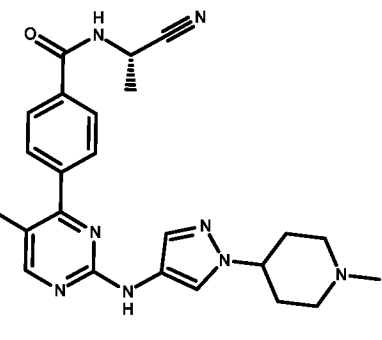
25		N-(цианометил)-4-(2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид	373,41
26		N-(цианометил)-4-(5-метил-2-((1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид	417,46
27		N-(цианометил)-4-(2-((1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид	397,38
28		N-(цианометил)-4-(5-метил-2-((1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид	415,37

29		1-(4-(2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензоил)азетидин-3-карбонитрил	399,45
30		1-(4-(2-((1-(цианометил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензоил)азетидин-3-карбонитрил	398,42
31		1-(4-(5-метил-2-((1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензоил)азетидин-3-карбонитрил	443,50
32		N-((1-гидроксициклопропил)метил)-4-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид	378,43

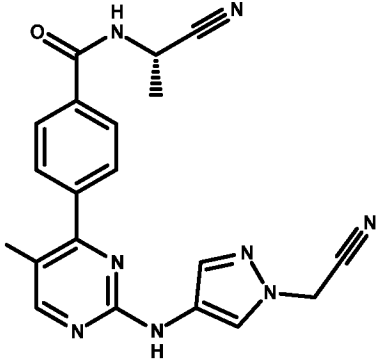
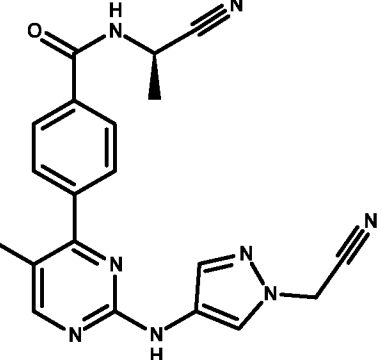
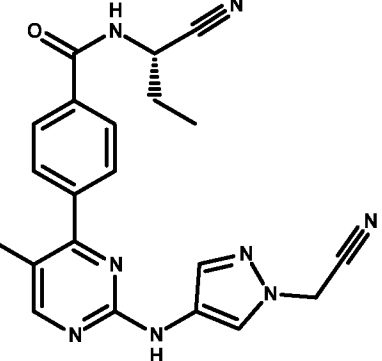
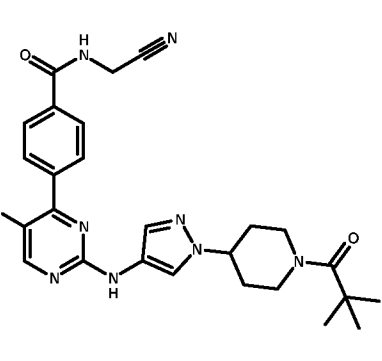
33		N-(цианометил)-2-метокси-4-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид	377,40
34		4-(5-хлор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(цианометил)бензамид	367,79
35		N-(цианометил)-3-фтор-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид	351,34
36		N-(цианометил)-2-фтор-4-(5-фтор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид	369,33

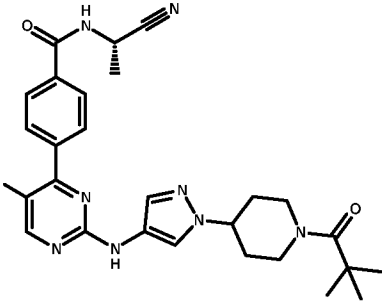
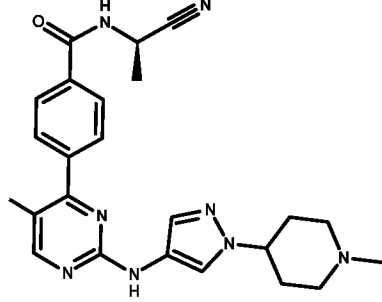
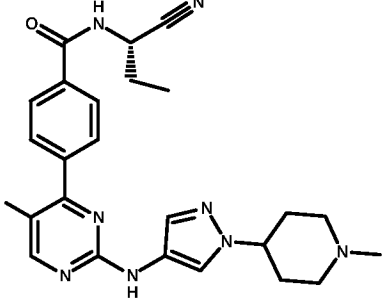
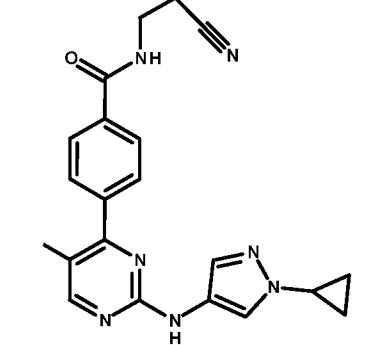
37		N-((1-цианоциклопропил)метил)-4-(5-метил-2-((1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид	457,53
38		N-(цианометил)-4-(5-метил-2-((1-(1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид	498,58
39		(S)-4-(5-хлор-2-((1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид	451,91
40		(S)-N-(1-цианоэтил)-4-(2-((1-(цианометил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид	386,41

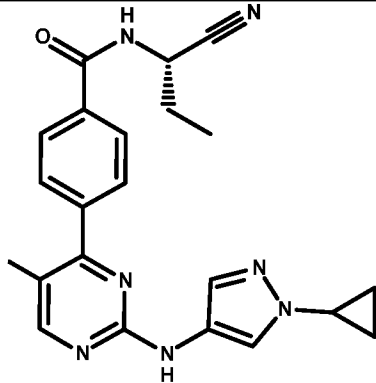
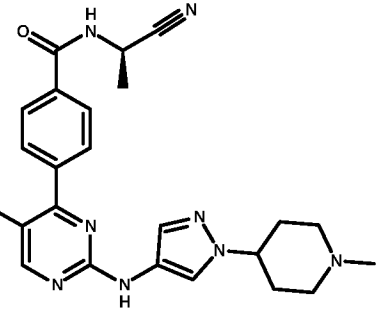
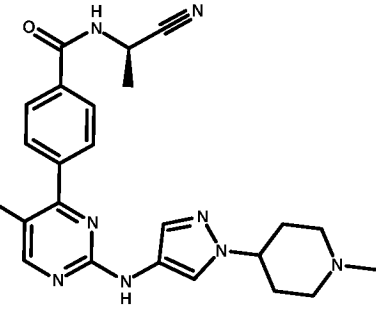
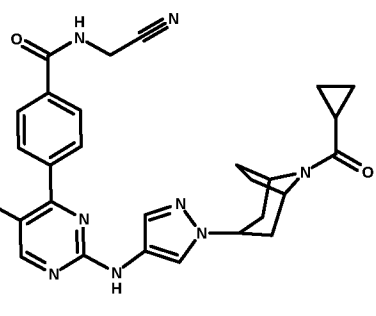
41		4-(5-хлор-2-((1-(цианометил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(цианометил)бензамид	392,80
42		4-(2-((1-(2-амино-2-оксоэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-хлорпиримидин-4-ил)-N-(цианометил)бензамид	410,82
43		(S)-4-(5-хлор-2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид	464,95
44		4-(5-хлор-2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(цианометил)бензамид	450,92

45		N-(цианометил)-4-(2-((1-(цианометил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)бензамид	376,35
46		(S)-4-(5-хлор-2-((1-(цианометил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид	406,83
47		(S)-4-(2-((1-(2-амино-2-оксоэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-хлорпиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид	424,84
48		(S)-N-(1-цианоэтил)-4-(5-метил-2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид	444,53

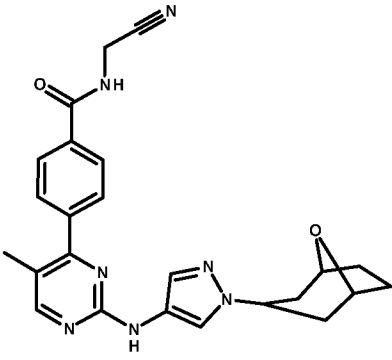
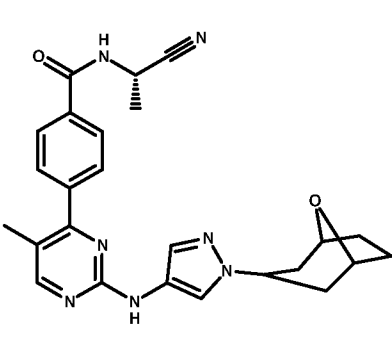
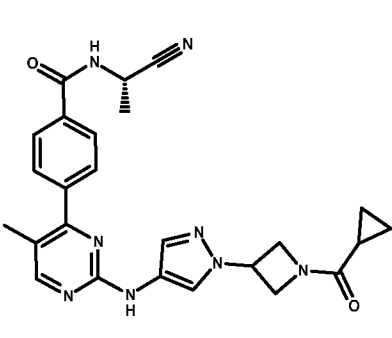
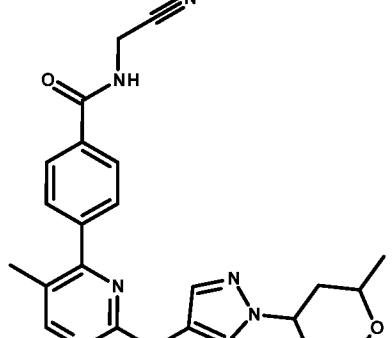
49		N-(цианометил)-4-(5-метил-2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид	430,50
50		(S)-N-(1-цианоэтил)-4-(5-фтор-2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид	448,50
51		N-(цианометил)-4-(2-((1-(1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид	502,57
52		(R)-N-(1-цианоэтил)-4-(2-((1-(1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид	516,59

53		(S)-N-(1-цианоэтил)-4-(2-((1- (цианометил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5- фторпиримидин-4-ил)бензамид	390,37
54		(R)-N-(1-цианоэтил)-4-(2-((1- (цианометил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5- метилпиримидин-4-ил)бензамид	386,41
55		(S)-4-(2-((1-цианометил)-1H-пиразол-4- ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-N- (1-цианопропил)бензамид	400,44
56		N-(цианометил)-4-(5-фтор-2-((1-(1- пивалоилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4- ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид	504,56

57		(S)-N-(1-цианоэтил)-4-(5-фтор-2-((1-(1-пивалоилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид	518,58
58		(R)-4-(5-хлор-2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид	464,95
59		(S)-N-(1-цианопропил)-4-(5-фтор-2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид	462,52
60		4-(5-хлор-2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-((1-цианоциклопропил)метил)бензамид	433,89

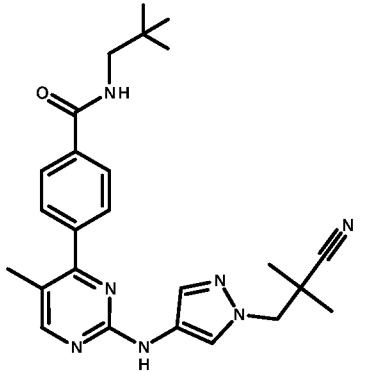
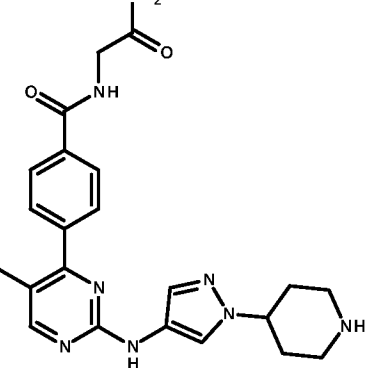
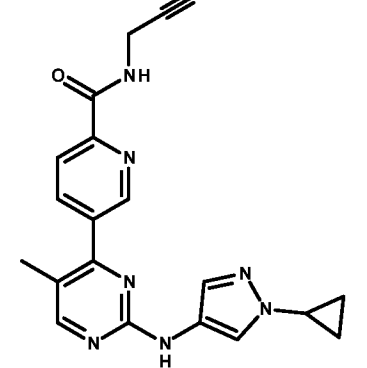
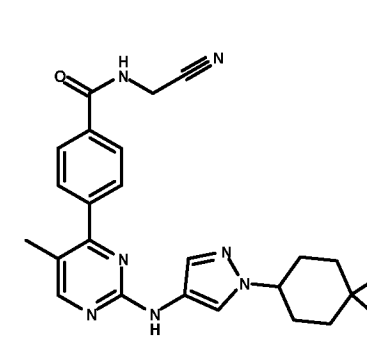
61		<p>(S)-4-(5-хлор-2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид</p>	421,88
62		<p>(R)-N-(1-цианоэтил)-4-(5-метил-2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид</p>	444,53
63		<p>(R)-N-(1-цианоэтил)-4-(5-фтор-2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид</p>	448,50
64		<p>N-(цианометил)-4-(2-((1-((1R,3r,5S)-8-(циклопропанкарбонил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид</p>	510,59

65		<p>N-(цианометил)-4-(5-метил-2-((1- ((1R,3r,5S)-8-(1- метилциклопропанкарбонил)-8- азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1H- пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4- ил)бензамид</p>	524,62
66		<p>N-(цианометил)-4-(5-метил-2-((1-(1- метил-2-оксопиперидин-4-ил)-1H- пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4- ил)бензамид</p>	444,49
67		<p>N-(цианометил)-4-(5-метил-2-((1- (тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-1H-пиразол- 4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид</p>	417,46
68		<p>N-(цианометил)-4-(2-(1-цис-2,6- диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H- пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин- 4-ил)бензамид</p>	445,52

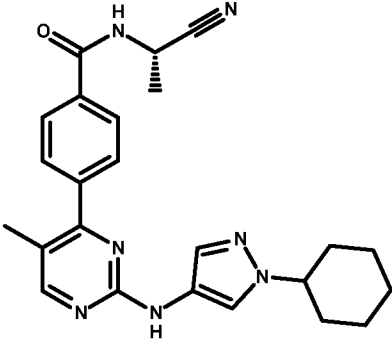
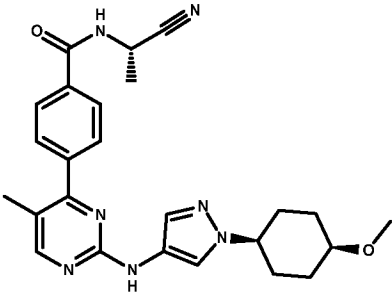
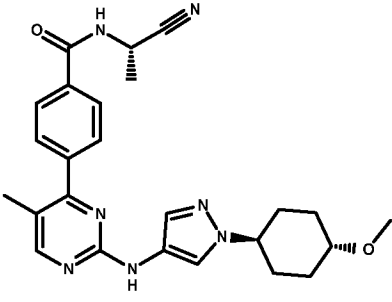
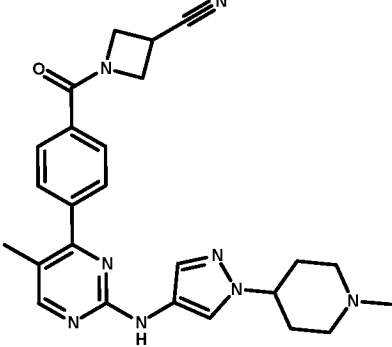
69		4-(2-((1-((1R,5S)-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-N-(цианометил)бензамид	443,50
70		4-(2-((1-(1R,5S)-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-N-((S)-1-цианоэтил)бензамид	457,53
71		(S)-N-(1-цианоэтил)-4-(2-((1-(1-(циклопропанкарбонил)азетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид	470,53
72		N-(цианометил)-4-(5-метил-2-((1-(2-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид	431,49

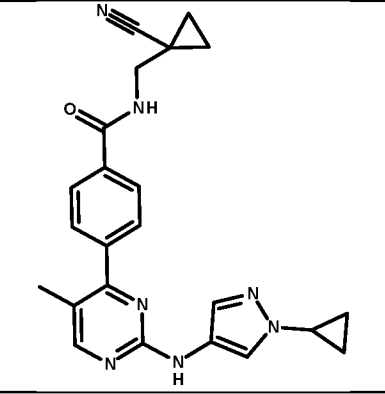
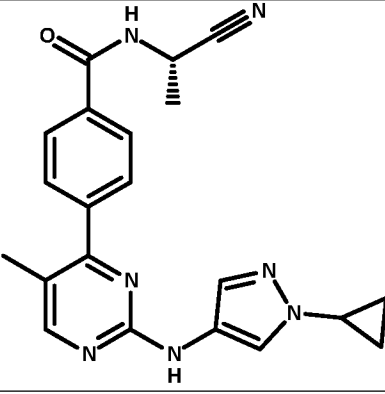
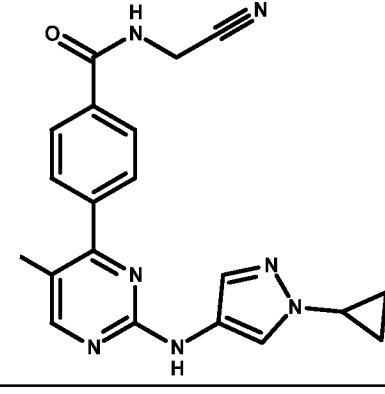
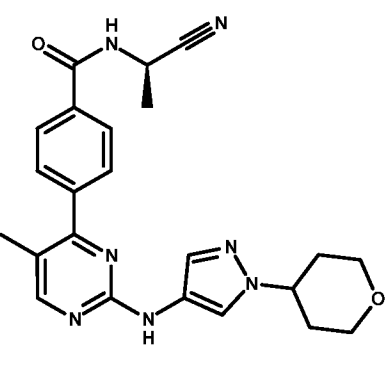
73		<p>N-((S)-1-цианоэтил)-4-(2-((1-(цис-2,6-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид</p>	459,54
74		<p>N-(цианометил)-4-(2-((1-(1-(1-гидроксициклопропан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид</p>	500,55
75		<p>(S)-4-(5-метил-2-((1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)бензамид</p>	474,48
76		<p>4-(5-метил-2-((1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид</p>	460,45

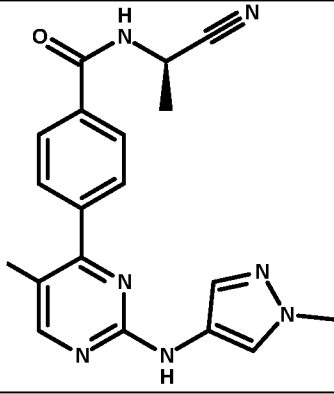
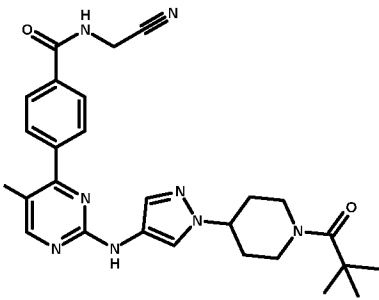
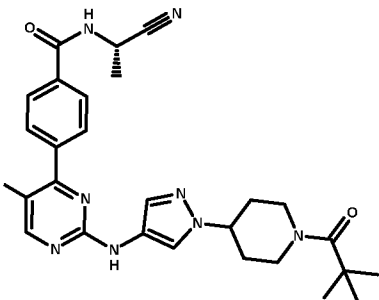
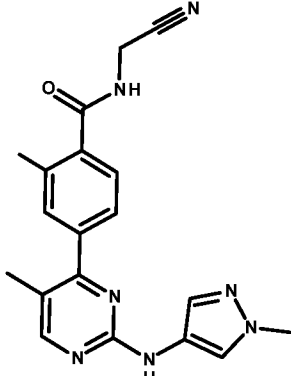
77		4-(5-метил-2-((1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(3,3,3-трифторпропил)бензамид	474,48
78		4-(5-хлор-2-((1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид	477,95
79		(S)-N-(1-цианоэтил)-4-(2-((1-(1-(1-гидроксициклопропан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид	514,58
80		4-(5-хлор-2-((1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(2-циано-2-метилпропил)бензамид	479,96

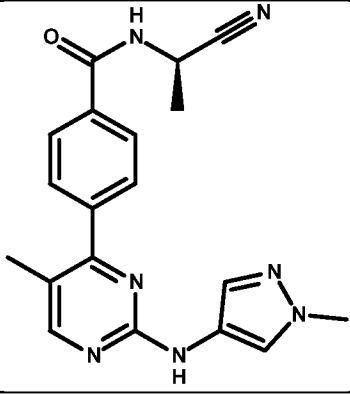
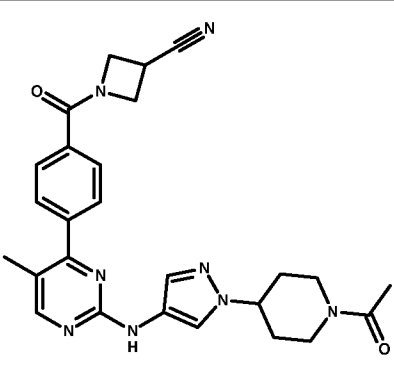
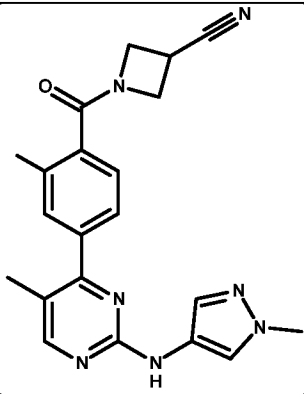
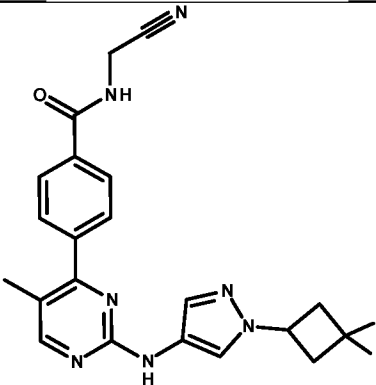
81		4-(2-((1-(2-циано-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-N-(2,2-трифторэтил)бензамид	457,45
82		N-(2-амино-2-оксоэтил)-4-(5-метил-2-((1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид	434,49
83		N-(цианометил)-5-(2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)пиколинамид	374,40
84		N-(цианометил)-4-(2-((1-(4,4-дифторциклогексил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид	451,47

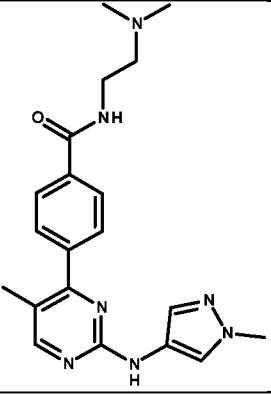
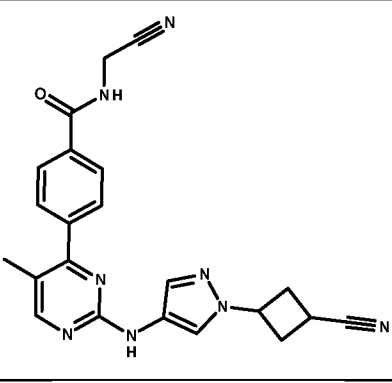
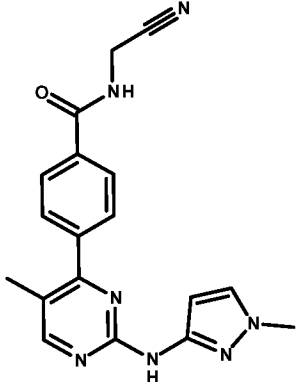
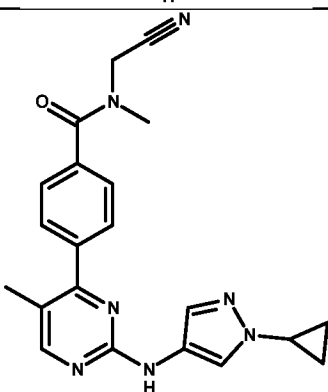
85		(S)-N-(1-цианоэтил)-4-(2-((1-(4,4-дифторциклогексил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид	465,50
86		4-(2-((1-(цис-4-цианоциклогексил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид	483,49
87		4-(2-((1-(транс-4-цианоциклогексил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид	483,49
88		(S)-4-(5-хлор-2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианопропил)бензамид	478,98

89		(S)-N-(1-цианоэтил)-4-(2-((1-циклогексил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид	429,52
90		N-((S)-1-цианоэтил)-4-(2-((1-(цис-4-метоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид	459,54
91		N-((S)-1-цианоэтил)-4-(2-((1-(транс-4-метоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид	459,54
92		1-(4-(5-метил-2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензоил)азетидин-3-карбонитрил	456,54

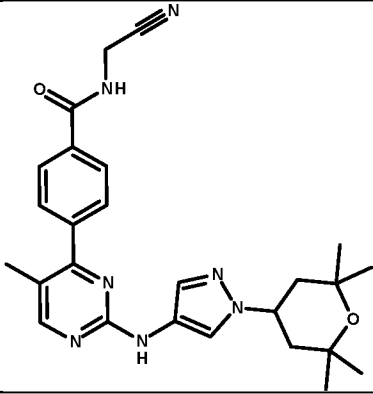
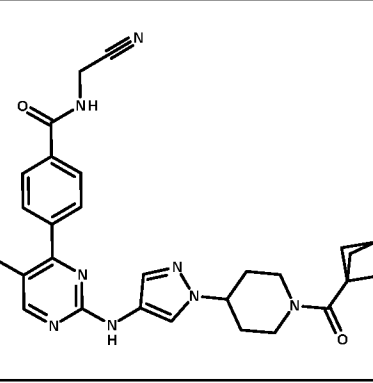
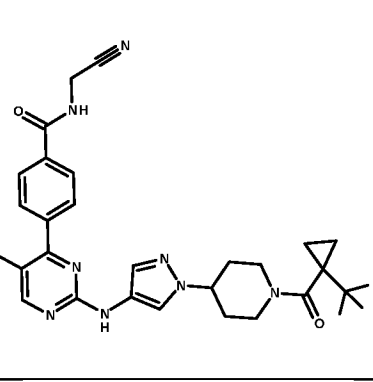
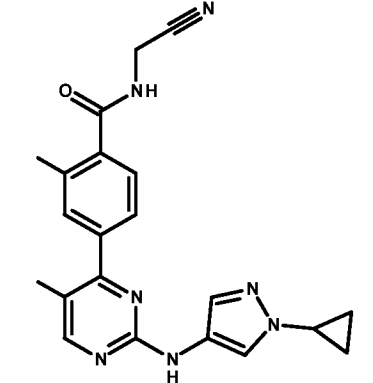
93		N-((1-цианоциклопропил)метил)-4-(2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид	413,47
94		(S)-N-(1-цианоэтил)-4-(2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид	387,44
95		4-(5-хлор-2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(цианометил)бензамид	393,83
96		(R)-N-(1-цианоэтил)-4-(5-метил-2-((1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид	431,49

97		(R)-4-(5-хлор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид	381,82
98		4-(5-хлор-2-((1-(1-пивалоилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(цианометил)бензамид	521,01
99		(S)-4-(5-хлор-2-((1-(1-пивалоилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид	535,04
100		N-(цианометил)-2-фтор-4-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид	365,36

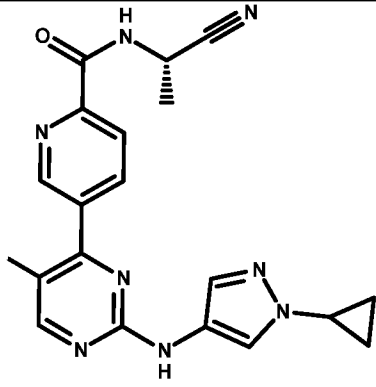
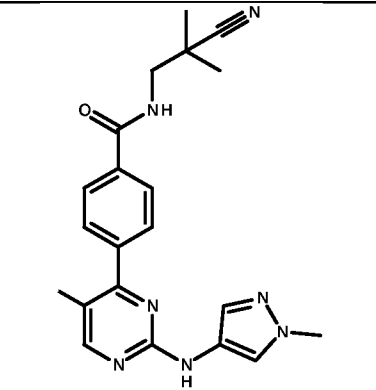
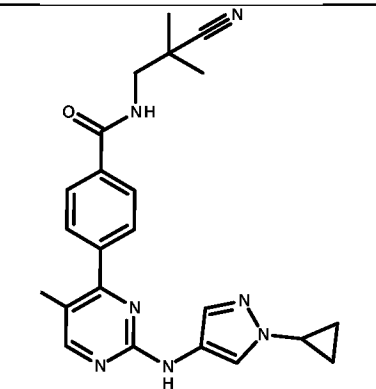
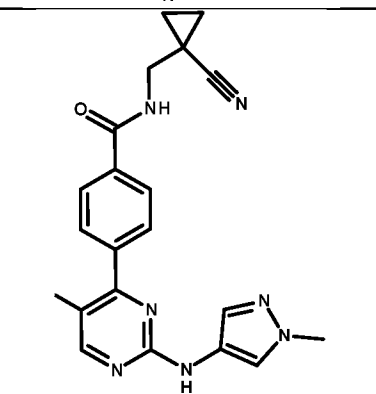
101		(R)-N-(1-цианоэтил)-4-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид	361,40
102		1-(4-(2-((1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензоил)азетидин-3-карбонитрил	484,55
103		1-(2-фтор-4-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензоил)азетидин-3-карбонитрил	391,40
104		N-(цианометил)-4-(2-((1-(3,3-дифторциклобутил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид	423,42

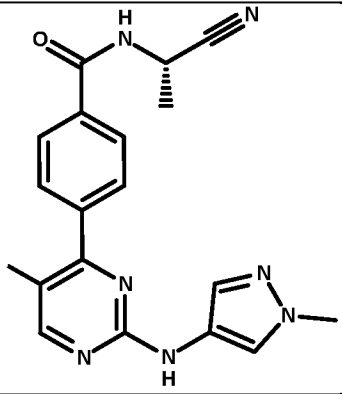
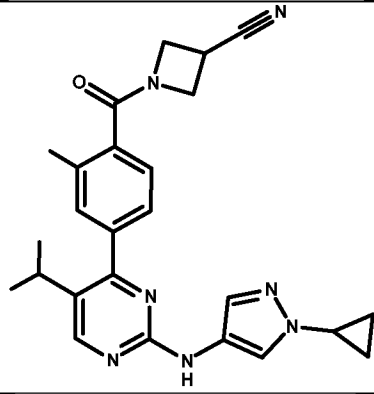
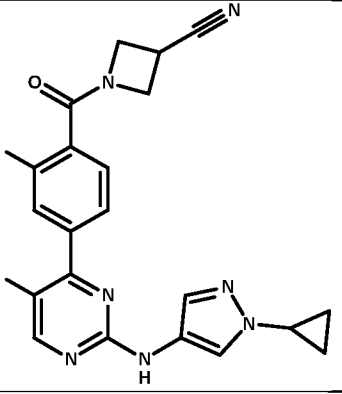
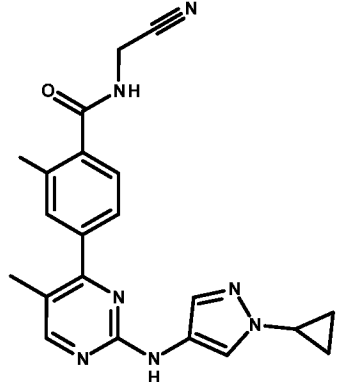
105		N-(2-(диметиламино)этил)-4-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид	379,46
106		4-(2-((1-(3-цианоциклобутил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-N-(цианометил)бензамид	412,45
107		N-(цианометил)-4-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид	347,37
108		N-(цианометил)-4-(2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-N-метилбензамид	387,44

109		<p>N-(цианометил)-4-(2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(дифторметил)пиримидин-4-ил)-2-фторбензамид</p>	427,38
110		<p>N-(цианометил)-4-(2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(дифторметил)пиримидин-4-ил)бензамид</p>	409,39
111		<p>(S)-4-(5-хлор-2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид</p>	407,86
112		<p>N-(цианометил)-4-(5-метил-2-((1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид</p>	429,40

113		N-(цианометил)-4-(5-метил-2-((1-(2,2,6,6-тетрамилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид	473,57
114		4-(2-((1-(1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-N-(цианометил)бензамид	510,59
115		N-(цианометил)-4-(5-метил-2-((1-(1-(1-(трифторметил)циклопропан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид	552,55
116		N-(цианометил)-4-(2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-2-фторбензамид	395,36

117		<p>(S)-N-(1-цианоэтил)-4-(2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-2-фторбензамид</p>	409,39
118		<p>N-(цианометил)-4-(5-метил-2-((1-(1-(3-метилоксетан-3-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид</p>	514,58
119		<p>(S)-N-(1-цианоэтил)-4-(2-((1-(1-(2-гидроксиацетил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид</p>	488,54
120		<p>5-(5-хлор-2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(цианометил)пиколинамид</p>	394,82

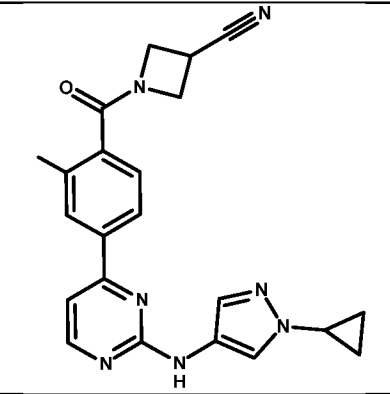
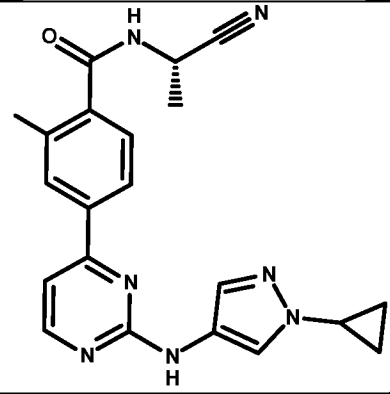
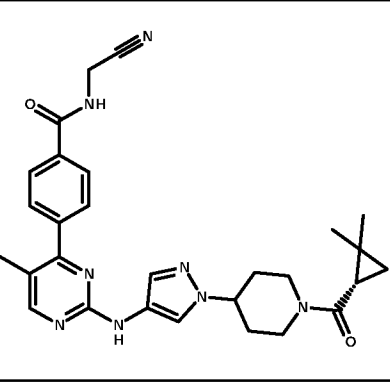
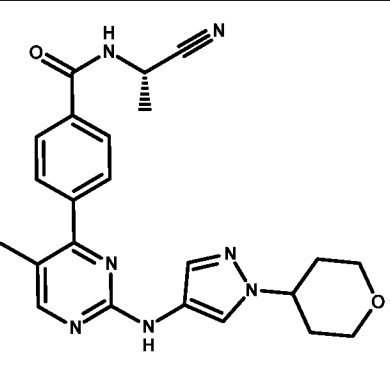
121		<p>(S)-5-(5-хлор-2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)пиколинамид</p>	408,84
122		<p>4-(5-хлор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(2-циано-2-метилпропил)бензамид</p>	409,87
123		<p>4-(5-хлор-2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(2-циано-2-метилпропил)бензамид</p>	435,91
124		<p>4-(5-хлор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-((1-цианоциклопропил)метил)бензамид</p>	407,86

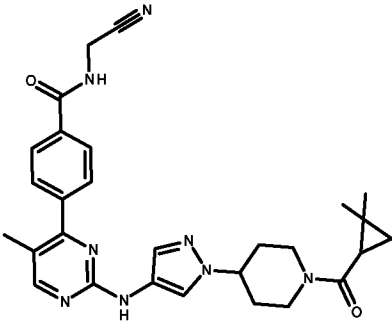
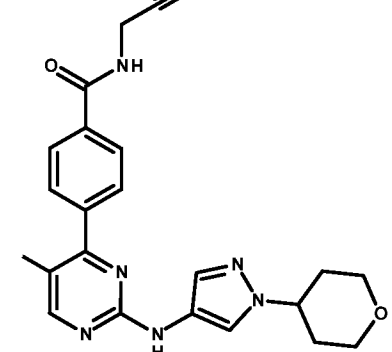
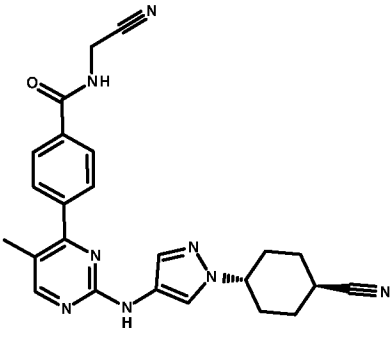
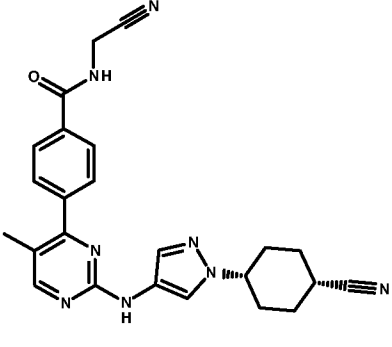
125		(S)-4-(5-хлор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид	381,82
126		1-(4-(2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(дифторметил)пиримидин-4-ил)-2-фторбензоил)азетидин-3-карбонитрил	453,42
127		1-(4-(2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-2-фторбензоил)азетидин-3-карбонитрил	421,40
128		N-(цианометил)-4-(2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-2-фторбензамид	391,40

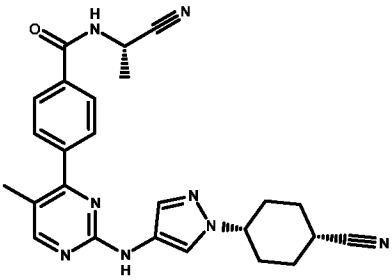
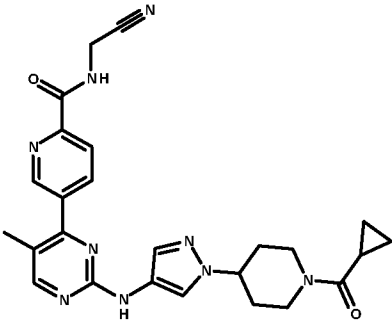
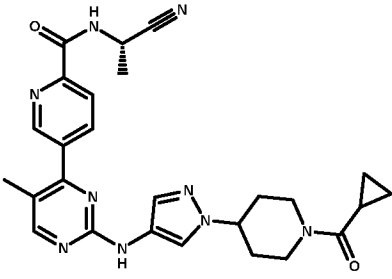
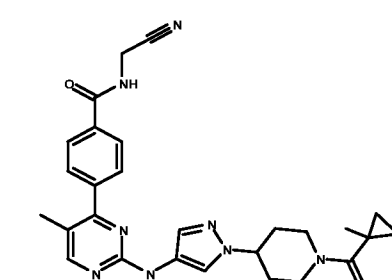
129		<p>(S)-N-(1-цианоэтил)-4-(2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-2-фторбензамид</p>	405,43
130		<p>N-(цианометил)-2-фтор-4-(5-фтор-2-((1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид</p>	437,33
131		<p>N-(цианометил)-4-(2-((1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-2-фторбензамид</p>	419,34
132		<p>N-(цианометил)-4-(2-((1-(4-гидроксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид</p>	431,49

133		N-(2-циано-2-метилпропил)-4-(5-метил-2-((1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид	459,54
134		N-(цианометил)-4-(5-метил-2-((1-((1R,3s,5S)-8-(2,2,2-трифторэтил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид	524,54
135		4-(5-хлор-2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(цианометил)-2-фторбензамид	411,82
136		1-(4-(5-хлор-2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-фторбензоил)азетидин-3-карбонитрил	437,86

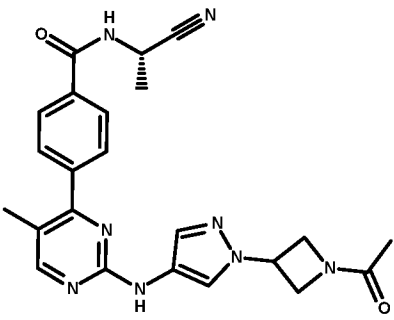
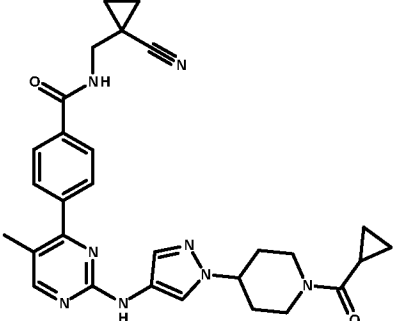
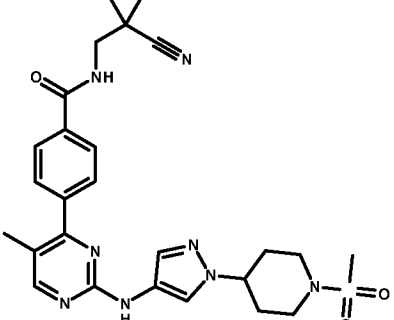
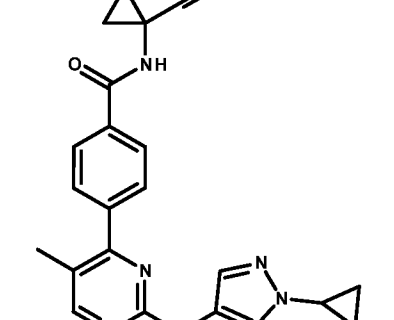
137		<p>(S)-4-(5-хлор-2-((1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)-2-фторбензамид</p>	425,85
138		<p>(S)-N-(1-цианоэтил)-4-(2-((1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-(дифторметил)пиримидин-4-ил)-2-фторбензамид</p>	441,41
139		<p>N-(цианометил)-4-(2-((1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-фторбензамид</p>	377,37
140		<p>1-(4-(2-((1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-2-фторбензоил)азетидин-3-карбонитрил</p>	417,44

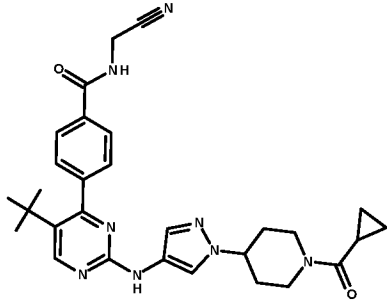
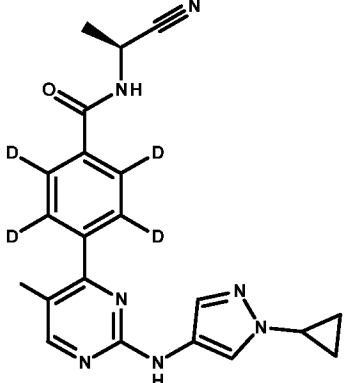
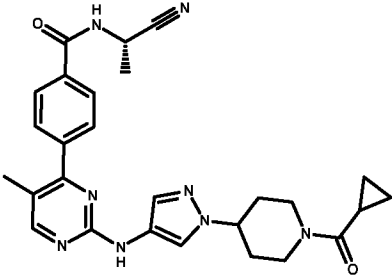
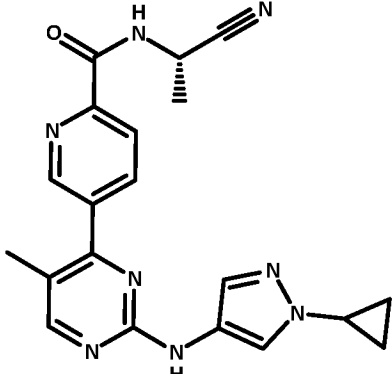
141		1-(4-(2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-фторбензоил)азетидин-3-карбонитрил	403,41
142		(S)-N-(1-цианоэтил)-4-(2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-фторбензамид	391,40
143		(S)-N-(цианометил)-4-(2-((1-(1-(2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид	512,60
144		(S)-N-(1-цианоэтил)-4-(5-метил-2-((1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид	431,49

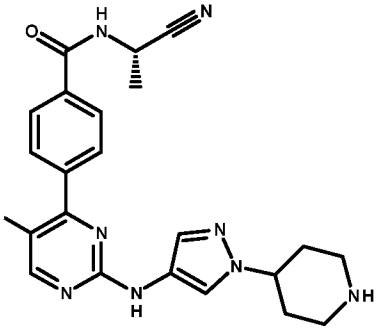
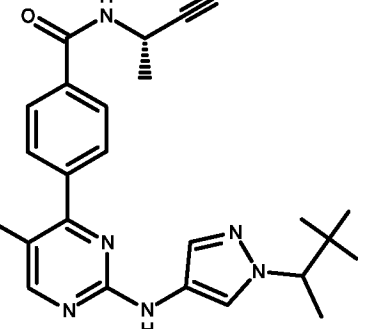
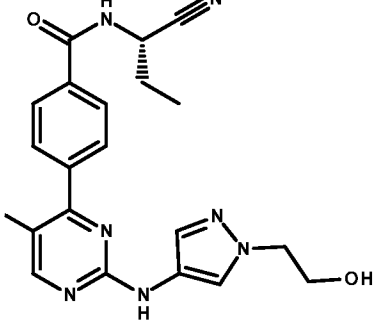
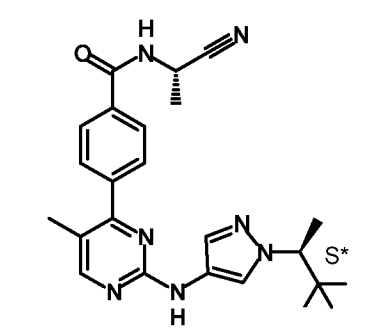
145		N-(цианометил)-4-(2-((1-(1-(2,2-дифторциклопропан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид	520,53
146		4-(5-хлор-2-((1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(цианометил)бензамид	437,88
147		4-(2-((1-(транс-4-цианоциклогексил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-N-(цианометил)бензамид	440,50
148		4-(2-((1-(цис-4-цианоциклогексил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-N-(цианометил)бензамид	440,50

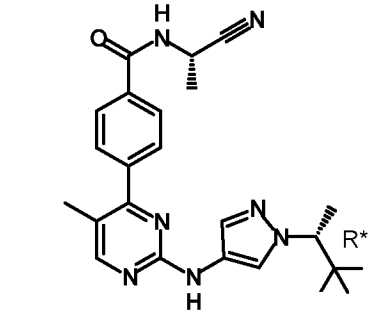
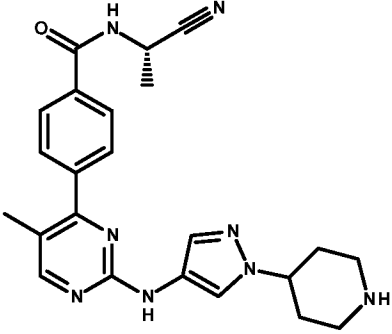
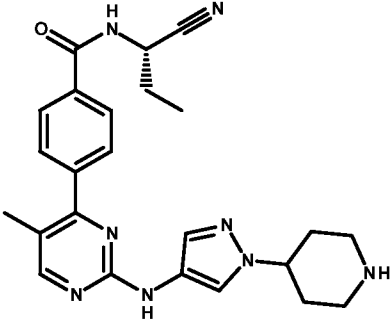
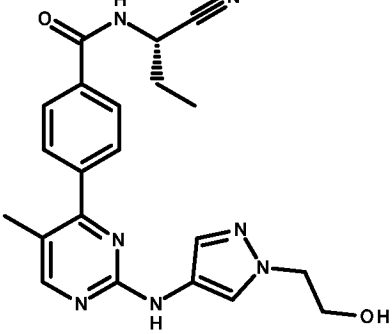
149		4-(2-((1-(<i>cis</i> -4-цианоциклогексил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-N-((<i>S</i>)-1-цианоэтил)бензамид	454,53
150		N-(цианометил)-5-(2-((1-(1-(циклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)пиколинамид	485,54
151		(S)-N-(1-цианоэтил)-5-(2-((1-(1-(циклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)пиколинамид	499,57
152		N-(цианометил)-4-(2-((1-(1-(1-фторциклопропан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид	502,54

153		N-(цианометил)-4-(2-((1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)бензамид	471,43
154		4-(2-((1-(транс-4-цианоциклогексил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-N-((S)-1-цианоэтил)бензамид	454,53
155		(S)-N-(1-цианоэтил)-4-(2-((1-(3,3-дифторциклобутил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид	437,44
156		(S)-N-(циано(циклопропил)метил)-4-(5-метил-2-((1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид	456,54

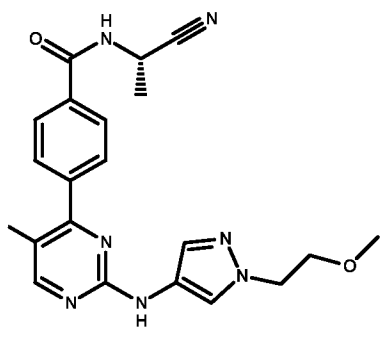
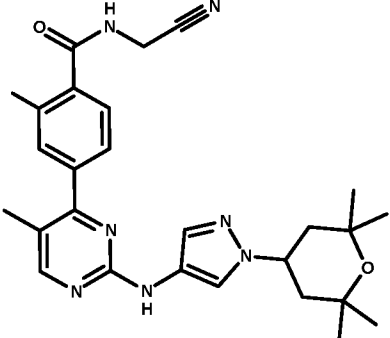
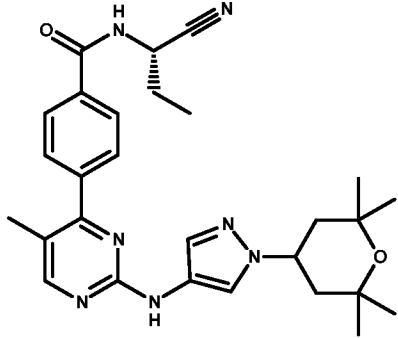
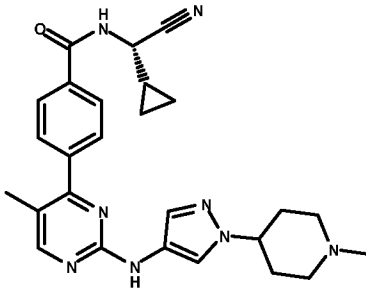
157		(S)-4-(2-((1-(1-ацетилазетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпириимидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид	444,49
158		N-((1-цианоциклопропил)метил)-4-(2-((1-(1-циклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпириимидин-4-ил)бензамид	524,62
159		N-((1-цианоциклопропил)метил)-4-(5-метил-2-((1-(1-метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пириимидин-4-ил)бензамид	534,63
160		N-(1-цианоциклопропил)-4-(2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпириимидин-4-ил)бензамид	399,45

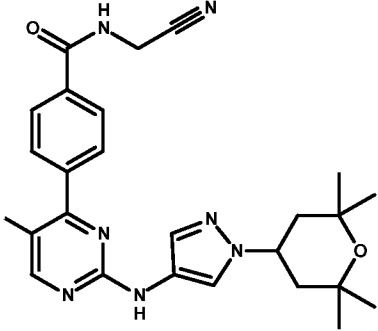
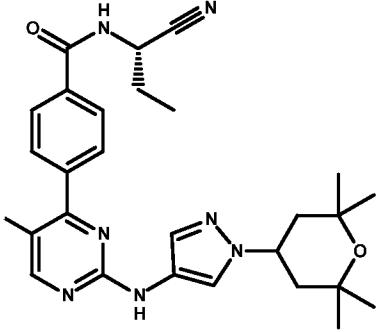
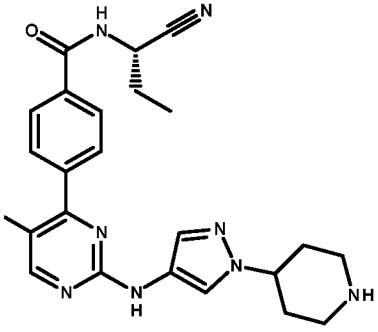
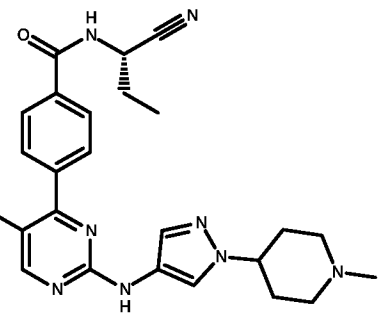
161		<p>N-(цианометил)-4-(2-((1-(1-(циклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)бензамид</p>	538,52
162		<p>(S)-4-(5-хлор-2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид-2,3,5,6-d₄</p>	411,88
163		<p>(S)-N-(1-цианоэтил)-4-(2-((1-(1-(циклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид</p>	498,58
164		<p>(S)-N-(1-цианоэтил)-5-(2-((1-(1-(циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)пиколинамид</p>	388,43

165		(S)-4-(5-хлор-2-((1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид	450,92
166		N-((S)-1-цианоэтил)-4-(5-метил-2-((1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид	443,42
167		(S)-4-(5-хлор-2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианопропил)бензамид	425,87
168		N-((S)-1-цианоэтил)-4-(5-метил-2-((1-((S*)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид	443,42

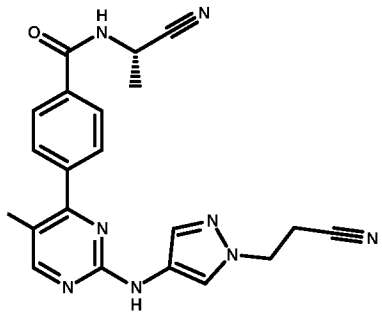
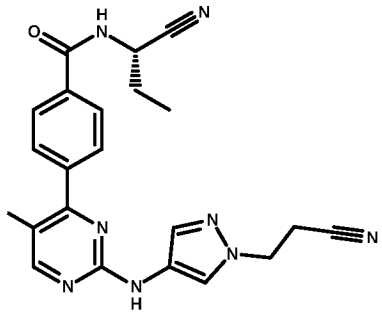
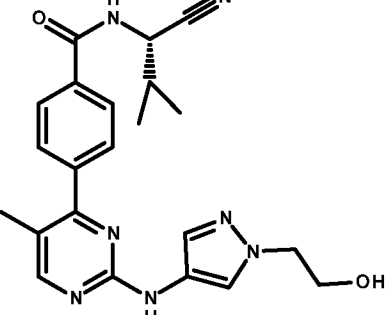
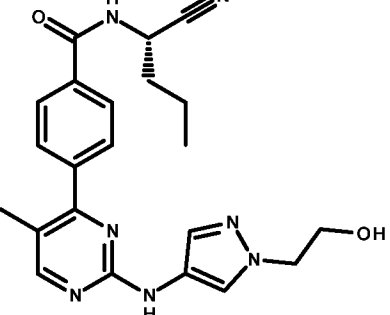
169		N-((S)-1-цианоэтил)-4-(5-метил-2-((1-((R*)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид	443,42
170		(S)-N-(1-цианоэтил)-4-(5-метил-2-((1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид	430,50
171		(S)-N-(1-цианопропил)-4-(5-метил-2-((1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид	444,53
172		(S)-N-(1-цианопропил)-4-(2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид	405,45

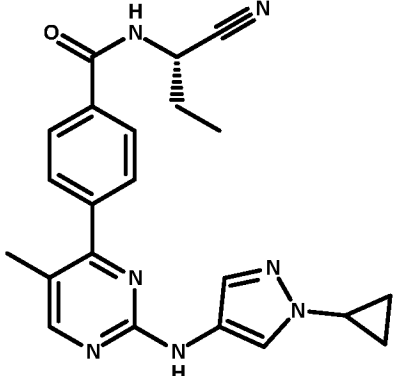
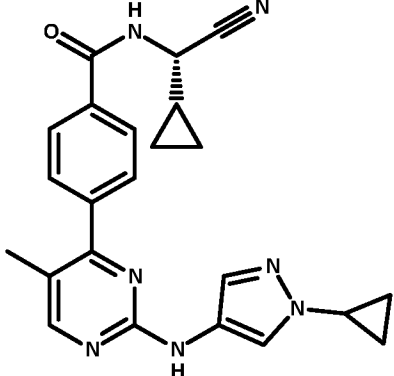
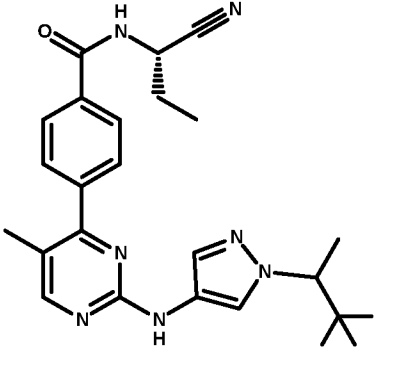
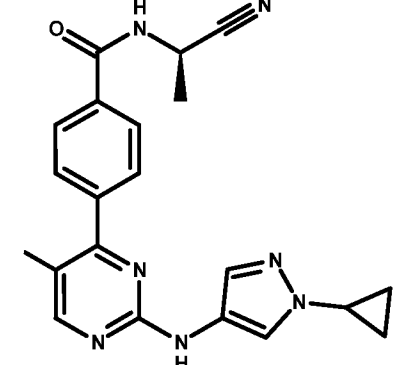
173		(S)-N-(1-цианоэтил)-4-(5-метил-2-((1-(2,2,6,6-тетраметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид	487,60
174		(S)-N-(1-циано-2-метилпропил)-4-(5-метил-2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид	472,58
175		(S)-N-(1-цианобутил)-4-(5-метил-2-((1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид	458,56
176		(S)-N-(1-цианобутил)-4-(5-метил-2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид	472,58

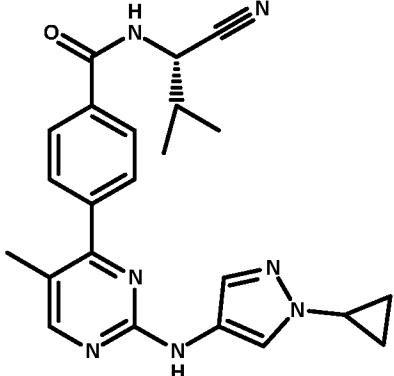
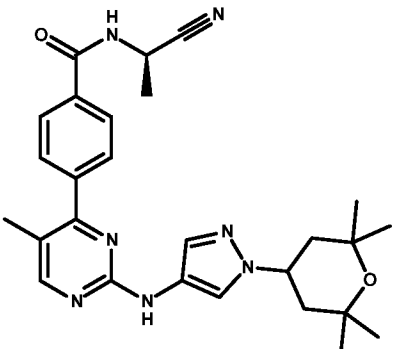
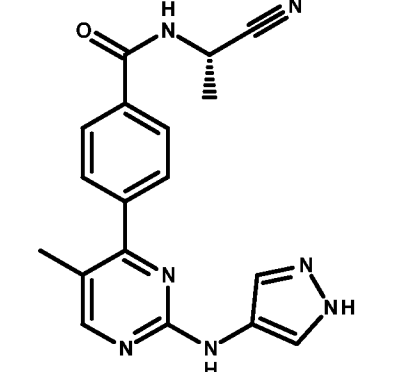
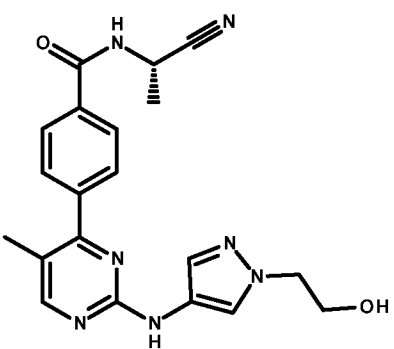
177		(S)-4-(5-хлор-2-((1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид	425,87
178		N-(цианометил)-2-фтор-4-(5-метил-2-((1-(2,2,6,6-тетраметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид	491,56
179		(S)-N-(1-цианопропил)-4-(5-метил-2-((1-(2,2,6,6-тетраметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид	501,62
180		(S)-N-(циано(циклопропил)метил)-4-(5-метил-2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид	470,57

181		4-(5-хлор-2-((1-(2,2,6,6-тетрамилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(цианометил)бензамид	493,99
182		(S)-4-(5-хлор-2-((1-(2,2,6,6-тетрамилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианопропил)бензамид	522,04
183		(S)-4-(5-хлор-2-((1-(пиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианопропил)бензамид	464,95
184		(S)-N-(1-цианопропил)-4-(5-метил-2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид	458,56

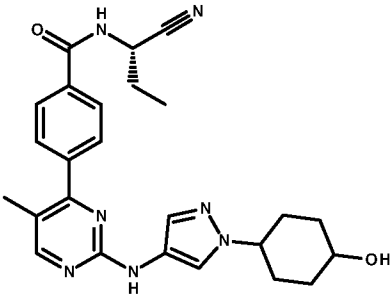
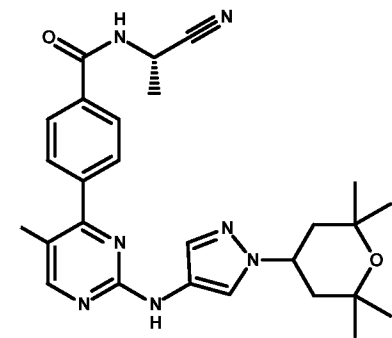
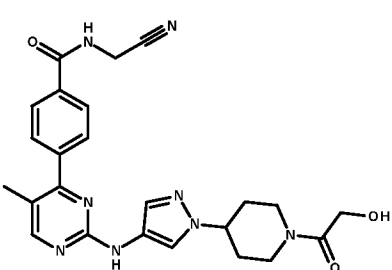
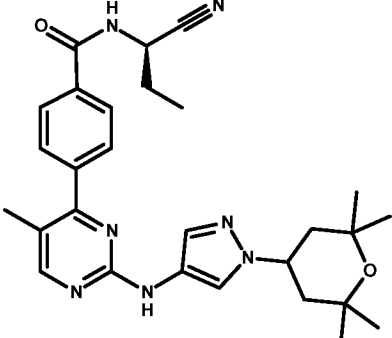
185		(S)-4-(2-((1H-пиразол-4-ил)амино)-5-хлорпиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид	381,82
186		(S)-4-(5-хлор-2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид	411,84
187		(R)-N-(1-циано-2-метоксиэтил)-4-(2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид	417,46
188		(S)-4-(2-((1H-пиразол-4-ил)амино)-5-хлорпиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид	367,79

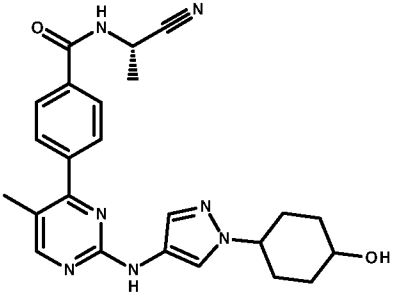
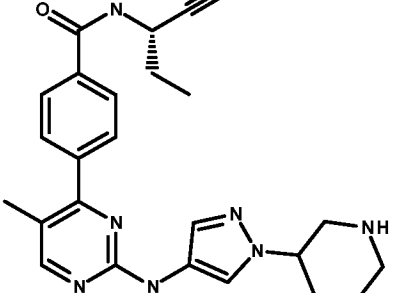
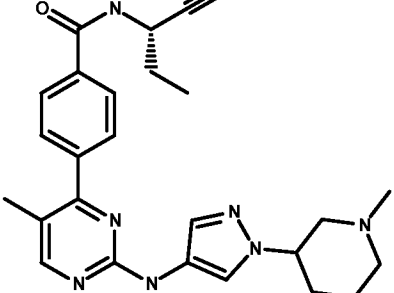
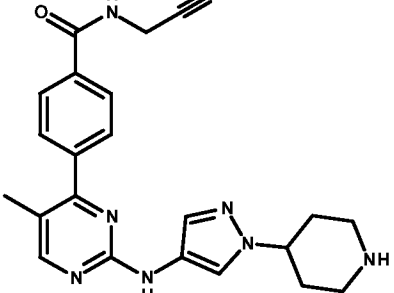
189		(S)-4-(5-хлор-2-((1-(2-цианоэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид	420,85
190		(S)-4-(5-хлор-2-((1-(2-цианоэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианопропил)бензамид	434,88
191		(S)-N-(1-циано-2-метилпропил)-4-(2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид	419,48
192		(S)-N-(1-цианобутил)-4-(2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид	419,48

193		(S)-N-(1-цианопропил)-4-(2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид	401,46
194		(S)-N-(циано(циклопропил)метил)-4-(2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид	413,47
195		N-((S)-1-цианопропил)-4-(5-метил-2-((1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид	457,45
196		(R)-4-(5-хлор-2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид	407,86

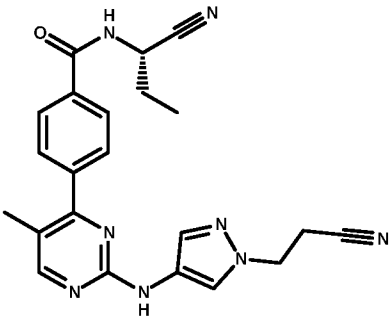
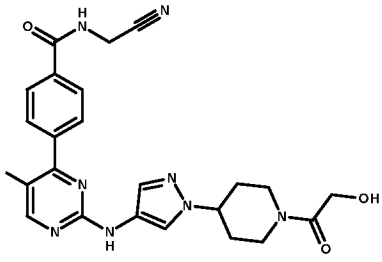
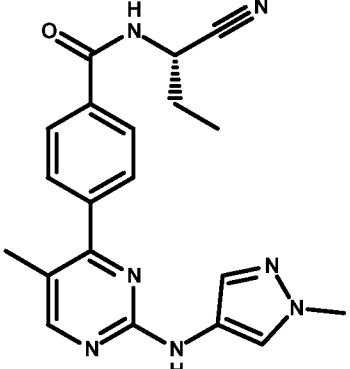
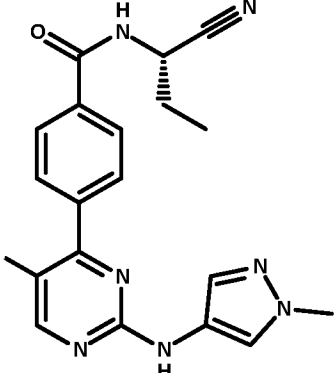
197		(S)-N-(1-циано-2-метилпропил)-4-(2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид	415,49
198		(R)-N-(1-цианоэтил)-4-(5-метил-2-((1-(2,2,6,6-тетраметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид	487,60
199		(S)-4-(2-((1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид	347,37
200		(S)-N-(1-цианоэтил)-4-(2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид	391,43

201		(S)-N-(1-цианопропил)-4-(5-метил-2-((1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид	445,52
202		(S)-N-(1-цианобутил)-4-(2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид	415,49
203		(S)-4-(5-хлор-2-((1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианопропил)бензамид	465,93
204		(S)-N-(1-цианоэтил)-4-(2-((1-(1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид	474,56

205		(S)-N-(1-цианопропил)-4-(2-((1-(4-гидроксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид	459,54
206		(S)-4-(5-хлор-2-((1-(2,2,6,6-тетрамилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид	508,01
207		N-(цианометил)-4-(2-((1-(1-(2-гидроксиацетил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид	474,51
208		(R)-N-(1-цианопропил)-4-(5-метил-2-((1-(2,2,6,6-тетрамилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид	501,62

209		<p>(S)-N-(1-цианоэтил)-4-(2-((1-(4-гидроксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид</p>	445,52
210		<p>N-((S)-1-цианопропил)-4-(5-метил-2-((1-(пиперидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид</p>	444,53
211		<p>N-((S)-1-цианопропил)-4-(5-метил-2-((1-(1-метилпиперидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид</p>	458,56
212		<p>N-(цианометил)-4-(5-метил-2-((1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид</p>	416,48

213		(R)-N-(1-циано-2-метоксиэтил)-4-(5-метил-2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид	474,56
214		(S)-4-(5-хлор-2-((1-(1-(2-гидроксиацетил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид	508,96
215		(S)-N-(циано(циклопропил)метил)-4-(2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид	417,46
216		(S)-N-(1-цианоэтил)-4-(2-((1-(2-цианоэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид	400,44

217		(S)-4-(2-((1-(2-цианоэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпириимидин-4-ил)-N-(1-цианопропил)бензамид	414,46
218		4-(5-хлор-2-((1-(1-(2-гидроксиацетил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пириимидин-4-ил)-N-(цианометил)бензамид	494,93
219		(S)-N-(1-цианопропил)-4-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пириимидин-4-ил)бензамид	375,43
220		(S)-4-(5-хлор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пириимидин-4-ил)-N-(1-цианопропил)бензамид	395,84

221		(R)-N-(1-циано-2-метоксиэтил)-4-(2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид	421,45
222		N-этил-4-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид	336,39
223		N-изопропил-4-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид	350,42
224		(S)-N-(1-цианоэтил)-2-фтор-4-(5-метил-2-((1-(2,2,6,6-тетраметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид	505,59

225		N-((S)-1-цианоэтил)-4-(5-метил-2-((1-((R*)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид	457,45
226		N-((S)-1-цианоэтил)-4-(5-метил-2-((1-((S*)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид	457,45
227		(S)-4-(5-хлор-2-((1-пропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид	409,87
228		(S)-4-(5-хлор-2-((1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид	409,87

229		(S)-4-(5-хлор-2-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид	395,84
230		N-((S)-1-цианоэтил)-4-(2-((1-(транс-2,6-диметилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид	458,56
231		N-((S)-1-цианоэтил)-4-(2-((1-((2S,4s,6R)-2,6-диметилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид	458,56
232		N-((S)-1-цианоэтил)-4-(2-((1-((2S,4r,6R)-2,6-диметилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид	458,56

Таблица 4. Данные по IC50 (нМ)

Пример	ЈАК1 (10 нМ) (К.М. АТФ)	ЈАК2 (0,25 нМ) (К.М. АТФ)	ТΥΚ2 (10 нМ) (К.М. АТФ)	ЈАК1 (5 нМ) (1 мМ АТФ)	ЈАК2 (0,25 нМ) (1 мМ АТФ)	Ј2V617F (2,5 нМ) (1 мМ АТФ)	ТΥΚ2 (2,5 нМ) (1 мМ АТФ)
1	1,79	0,42	0,84	-	1,34	37,77	-
2	-	1,77	-	33,6	57,22	-	-
3	-	< 0,25	-	17,05	< 0,25	5,26	-
4	1,73	2,04	-	8,75	43,04	109	62,9
5	-	16,58	-	-	-	-	-
6	-	8,4	-	75,37	-	668,9	-
7	-	10,1	-	-	-	-	-
8	-	14	-	-	-	-	-
9	-	17,19	-	-	-	-	-
10	-	30	-	>5000	>5000	>5000	>5000
11	3,32	1,3	-	19,58	46,53	114,9	83
12	-	3,2	-	37,5	95,48	-	-
13	-	2,7	-	34,3	78,7	-	-
14	-	14,27	-	-	-	-	-
15	-	8,6	-	-	-	-	-
16	-	13,6	-	124,5	-	795,5	-
17	-	5,15	-	-	-	-	-
18	-	0,85	-	10	-	53	49,59
19	1,92	0,65	-	-	-	-	-
20	-	0,25	-	-	0,3	13,75	-
21	2,22	< 0,25	0,51	10,93	< 0,25	3,55	17,42
22	2,37	0,43	-	-	1,59	46,13	-
23	-	2,9	-	-	-	-	-
24	-	< 0,25	-	13,76	< 0,25	2,53	-
25	1,34	0,69	-	11,17	20,87	47,49	-
26	-	0,33	-	14,12	1,03	31,12	-
27	-	1,97	-	-	50,21	103,9	-
28	-	2,73	-	-	82,18	193,4	-
29	-	5,49	-	-	-	-	-
30	-	11,47	-	-	-	-	-
31	-	2,07	-	234,8	71,68	131	-
32	-	5,15	-	52,99	165,3	-	-
33	-	41	-	-	-	-	-
34	-	0,7	-	11,78	24,36	-	98,43
35	-	34,88	-	-	-	-	-
36	-	22	-	-	-	-	-
37	-	0,54	-	28,78	4,17	50,48	-
38	-	-	-	13	< 0,25	< 0,25	-
39	-	-	-	18,69	-	5,37	-
40	-	-	-	19,13	-	15	92,34

41	-	-	-	6,45	31,81	-	71,16
42	-	-	-	-	-	90,81	-
43	-	-	-	11,22	0,57	45,16	29
44	-	-	-	6,55	0,54	5,11	78,74
45	-	-	-	59,6	256,1	-	251,2
46	-	-	-	5,55	25,19	53,47	42,66
47	-	-	-	5,67	36,62	-	50,6
48	-	-	-	3,83	1,02	31,71	10,61
49	-	-	-	7,13	0,81	57,19	38,22
50	-	-	-	91,23	110,5	185,9	218
51	-	-	-	8,7	-	0,51	-
52	-	-	-	10,72	-	0,86	-
53	-	-	-	69,75	293,4	658,1	198,4
54	-	-	-	34,3	210	-	304,2
55	-	-	-	4,33	48,71	-	48,23
56	-	-	-	166,9	-	52,61	-
57	-	-	-	132,3	-	39,06	-
58	-	-	-	34,77	42,23	-	272
59	-	-	-	23,61	83,43	135,9	111,1
60	-	-	-	15,33	30,64	-	-
61	-	-	-	5,81	4,73	34,83	52,78
62	-	-	-	23,09	70,96	-	215,4
63	-	-	-	293,1	-	842,4	-
64	-	-	-	33,65	-	40,94	-
65	-	-	-	27,24	-	4,54	-
66	-	-	-	18,27	-	51,75	69,99
67	-	-	-	17	-	27	-
68	-	-	-	30,42	-	9,07	-
69	-	-	-	14,3	-	21,95	-
70	-	-	-	12,38	-	7,22	-
71	-	-	-	26	-	42,83	-
72	-	-	-	28,01	-	33,63	-
73	-	-	-	34,41	-	8,15	74,36
74	-	-	-	14,37	-	4,18	-
75	-	-	-	12,9	-	8,91	-
76	-	-	-	7,47	-	6,93	-
77	-	-	-	43,45	-	76,31	-
78	-	-	-	37,79	-	45,29	-
79	-	-	-	-	-	0,44	-
80	-	-	-	22,72	0,58	7,74	370,2
81	-	-	-	-	-	113,7	-
82	-	7,53	-	300	202,1	-	-
83	-	-	-	20,02	30,85	67,82	45,25
84	-	-	-	11,09	-	13,21	-
85	-	-	-	11,12	-	2,17	-

86	-	-	-	14,31	1,21	4,91	-
87	-	-	-	9	< 0,25	0,65	-
88	-	-	-	0,82	0,61	2,42	6,68
89	-	-	-	4,78	< 0,25	10,12	-
90	-	-	-	13,05	0,47	34,3	-
91	-	-	-	12,01	0,35	15,81	-
92	-	3,6	-	253,1	113,6		-
93	-	1,39	-	20,06	44,33	102,5	-
94	-	-	-	5,17	10,57	33,26	31,36
95	-	-	-	7,29	4,48	25,33	58,88
96	-	-	-	51,54	-	84,2	-
97	-	-	-	11,27	-	147	218,5
98	-	-	-	17,77	-	1,3	-
99	-	-	-	23,63	-	1,32	-
100	-	4,34	-	-	-		-
101	-	4,5	-	75,11	-	361,7	-
102	-	2,6	-	-	-	-	-
103	-	11,96	-	-	-	-	-
104	-	-	-	280		1153	-
105	-	55,87	-	-	-	-	-
106	-	0,25	-	14,9	2,17	23,68	-
107	-	28,1	-	2309	1146	-	>5000
108	-	-	-	627,8	460,8	-	1147
109	-	-	-	-	456,5	-	-
110	-	-	-	152,4	-	555,8	-
111	-	-	-	8,64	2,79	31,38	43,3
112	-	-	-	6,43		79,04	119,2
113	-	-	-	10,45	< 0,25	-	1,66
114	-	-	-	12,53	< 0,25	0,46	-
115	-	< 0,25	-	20,82	< 0,25	2,06	-
116	-	10,6	-	-	-	-	-
117	-	19	-	-	-	-	-
118	-	< 0,25	-	-	-	-	-
119	-	-	-	8,45	< 0,25	0,96	5,15
120	-	-	-	39,77	-	131,4	-
121	-	-	-	67,4	-	245,4	-
122	-	1,1	-	19,25	-	73,93	-
123	-	-	-	19	13	55,96	-
124	-	-	-	21,99	47,06	-	-
125	-	1,48	-	18,89	41,22	-	145,6
126	-		-	1772	1589	-	-
127	-	53,5	-	-	-	-	-
128	-	1,5	-	-	-	-	-
129	-	1,6	-	39,9	48,98	118,2	-
130	-	58,1	-	-	-	-	-

131	-	26,2	-	-	-	-	-
132	-	-	-	6,44	< 0,25	2,89	20,38
133	-	-	-	18,88	-	35,11	-
134	-	-	-	22,44	10,67	-	-
135	-	2,8	-	-	-	-	-
136	-	9,2	-	-	-	-	-
137	-	2,1	-	37,05	46,36	92,34	-
138	-	-	-	432,1	687,8	-	-
139	-	5,3	-	290,7	219,5	-	-
140	-	6,4	-	257,3	155,1	341,4	-
141	-	40,4	-	-	-	-	-
142	-	12,6	-	-	-	-	-
143	-	-	-	15,39	0,4	17,29	-
144	-	-	-	13,93	-	30,06	-
145	-	-	-	15,06	0,47	6,97	-
146	-	-	-	13,47	-	14,14	-
147	-	-	-	10,8	-	19,94	-
148	-	-	-	13,66	-	34,59	-
149	-	-	-	15,01	-	30,5	-
150	-	-	-	23,45	-	4,19	-
151	-	-	-	72,11	32,41	-	-
152	-	-	-	14,93	< 0,25	0,67	-
153	-	-	-	235,2	-	282,8	-
154	-	-	-	12	-	4,5	-
155	-	-	-	480	-	1893	-
156	-	-	-	2,93	0,79	-	3,15
157	-	-	-	22,21	-	33,15	-
158	-	-	-	23,86	0,88	28,23	-
159	-	-	-	24,13	4,82	36,67	-
160	-	0,73	-	17,17	29,82	70,42	-
161	-	-	-	>5000	>5000	-	-
162	-	-	-	4,61	1,12	-	-
163	-	-	-	12	-	0,69	-
164	-	-	-	36,59	89,35	141,8	-
165	-	-	-	5,94	1,16	-	64,99
166	-	-	-	10,45	15,58	-	22,13
167	-	-	-	1,2	4,4	-	2,64
168	-	-	-	-	-	-	-
169	-	-	-	-	-	-	-
170	-	-	-	6,66	0,78	-	1,04
171	-	-	-	1,84	0,78	-	0,88
172	-	-	-	1,93	24,62	-	1,74
173	-	-	-	15,17	< 0,25	-	1,07
174	-	-	-	1,28	0,86	-	1,33
175	-	-	-	1,48	0,51	-	2,22

176	-	-	-	1,35	0,85	-	1,1
177	-	-	-	13,52	2,74	43,95	-
178	-	-	-	-	-	-	-
179	-	-	-	6,03	0,43	-	< 0,25
180	-	-	-	0,85	0,59	-	1,04
181	-	-	-	11,52	< 0,25	-	-
182	-	-	-	8,65	< 0,25	-	0,58
183	-	-	-	1,95	0,42	-	2,29
184	-	-	-	0,61	0,37	-	1,34
185	-	-	-	1,58	15,24	-	3,51
186	-	-	-	2,47	25,16	-	39,69
187	-	-	-	5,77	13,75	-	-
188	-	-	-	2,9	18,25	-	20,36
189	-	-	-	4,02	43,96	-	85,03
190	-	-	-	3,83	22,14	-	44,98
191	-	-	-	1,63	41,27	-	53,92
192	-	-	-	2,45	22,47	-	14,75
193	-	-	-	1,5	-	42,59	-
194	-	-	-	5,65	-	33,54	-
195	-	-	-	3,61	26,37	61,09	5,42
196	-	-	-	34,76	41,31	71,61	-
197	-	-	-	4,14	-	27,61	-
198	-	-	-	-	-	-	-
199	-	-	-	6,05	30,76	-	30,15
200	-	-	-	2,86	27,15	-	27,26
201	-	-	-	2,22	-	3,03	-
202	-	-	-	2,97	-	23,95	-
203	-	-	-	5,02	-	3,06	-
204	-	-	-	1,88	0,91	-	33,28
205	-	-	-	9,06	0,52	-	-
206	-	-	-	16,73	< 0,25	-	0,55
207	-	-	-	15,19	< 0,25	-	50,61
208	-	-	-	-	-	-	-
209	-	-	-	14,35	< 0,25	-	9,11
210	-	-	-	11,37	2,39	-	88,25
211	-	-	-	20,47	0,66	-	58,11
212	-	-	-	7,81	0,47	-	76,45
213	-	-	-	4,61	1,73	-	17,42
214	-	-	-	15,63	< 0,25	-	59,56
215	-	-	-	5,7	41,05	-	28,05
216	-	-	-	4,88	40,93	-	73,98
217	-	-	-	2,71	39,82	-	40,89
218	-	-	-	12,98	< 0,25	-	58
219	-	-	-	5,53	42,49	-	-
220	-	-	-	16,21	69,97	-	-

221	-	-	-	10,37	54,83	-	62,26
222	1889	149,3	-	>5000	4523	>5000	>5000
223	-	-	-	3941	1446	4539	>5000
224	-	-	-	98,38	0,49	-	-
225	-	-	-	8,95	42,62	-	66,94
226	-	-	-	4,24	32,19	-	57,25
227	-	-	-	4,08	3,14	17,58	-
228	-	-	-	5,89	0,39	21,96	-
229	-	-	-	3,68	1,68	14,05	-
230	-	-	-	14,17	0,71	-	24,19
231	-	-	-	80,63	1,63	-	244,7
232	-	-	-	9,9	0,43	-	2,97

Пример 234. Тестирование FLT3, FLT3ITD и FLT3D835Y

[00798] Соединения тестировали в отношении FLT3, FLT3ITD и FLT3D835Y.

[00799] Форматы анализа: Активность FLT3 определяли в реакционном буфере 50 мМ HEPES, 10 мМ MgCl₂ и 2 мМ DTT с помощью микрожидкостного анализа.

Фосфорилирование меченого FAM пептидного субстрата контролировали при помощи Caliper EZ Reader II (Perkin Elmer). Условия анализа для каждой серии фермента (Carna Biosciences) были оптимизированы для получения 10% скорости конверсии пептидного субстрата.

[00800] Исследуемые соединения растворяли в ДМСО до исходной концентрации 10 мМ. 3-кратные серийно разбавленные соединения с верхней концентрацией 5 мкМ предварительно инкубировали с FLT3, FLT3ITD или FLT3D835Y в течение 10 мин при комнатной температуре. Конечная концентрация ДМСО в аналитической смеси составляла 1%. Последовательно добавляли меченый FAM пептидный субстрат (конечная концентрация 3 мкМ) и АТФ (концентрация К.М.) для инициирования реакции киназы при 28 °С. Реакцию останавливали добавлением 50 мМ ЭДТА. Время реакции для FLT3, FLT3ITD и FLT3D8335Y составляло 30 мин, 40 мин и 40 мин, соответственно.

[00801] Лунку в планшете без фермента определяли как 100% ингибирование, а лунку без соединения, но с эквивалентным ДМСО определяли как отсутствие ингибирования. Процент ингибирования рассчитывали по следующей формуле.

$$\% \text{ ингибирования} = \frac{(\text{преобразование}_{\text{max}} - \text{преобразование}_{\text{образец}})}{(\text{преобразование}_{\text{max}} - \text{преобразование}_{\text{min}})} * 100$$

Преобразование_{max} означает скорость преобразования в положительной лунке без добавления соединения

Преобразование_{min} означает скорость преобразования в лунке без добавления фермента

Преобразование_{образец} означает скорость преобразования тестируемых соединений

[00802] Построили кривую зависимости "доза-эффект" (процент ингибирования) и определяли значения IC50 при помощи программного обеспечения GraphPad.

[00803] Типовые результаты обобщены в **таблице 5**.

Таблица 5. IC50 для ферментативной активности FLT3 (нМ)

Пример	FLT3 WT (0,5 нМ, АТФ 174 мМ)	FLT3 ITD (5 нМ, АТФ 97,2 мМ)	FLT3 D835Y (0,25 нМ, АТФ 46,5 мМ)
10	1200	1392	2041
13	-	11,13	57,43
34	10,88	9,93	15,48
38	-	3,75	7,87
61	3,36	2,8	11,53
95	5,35	-	-
111	6,73	4,88	11,95
125	23,61	18,32	43,75
222	1890	1859	4323
223	1104	773	2832

Пример 235. Тестирование ингибирования CYP:

[00804] Ингибирующий потенциал исследуемых препаратов в объединенных микросомах печени человека оценивали с помощью метода с использованием коктейля из субстратов CYP. 0,2 мг/мл микросомы печени человека предварительно инкубировали в 180 мкл реакционной смеси, которая содержала 100 мМ калийфосфатного буфера, различные концентрации исследуемых препаратов (конечные концентрации 0,1-100 мкМ) или типичные ингибиторы CYP, и коктейль из пяти маркерных субстратов CYP (10 мкМ фенацетина, 5 мкМ диклофенака, 30 мкМ S-мефенитоина, 5 мкМ декстрометорфана и 2 мкМ мидазолама). Для лунки отрицательного контроля испытуемые образцы заменяли на 20 мкл реакционного буфера. После 10 мин предварительной инкубации при 37 °С 20 мкл 10 мМ кофактора NADPH добавляли к предварительным реакционным смесям. Через еще 10 мин инкубации реакцию останавливали добавлением 400 мкл ледяного раствора

ацетонитрила, содержащего толбутамид и лабеталол, которые служили внутренними стандартами. Инкубационные смеси центрифугировали при 4000× g в течение 20 мин, а затем супернатанты анализировали с помощью ЖХ-МС/МС после разбавления. SigmaPlot применяли для построения графика % активности контроля по сравнению с концентрациями исследуемого соединения и для нелинейного регрессионного анализа данных. Значения IC50 испытуемых образцов определяли с использованием 3-параметрического логистического уравнения. Значения IC50 будут регистрироваться как “>50 мкМ”, когда % ингибирования при наивысшей концентрации (50 мкМ) составляет менее 50%.

[00805] Типичные результаты приведены в **таблице 6**.

Таблица 6. IC50 для СYP (мкМ)

Пример	СYP1A2	СYP2C9	СYP2C19	СYP2D6	СYP3A4-М
1	>50	>50	>50	>50	>50
3	>50	16,4	14,5	19,9	16,8
4	45,8	>50	>50	>50	>50
11	>50	>50	>50	>50	>50
19	>50	>50	>50	>50	>50
20	>50	>50	>50	>50	>50
22	>50	29,3	28,1	37	>50
43	>50	>50	>50	>50	>50
46	>50	>50	>50	>50	>50
48	>50	>50	>50	>50	>50
50	>50	>50	>50	>50	>50
55	44,8	>50	>50	19	21,5
59	>50	>50	21,2	14,8	16
80	>50	1,54	4,14	17,9	>50
88	>50	45,3	24	41,9	32,1
111	9,2	10	15,3	9,14	41,2
113	>50	14,1	6,36	35,4	19,6
119	>50	>50	>50	>50	>50
132	24,5	5,93	10,4	1,76	31,5
165	>50	19	>50	>50	41,5
167	>50	38,1	>50	37,8	>50
170	>50	>50	>50	>50	>50
171	>50	14,8	>50	38,2	39,7

172	>50	>50	>50	>50	>50
175	>50	7,24	>50	21,5	17,9
183	>50	3,18	>50	42	18,2
184	>50	>50	>50	>50	>50
185	10,7	6,04	7,63	2,3	10,9
195	>50	>50	>50	30,7	>50
200	>50	>50	>50	>50	>50
213	>50	>50	>50	19,4	>50
215	>50	>50	>50	>50	>50

Пример 236. Исследование в микросомах печени

[00806] Коммерчески доступные микросомы печени (поставщик MsLM: XENOTECH; Поставщик RLM,DLM, MkL, HLM: Corning) использовались для исследования стабильности испытуемых образцов фазы I. Микросомы предварительно инкубировали с исследуемым соединением или контрольными соединениями в течение 10 мин при 37°C в 100 мМ фосфатном калиевом буфере, pH 7,4, 3,3 мМ MgCl₂. Реакцию инициировали добавлением 80 мкл регенерирующей системы NADPH к 320 мкл каждой инкубационной смеси в каждый момент времени. Окончательные условия инкубации включали 0,5 мг/мл микросомального белка, 1 мкМ исследуемого препарата/положительного контроля, 1,3 мМ НАДФ, 3,3 мМ глюкозо-6-фосфата и 0,6 Ед/мл глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. 0-минутные образцы готовили путем добавления 80 мкл аликвоты каждой инкубационной смеси к 400 мкл гасящего реагента для осаждения белков. Затем добавляли аликвоту 20 мкл регенерирующей системы NADPH. Через 10, 30 и 90 минут реакцию останавливают путем добавления холодного ацетонитрильного раствора, содержащего толбутамид и пропанолаол, используемый в качестве внутреннего стандарта. Образцы, отобранные во все моменты времени, центрифугировали при 4000×g в течение 15 минут. 80 мкл надосадочной жидкости отбирали в 96-луночные аналитические планшеты, предварительно добавляли 160 мкл сверхчистой воды, а затем анализировали с помощью ЖХ/МС/МС (Shimadzu LC30AD & API4000/API5000). Концентрации испытуемых образцов, контрольных соединений в образцах определяли методом ЖХ/МС/МС). Графики хроматограмм и интеграции площадей пиков выполняли при помощи Analyst (AB Sciex).

[00807] При определении константы элиминации *in vitro*, k_e , для контрольных

$$\%Remaining = \frac{\text{Peak area ratio of analyte to IS at each time point}}{\text{Peak area ratio of analyte to IS at } t = 0} \times 100\%$$

соединений соотношения площади пика аналита/внутреннего стандарта будут преобразованы в оставшийся процент (%остаток) при помощи следующего уравнения:

[00808] Уклон измеряли по натуральному логарифму процента остаточного соединения и времени, $T_{1/2}$ и CL_{int} рассчитывали по следующим формулам, V/M был равен 1/концентрации белка.

$$T_{1/2} = \frac{0.693}{-slope} \quad CL_{int} = \frac{0.693}{T_{1/2}} \cdot \frac{V}{M}$$

[00809] Иллюстративные результаты приведены в **таблице 7**.

Таблица 7

Пример	HLM T _{1/2} (мин)	CL _{int} HLM (мкл/мин/мг)	RLM T _{1/2} (мин)	RLM CL _{int} (мкл/мин/мг)	DLM T _{1/2} (мин)	DLM CL _{int} (мкл/мин/мг)
1	93,13	14,88	92,6	15	17,2	80,4
3	25,36	54,65	28,05	49,42	46,03	30,11
4	1135,53	1,22	84,59	16,38	190,18	7,29
6	208,5	6,6	536,8	2,58		
11	>145	<9,6	112,74	12,3	>145	<9,6
12	302,3	4,6	10,5	131,7		
13	909	1,5	11,5	120,1		
18	126,6	11	59,6	23,3		
19	41,1	33,7	28,2	49,2	11,7	118,5
20	>145	<9,6	>145	<9,6	>145	<9,6
21	4,9	282,3	10,72	129,25	9,5	145,9
22	35,2	39,4	17,3	80,1	29	47,8
24	26,3	52,8	25,9	53,6		
25	266,9	5,19	5,3	263,02		
26	148,4	9,3	80,9	17,14	182,1	7,6
34	112,7	12,3	43,9	31,6		
37	67	20,7	34	40,7		
38	18	77,2	22,7	61	16,5	84,1
39	25,3	54,8	50,4	27,5		
40	91,6	15,12	24,08	57,55		
41	150,7	9,2	73,6	18,8		
43	92,3	15	13,7	101		
44	71,21	19,46				

46	247,33	5,6	85,76	16,16		
48	298,84	4,64	40,2	34,5		
49	273,03	5,08				
50	155,35	8,92				
51	40,9	33,9	81,21	17,07		
55	> 90	Н.Д.				
59	98,91	14,01				
60	56,3	24,62	33,99	40,8		
62	131,2	10,56				
65	62,3	22,2	24,7	56,2		
68	9,8	141,15	6,07	228,32		
70	32,3	42,91	42,58	32,55		
73	5,2	268,3	5,34	259,4		
75	61,27	22,62				
76	77,46	17,89	16,99	81,6		
78	46,25	29,97	29,34	47,2		
80	53,5	25,9	31,9	43,42	71,67	19,34
83	>90	Н.Д.	53,07	26,12		
86	15,79	87,8	5,01	276,56		
87	177,74	7,8	8,72	158,89		
88	60,91	22,75	6,26	221,24		
89	5,27	262,84	11,02	125,77		
91	206,81	6,7	17,31	80,09		
93	51	27,2	1,5	900		
94	403,25	3,44	4,22	328,24	76,43	18,13
95	156,82	8,84	44,54	31,12		
97	578,87	2,39	82,19	16,86		
98	9,4	147,49				
99	12,28	112,86				
100	>145	<9,6	132,4	10,5	138,8	10
101	688,8	2	72,1	19,2		
106	125,3	11,1	36,1	38,4		
111	92,9	14,9	75,5	18,3	76,44	18,13
112	28,2	49,1	18,1	76,4		
113	6,8	202,9	18,8	73,9	24,06	57,6
114	6,8	204,4	14,8	93,6		
115	8,1	170,1	7,1	194		
120	85,7	16,2	29,2	47,5		
122	174,85	7,9	31,3	44,3		
123	39,3	35,2	17,9	77,3		
125	63,2	21,9	48,9	28,4		

129	102,7	13,5	1,4	1010,3		
134	1,2	1186,8	0,7	1951,4		
138	128,7	10,7	162,5	8,5		
140	151,7	9,1	2,2	628,04		
143	0,97	1432,9	2,3	599		
144	71,3	19,4	35,9	38,6		
145	19,5	71,1	17,1	80,9		
146	52,6	26,4	33,1	41,9		
150	24,6	56,4	17,2	80,8		
152	14,4	96	16,1	85,9		
154	94,1	14,7	20,1	69		
158	9,8	141,6	11,2	124		
160	82,2	16,9	12,5	110,5		
163	20,3	68,4	25,3	54,9		
164	289,13	4,79	14,5	95,9		
165	>90	Н.Д.	53,38	25,96	111,97	12,38
166	190,76	7,27	8,61	161,04		
167	196,31	7,06	95,98	14,44		
170	321,23	4,31	128,07	10,82		
171	231,08	6	68,75	20,16		
172	274,28	5,05	93,91	14,76	240,95	5,75
173	3,04	456,43	19,97	69,42		
174	30,32	45,72	12,03	115,22		
175	58,37	23,74	57,95	23,92		
176	32,42	42,75	8,96	154,71		
177	35,79	38,72				
179	5,44	254,55	9,21	150,53		
180	60,06	23,08	15,1	91,8		
182	7,71	179,73	26,71	51,9		
183	115,91	11,96	73,24	18,92	58,82	23,56
184	122,04	11,36	17,66	78,47	12,41	111,72

Пример 237 Фармакокинетическое исследование толстой кишки крыс:

[00810] Целью данного исследования было изучение фармакокинетики исследуемых препаратов у крыс линии Спраг-Доули после перорального введения. Исследуемые препараты были приготовлены в 5% ДМСО, 15% соллютоле HS 15, 80% физиологическом растворе в виде растворимого раствора. Крысам вводили 10 мг/кг (1 мг/мл) перорально через желудочный зонд. После введения препарата образцы крови и тканей толстой кишки отбирали в каждый момент времени (обычно 0,5, 1, 3, 6, 24 часа). Кровь собирали в

пробирки с соответствующей маркировкой, содержащие K_2EDTA в качестве антикоагулянта. Плазму получали в течение одного часа после забора крови центрифугированием при 8000g, 4-10 °C в течение 6 минут, а затем хранили при -20 °C до проведения анализа с помощью ЖХ-МС/МС для количественного определения. Ткани толстой кишки собирали у обескровленных крыс в каждый момент времени. Собранную ткань толстой кишки разделяли на две части. Одну часть для измерения испытуемых образцов в толстой кишке трижды промывали PBS для удаления содержания фекалий перед гомогенизацией. Другую часть гомогенизировали с фекальным содержимым для измерения содержания исследуемых препаратов в толстой кишке и кале. Образцы толстой кишки гомогенизировали в 1:5 (масс./об.) фосфатного буфера (100 мМ, pH 7,4). Гомогенизированные образцы экстрагировали 3-кратными объемами ацетонитрила и количественно определяли по стандартной кривой с помощью системы ЖХ-МС/МС.

[00811] Типовые результаты приведены в **таблице 8**.

Таблица 8

Пример	Смах в плазме (нг/мл)	AUC в плазме (ч*нг/мл)	t1/2 (ч)	AUC в толстой кишке (ч*нг/г)	AUC в толстой кишке + кал (ч*нг/г)
4	68,8	96	1,6	6.623	545501
43	1,6	0,4	-	3860	559570
119	16	23,7	-	6898	1629181
170	3,6	7,7	-	18919	1479799
1844	9,3	8,9	0,5	3961	827222

Пример 238. Фармакокинетическое исследование кожи мини-пигов:

[00812] Целью данного исследования было получение местного распределения исследуемых препаратов у мини-пигов после местного применения. Исследуемые препараты составляли в 50% ПЭГ400, 10% транскутоле и 40% ПЭГ3350 (50% в воде), а затем наносили на самцов мини-пигов Гуанси-Бама (17-20 кг). За двадцать четыре часа до нанесения дозы у мини-пигов брили шерсть с левой и правой сторон спины. Выбривали две области на расстоянии по меньшей мере на 5 см друг от друга с каждой стороны спины (в общей сложности четыре области, площадь каждой из которых составляла около 112 см²). В нулевое время испытуемое изделие наносили на выбритую кожу 25 мкл/м² при 6 мл/мл. Отбирали образцы крови и кожи через 0,5, 1, 3, 6 ч после введения

препарата. Кровь брали путем венепункции и собирали в пробирки, содержащие гепарин натрия в качестве антикоагулянта. Выбритуую кожу промывали водой с мылом перед отбором образца кожи. При нанесении препарата на кожу в каждый момент времени проводили пункционную биопсию от слоя эпидермиса до слоя мышц. Эпидермис, дерму, подкожный слой и подкожные мышцы быстро разделяли, взвешивали и замораживали в сухом льду. Эпидермис и дерму гомогенизировали в физиологическом растворе 1:3 (масс./об.). Гомогенизированные образцы экстрагировали 3-кратными объемами ацетонитрила и количественно определяли по стандартной кривой с помощью системы ЖХ-МС/МС.

[00813] Иллюстративные результаты приведены в **таблице 9**.

Таблица 9 Фармакокинетика кожи у мини-пигов

Пример	113	173
AUC _{0-last} в плазме (ч*нг/мл)	Н.Д.	17,3
Дерма, AUC _{0-last} (ч*нг/г)	5209,4	4729,8
Эпидермис, AUC _{0-last} (ч*нг/г)	107236,9	76056
Соотношение дерма/плазма крови (AUC)	-	273X
Отношение эпидермис/плазма крови (AUC)	-	4396X

Пример 239. **Фармакокинетическое исследование на мышах, крысах и собаках:**

[00814] Фармакокинетический профиль исследуемых препаратов у грызунов оценивали натошак у самцов мышей линии ICR и крыс линии Спрэг-Доули. Исследуемые препараты готовили по обычной процедуре в 5%ДМСО + 15% солютол HS 15 + 80% физиологическом растворе в виде растворимого раствора. Обычно мышам вводили 2 мг/кг и 10 мг/кг путем внутривенной инъекции и перорально через желудочный зонд, соответственно. Крысам вводили дозу 1 мг/кг и 5 мг/кг путем внутривенной инъекции и перорально через желудочный зонд, соответственно. Собакам породы бигль вводили дозу 1 мг/кг и 5 мг/кг путем внутривенной инъекции и перорально через желудочный зонд, соответственно. После введения препарата образцы крови отбирали в каждый момент

времени. Для группы, получавшей в/в инъекцию, временные точки были установлены на 5, 15, 30 мин, а затем через 1, 2, 4, 8 и 24 часа после введения дозы. Для группы перорального введения через желудочный зонд временные точки были установлены на 15, 30 мин, а затем 1, 2, 4, 8 и 24 часа. Кровь собирали в пробирки с соответствующей маркировкой, содержащие К₂ЭДТА в качестве антикоагулянта. Плазму получали в течение 1 часа после забора крови центрифугированием при 8000×g и 4 °С в течение 6 минут, а затем хранили при -20 °С до проведения анализа по ЖХ/МС/МС для количественного определения. Значения параметров ФК, включая, но не обязательно ограничиваясь ими, максимальные концентрации в плазме (С_{max}), время достижения максимальных концентраций (Т_{max}) и площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени (AUC) от времени ноль до 24 часов (AUC_{0-24 часа}), определяли с помощью программы WinNonlin.

Таблица 10. Фармакокинетические параметры у собак породы бигль при пероральном введении

Пример	Конечное состояние состава	Доза (мг/кг)	С _{max} (нг/мл)	Т _{1/2} (ч)	AUC (ч*нг/мл)	F%
4	раствор	20	58	0,439	57,2	1,8
119	раствор	5	37,9	1,66	93,6	4,6
165	раствор	5	11	Н.Д.	27,9	0,9
170	раствор	5	9,97	6,75	46,4	1,2
183	раствор	5	5,63	3,34	29,9	0,8
184	раствор	5	124,8	3,15	527,16	19,1

Таблица 11

Фармакокинетические параметры у крыс линии Спрэг-Дули при внутривенном введении

Пример	Конечное состояние состава	Доза (мг/кг)	AUC (ч*нг/мл)	Т _{1/2} (ч)	Cl (мл/мин/кг)	Vd (л/кг)
4	раствор	1	854,8	0,22	19,4	0,37
12	раствор	1	623,7	0,44	27,1	0,98
13	раствор	1	880,5	0,36	18,9	0,6
18	раствор	1	503,6	0,48	33,1	1,4
21	раствор	1	2914,6	0,6	6,7	0,3
24	раствор	1	1971,4	0,63	8,4	0,43
25	раствор	1	607,2	0,2	29,8	0,6
26	раствор	1	1058,4	0,5	15,8	0,6
28	раствор	1	732,1	0,4	22,9	0,8

38	раствор	1	2882,4	0,56	6,3	0,28
39	раствор	1	951,2	0,46	17,5	0,7
111	раствор	1	1056,4	0,48	15,8	0,66
129	раствор	1	382,1	0,19	44,8	0,73

Таблица 12
Фармакокинетические параметры у крыс линии Спрэг-Доули при пероральном введении

Пример	Конечное состояние состава	Доза (мг/кг)	C _{max} (нг/мл)	T _{1/2} (ч)	AUC (ч*нг/мл)	F(%)
4	раствор	2	40,4	0,38	29,8	1,9
21	раствор	2	543,8	2,05	1102,6	19
38	раствор	5	923,9	1,4	1173,3	8,36
39	раствор	10	345,8	1,76	1091,1	11,99
111	раствор	2	81,6	2,41	276,1	14,4
129	раствор	2	20,43	0,35	25,2	3,3

Таблица 13
Фармакокинетические параметры у мышей ICR при внутривенном введении

Пример	Конечное состояние состава	Доза (мг/кг)	AUC (ч*нг/мл)	T _{1/2} (ч)	Cl (мл/мин/кг)	Vd (л/кг)
21	раствор	2	944,7	0,24	35,2	0,74
111	раствор	2	1007,1	0,21	33	0,59
113	раствор	1	278,8	0,13	59,5	0,67

Таблица 14
Фармакокинетические параметры у мышей ICR при пероральном введении

Пример	Конечное состояние состава	Доза (мг/кг)	C _{max} (нг/мл)	T _{1/2} (ч)	AUC (ч*нг/мл)	F(%)
111	раствор	5	788,7	1,26	1059,8	42,3
113	раствор	5	175	1,7	113,2	8,26

[00815] Изобретение заявителя описано в настоящем документе в предпочтительных вариантах реализации со ссылкой на Фигуры, на которых одинаковые числа представляют собой одинаковые или аналогичные элементы. Ссылка в настоящем описании на «один вариант реализации», «вариант реализации» и т.д. означает, что конкретный признак, структура или характеристика, описанные в связи с этим вариантом реализации, включены по меньшей мере в один вариант реализации настоящего изобретения. Таким

образом, выражение «в одном из вариантов реализации», «в варианте реализации» и т.д. по всему тексту настоящего описания может, но не обязательно, относиться к одному и тому же варианту реализации.

[00816] Описанные признаки, структуры или характеристики настоящего изобретения могут быть объединены любым подходящим способом в одном или более вариантах реализации изобретения. В настоящем описании приведены многочисленные конкретные детали для обеспечения полного понимания вариантов реализации изобретения. Однако специалисту в данной области техники будет понятно, что композиция и/или способ согласно настоящему изобретению могут быть реализованы без одной или более конкретных деталей или с другими способами, компонентами, материалами и так далее. В других случаях хорошо известные конструкции, материалы или операции не показаны или не описаны подробно, чтобы избежать ненужной многословности в описании.

[00817] В данном описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают ссылки на множественное число, если контекст явно не указывает иное.

[00818] Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понятно специалистам в данной области техники. Хотя любые способы и материалы, аналогичные или эквивалентные описанным в настоящем документе, также могут быть использованы в практике или тестировании настоящего изобретения, в настоящем документе описаны предпочтительные способы и материалы. Способы, описанные в настоящем документе, могут быть осуществлены в любом порядке, который логически возможен, в дополнение к конкретному порядку, приведенному в настоящем документе.

Включение посредством ссылки

[00819] В настоящем описании содержатся цитаты и ссылки на другие документы, такие как патенты, патентные заявки, патентные публикации, журналы, книги, документы, содержание веб-страниц. Все такие документы включены в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме для всех целей. Любой материал или его часть, которые, как утверждается, включены в настоящий документ посредством ссылки, но которые противоречат существующим определениям, утверждениям или другому раскрытому материалу, явно изложенному в настоящем документе, включены только в

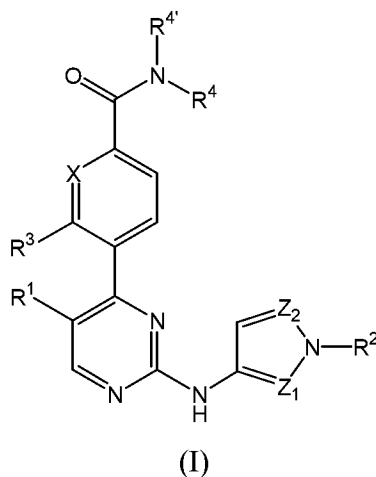
той мере, в какой между этим включенным материалом и настоящим раскрытым материалом не возникает конфликта. В случае конфликта конфликт должен быть разрешен в пользу настоящего описания в качестве предпочтительного описания.

Эквиваленты

[00820] Репрезентативные примеры предназначены для иллюстрации изобретения и не предназначены для ограничения объема изобретения и не должны истолковываться как таковые. Действительно, различные модификации изобретения и многие другие его варианты реализации, в дополнение к тем, которые показаны и описаны в настоящем документе, будут понятны для специалистов в данной области техники из полного содержания настоящего документа, включая примеры и ссылки на научную и патентную литературу, включенную в настоящий документ. Примеры содержат важную дополнительную информацию, примеры и рекомендации, которые могут быть адаптированы к практике настоящего изобретения в его различных вариантах реализации и их эквивалентах.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее структурную формулу (I):



где

X представляет собой N или CR^x, где R^x представляет собой R', галоген, CN или OR';

каждый из Z₁ и Z₂ независимо выбран из N и CR', при условии, что один из Z₁ и Z₂ представляет собой N, а другой представляет собой CR';

R¹ представляет собой Cl;

R² представляет собой C₁-C₁₆ алифатическую группу, необязательно содержащую один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, где указанная алифатическая группа необязательно замещена одним или более из галогена, OR', NRR', CN, CONRR', NRCOR' и C₁-C₆ алкила, который в свою очередь необязательно замещен F, OR' или NRR';

R³ представляет собой R', галоген или CN;

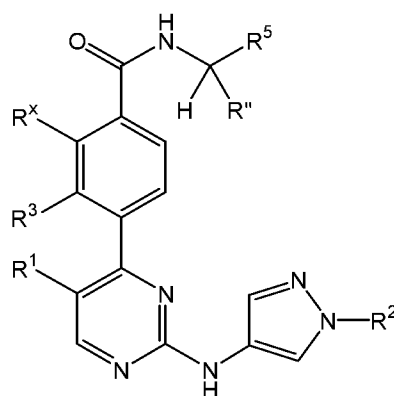
R⁴ представляет собой H или C₁-C₆ алкил;

R⁴ представляет собой -CHR''-R⁵, где R'' представляет собой H или C₁-C₆ алкил, и R⁵ представляет собой CN, CF₃, OR' или C₁-C₁₁ алифатическую группу с 0-4 атомами углерода, замененными одним или более гетероатомами, выбранными из N, O и S, где алифатическая группа необязательно замещена одним или более

атомами галогена, OR', NRR', CN, CONRR', NRCOR' и C₁-C₆ алкилом, который, в свою очередь, необязательно замещен F, OR' или NRR'; и

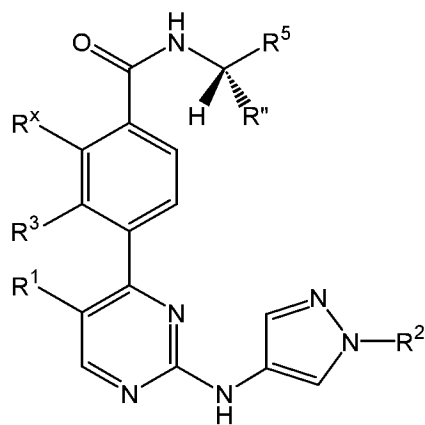
каждый R и R' независимо представляет собой водород или C₁-C₁₂ незамещенную или замещенную алкильную группу, или его фармацевтически приемлемая форма или изотопное производное.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R⁴ представляет собой H, X представляет собой CR^x, Z₁ представляет собой CH и Z₂ представляет собой N, имеющее структурную формулу (II):



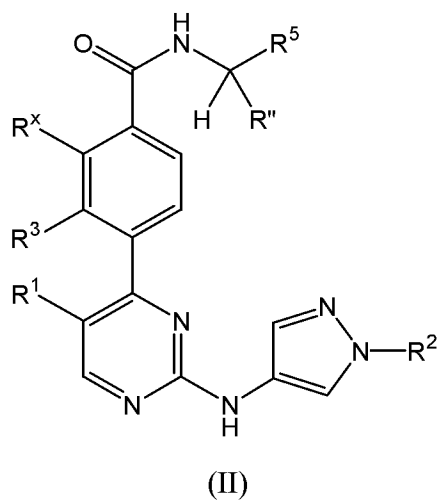
(II)

3. Соединение по п.п. 1 или 2, отличающееся тем, что R^x представляет собой водород, галоген, незамещенный или замещенный C₁-C₆ алкил или алкокси.
4. Соединение по п. 3, отличающееся тем, что R^x представляет собой H.
5. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что X представляет собой N.
6. Соединение по любому из п.п. 1-5, отличающееся тем, что R³ представляет собой H.
7. Соединение по любому из п.п. 1-5, отличающееся тем, что R³ представляет собой F, CH₃ или Cl.
8. Соединение по любому из п.п. 1-5, отличающееся тем, что R³ представляет собой F.
9. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что X представляет собой CR^x, R⁴ представляет собой H, Z₁ представляет собой CH и Z₂ представляет собой N, имеющее структурную формулу (III):



(III)

10. Соединение по п. 9, отличающееся тем, что R^x представляет собой H, R^{''} представляет собой CH₃, R³ представляет собой H, и R⁵ представляет собой CN.
11. Соединение по любому из п.п. 1-10, отличающееся тем, что R² представляет собой C₁-C₆ алифатическую группу с 0-2 атомами углерода, замененными одним или более гетероатомами, выбранными из N, O и S, необязательно замещенную группой CN или CF₃.
12. Соединение по любому из п.п. 1-10, отличающееся тем, что R² представляет собой C₇-C₁₆ алифатическую группу с 0-3 атомами углерода, замененными одним или более гетероатомами, выбранными из N, O и S, необязательно замещенную группой CN или CF₃.
13. Соединение по любому из п.п. 1-10, отличающееся тем, что R² содержит C₃-C₁₆ циклический алкил с 0-8 атомами углерода, замененными одним или более гетероатомами, выбранными из N, O и S, необязательно замещенный группой CN или CF₃.
14. Соединение по любому из п.п. 11-13, отличающееся тем, что R² содержит C₃-C₆ циклический алкил.
15. Соединение по п. 14, отличающееся тем, что R² представляет собой циклопропил.
16. Соединение по п. 1, имеющее структурную формулу (II):



где

R^2 представляет собой C_1-C_6 алкил;

R^3 представляет собой R' ;

R^5 содержит CN;

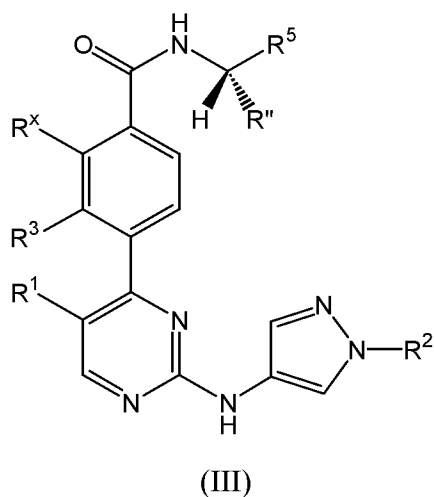
R^x представляет собой R' , галоген, CN или OR' ;

R' представляет собой водород или незамещенную или замещенную алкильную группу C_1-C_{12} ; и

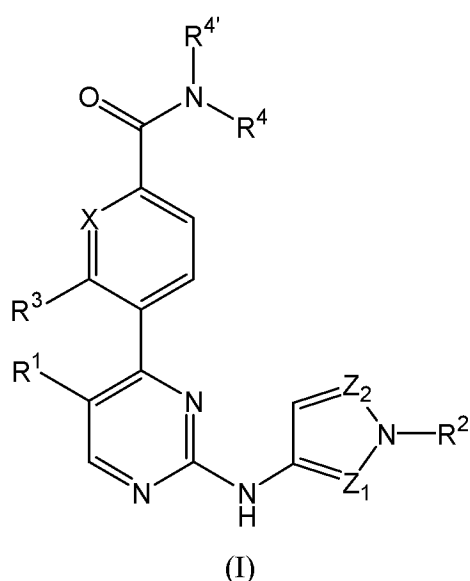
R'' представляет собой H, C_1-C_6 алкил,

или его фармацевтически приемлемая форма или изотопное производное.

17. Соединение по п. 16, отличающееся тем, что R'' находится в *S*-конфигурации, имеющее структурную формулу (III):



18. Соединение по п.п. 16 или 17, отличающееся тем, что R² представляет собой метил.
19. Соединение по любому из п.п. 16-18, отличающееся тем, что R^x представляет собой H, R³ представляет собой H и R⁵ представляет собой CN.
20. Соединение по любому из п.п. 16-19, отличающееся тем, что R² содержит C₃-C₆ циклический алкил.
21. Соединение по п. 20, отличающееся тем, что R² представляет собой циклопропил.
22. Соединение, имеющее структурную формулу (I):



где

X представляет собой N или CR^x, где R^x представляет собой R', галоген, CN или OR';

каждый из Z₁ и Z₂ независимо выбран из N и CR', при условии, что один из Z₁ и Z₂ представляет собой N, а другой представляет собой CR';

R¹ представляет собой CH₃;

R² представляет собой C₁-C₁₆ алифатическую группу, необязательно содержащую один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, где указанная алифатическая группа замещена одним или более из CN, CONRR' или NRCOR', который в свою очередь необязательно замещен F, OR' или NRR';

R³ представляет собой R', галоген или CN;

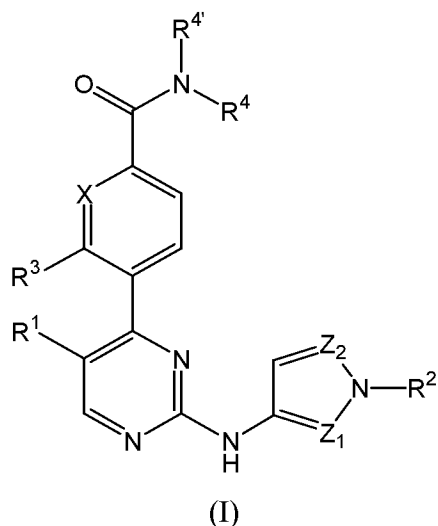
R⁴ представляет собой H или C₁-C₆ алкил;

R^4 представляет собой $-CHR''-R^5$, где R'' представляет собой H или C_1-C_6 алкил, и R^5 представляет собой CN, CF_3 , OR' или C_1-C_{11} алифатическую группу с 0-4 атомами углерода, замененными одним или более гетероатомами, выбранными из N, O и S, где алифатическая группа необязательно замещена одним или более атомами галогена, OR' , NRR' , CN, $CONRR'$, $NRCOR'$ и C_1-C_6 алкилом, который, в свою очередь, необязательно замещен F, OR' или NRR' ; и

каждый R и R' независимо представляет собой водород или C_1-C_{12} незамещенную или замещенную алкильную группу, или его фармацевтически приемлемая форма или изотопное производное.

23. Соединение по п. 22, отличающееся тем, что R^2 представляет собой C_1-C_6 алифатическую группу, замещенную CN-группой.
24. Соединение по любому из п.п. 22 или 23, отличающееся тем, что R^2 представляет собой C_1-C_3 алкил, замещенный CN группой.
25. Соединение по п. 24, отличающееся тем, что R^2 представляет собой CH_2CN .
26. Соединение по любому из п.п. 22-25, отличающееся тем, что R^4 представляет собой H.
27. Соединение по любому из п.п. 22-26, отличающееся тем, что R^4 представляет собой $-CH_2R^5$, где R^5 содержит CN или CF_3 .
28. Соединение по п. 27, отличающееся тем, что R^5 представляет собой CN.
29. Соединение по любому из п.п. 22-28, отличающееся тем, что X представляет собой CR^x .
30. Соединение по п. 29, отличающееся тем, что R^x представляет собой H.
31. Соединение по любому из п.п. 22-30, отличающееся тем, что X представляет собой N.
32. Соединение по любому из п.п. 22-31, отличающееся тем, что R^3 представляет собой H.
33. Соединение по любому из п.п. 22-32, отличающееся тем, что Z_1 представляет собой CH и Z_2 представляет собой N.
34. Соединение по п. 22, отличающееся тем, что R^2 представляет собой CH_2CN , R^3 представляет собой H, R^4 представляет собой H, X представляет собой CR^x , где R^x представляет собой H, Z_1 представляет собой CH и Z_2 представляет собой N.

35. Соединение по п. 34, отличающееся тем, что R^4 представляет собой $-CH_2CN$.
36. Соединение, имеющее структурную формулу (I):



где

X представляет собой N или CR^x , где R^x представляет собой R' , галоген, CN или OR' ;

каждый из Z_1 и Z_2 независимо выбран из N и CR' , при условии, что один из Z_1 и Z_2 представляет собой N, а другой представляет собой CR' ;

R^1 представляет собой CH_3 ;

R^2 представляет собой C_3 - C_{16} алифатическую группу, необязательно содержащую один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, где указанная алифатическая группа замещена 0-4 C_1 - C_6 алкильными группами;

R^3 представляет собой R' , галоген или CN;

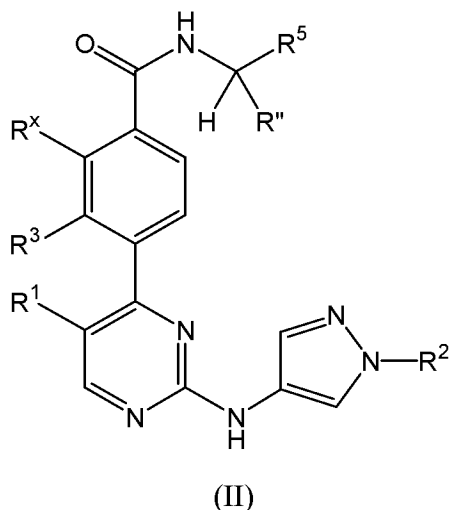
R^4 представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

R^4 представляет собой $-CHR''-R^5$, где R'' представляет собой H или C_1 - C_6 алкил, и R^5 представляет собой CN, CF_3 , OR' или C_1 - C_{11} алифатическую группу с 0-4 атомами углерода, замененными одним или более гетероатомами, выбранными из N, O и S, где алифатическая группа необязательно замещена одним или более атомами галогена, OR' , NRR' , CN, $CONRR'$, $NRCOR'$ и C_1 - C_6 алкилом, который, в свою очередь, необязательно замещен F, OR' или NRR' ; и

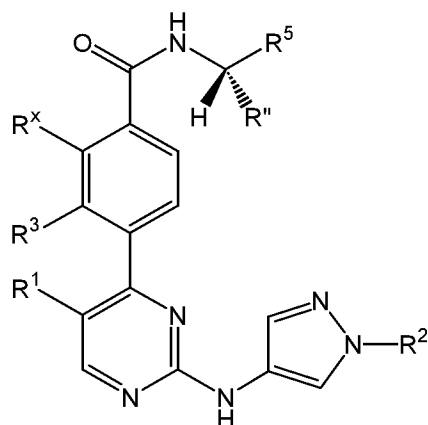
каждый R и R' независимо представляет собой водород или C_1 - C_{12} незамещенную или замещенную алкильную группу,

или его фармацевтически приемлемая форма или изотопное производное.

37. Соединение по п. 36, отличающееся тем, что R^4 представляет собой H, X представляет собой CR^x , Z_1 представляет собой CH, и Z_2 представляет собой N, имеющее структурную формулу (II):

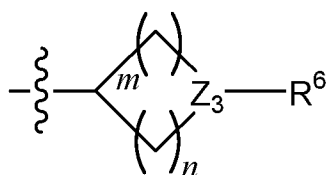


38. Соединение по п. 36, отличающееся тем, что X представляет собой CR^x , где R^x представляет собой водород, галоген, C_1 - C_6 незамещенный или замещенный алкил или алкокси.
39. Соединение по п. 38, отличающееся тем, что R^x представляет собой H.
40. Соединение по п. 36, отличающееся тем, что X представляет собой N.
41. Соединение по любому из п.п. 36-40, отличающееся тем, что R^3 представляет собой H.
42. Соединение по любому из п.п. 36-40, отличающееся тем, что R^3 представляет собой F, CH_3 или Cl.
43. Соединение по любому из п.п. 36-42, отличающееся тем, что Z_1 представляет собой CH и Z_2 представляет собой N.
44. Соединение по любому из п.п. 36-43, отличающееся тем, что R^6 представляет собой H, и R^5 представляет собой CN.
45. Соединение по п. 36, отличающееся тем, что X представляет собой CR^x , R^3 представляет собой H, R^4 представляет собой H, Z_1 представляет собой CH и Z_2 представляет собой N, имеющее структурную формулу (III):



(III)

46. Соединение по п. 45, отличающееся тем, что R^{''} представляет собой CH₃, и R⁵ представляет собой CN.
47. Соединение по любому из п.п. 36-46, отличающееся тем, что R² представляет собой C₅-C₇ алифатическую группу необязательно содержащую один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, где указанная алифатическая группа замещена двумя или более C₁-C₆ алкильными группами.
48. Соединение по п. 47, отличающееся тем, что R² представляет собой шестичленную циклическую алифатическую группу, содержащую O, при этом указанная алифатическая группа замещена двумя или более C₁-C₃ алкильными группами.
49. Соединение по п. 48, отличающееся тем, что R² представляет собой шестичленную циклическую алифатическую группу, содержащую O, при этом указанная алифатическая группа замещена двумя или более метильными группами.
50. Соединение по п. 49, отличающееся тем, что R² представляет собой шестичленную циклическую алифатическую группу, содержащую O, при этом указанная алифатическая группа замещена четырьмя метильными группами.
51. Соединение по любому из п.п. 36, отличающееся тем, что R² представляет собой:



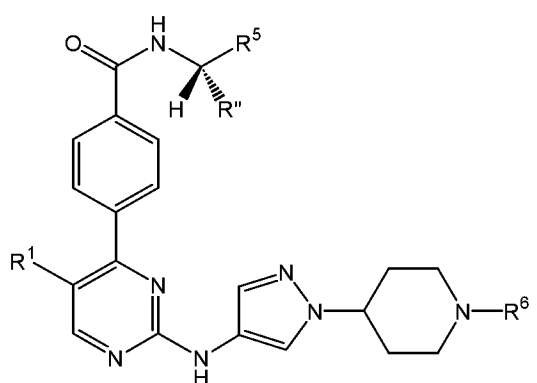
где

Z_3 представляет собой N, CH или O, где, когда Z_3 представляет собой O, R^6 отсутствует;

каждый из m и n независимо представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4; при условии, что оба m и n не равны одновременно 0, и

R^6 представляет собой C_1 - C_6 алкил, CN, галоген или $C(O)R^7$, где R^7 представляет собой C_1 - C_6 алкил; при условии, что когда Z_3 представляет собой N, R_6 не представляет собой CN или галоген.

52. Соединение по п. 37, имеющее структурную формулу (IV):



(IV)

где R^x представляет собой H, $R^3 = H$, R'' представляет собой H или C_1 - C_6 алкил, R^6 представляет собой C_1 - C_6 алкил или $C(O)R^7$, где R^7 представляет собой C_1 - C_6 алкил, и R^5 представляет собой CN, CF_3 , OR' или C_1 - C_{11} алифатическую группу с 0-4 атомами углерода, замененными одним или более гетероатомами, выбранными из N, O и S, где указанная алифатическая группа необязательно замещена одним или более из галогена, OR' , NRR' , CN, $CONRR'$, $NRCOR'$ и C_1 - C_6 алкила, который в свою очередь необязательно замещен F, OR' или NRR' .

53. Соединение по п. 37, отличающееся тем, что R^2 представляет собой R^8 -CN, где R^8 представляет собой $(CH_2)_m$, где m представляет собой 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

54. Соединение по п. 53, отличающееся тем, что m представляет собой 1.

55. Соединение по любому из п.п. 1-54, содержащее один или более атомов дейтерия вместо водорода.

56. Соединение по любому из пп. 1-55, выбранное из группы, состоящей из:

(S)-4-(5-хлор-2-((1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид

4-(5-хлор-2-((1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(цианометил)бензамид

(S)-4-(5-хлор-2-((1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид

(S)-4-(5-хлор-2-((1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид-2,3,5,6-d₄

(S)-4-(5-хлор-2-((1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид

(S)-4-(5-хлор-2-((1-этил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид-4-метилбензолсульфонат

(S)-4-(5-хлор-2-((1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид

(S)-4-(5-хлор-2-((1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид

(S)-4-(5-хлор-2-((1-(пиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид

4-(5-хлор-2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(цианометил)бензамид

(S)-4-(5-хлор-2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид

4-(5-хлор-2-((1-(цианометил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(цианометил)бензамид

(S)-4-(5-хлор-2-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид

(S)-4-(5-хлор-2-((1-(2,2,6,6-тетраметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид

(S)-4-(5-хлор-2-((1-(2,2,6,6-тетраметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид

4-(5-хлор-2-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(цианометил)бензамид

(S)-4-(5-хлор-2-((1-(цианометил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид

(S)-4-(5-хлор-2-((1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(1-цианопропил) бензамид

(S)-4-(2-((1H-пиразол-4-ил)амино)-5-хлорпиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид.

57. Соединение по любому из п.п. 1-55, представляющее собой

(S)-N-(1-цианобутил)-4-(2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид

(S)-N-(1-цианоэтил)-4-(2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид

N-(цианометил)-4-(2-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид

N-(цианометил)-4-(2-((1-(цианометил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид

(S)-N-(1-цианоэтил)-4-(2-((1-(цианометил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид

(S)-4-(2-((1-(цианометил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-N-(1-цианопропил)бензамид

(S)-N-(1-цианоэтил)-4-(5-метил-2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид

(S)-N-(циано(циклопропил)метил)-4-(5-метил-2-((1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид

(S)-N-(1-цианопропил)-4-(5-метил-2-((1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид

(S)-N-(1-цианопропил)-4-(5-метил-2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид

N-(цианометил)-4-(5-метил-2-((1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид

N-((S)-1-цианоэтил)-4-(2-((1-(транс-2,6-диметилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид

N-((S)-1-цианоэтил)-4-(2-((1-((2S,4s,6R)-2,6-диметилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид

N-((S)-1-цианоэтил)-4-(2-((1-((2S,4r,6R)-2,6-диметилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид

(S)-N-(циано(циклопропил)метил)-4-(2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид

(S)-N-(1-цианоэтил)-4-(2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид

(S)-N-(1-цианобутил)-4-(2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид

(S)-N-(1-цианопропил)-4-(2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид

N-(цианометил)-4-(5-метил-2-((1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид

N-(цианометил)-4-(5-метил-2-((1-(2,2,6,6-тетраметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид

(S)-N-(1-цианоэтил)-4-(5-метил-2-((1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид

(S)-N-(1-цианоэтил)-4-(5-метил-2-((1-(2,2,6,6-тетраметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид

N-(цианометил)-2-фтор-4-(5-метил-2-((1-(2,2,6,6-тетраметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид

(S)-N-(1-цианопропил)-4-(5-метил-2-((1-(2,2,6,6-тетраметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид

(S)-N-(1-цианопропил)-4-(5-метил-2-((1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид

N-((1-цианоциклопропил)метил)-4-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид

N-(2-циано-2-метилпропил)-4-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид

(S)-N-(1-цианоэтил)-4-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид

N-(цианометил)-4-(5-метил-2-((1-(1-пивалоилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид

N-(цианометил)-4-(5-метил-2-((1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид

N-(цианометил)-4-(5-метил-2-((1-(1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид

(S)-N-(1-цианоэтил)-4-(2-((1-(1-(2-гидроксиацетил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)бензамид

4-(2-((1-(транс-4-цианоциклогексил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-N-((S)-1-цианоэтил)бензамид

N-((S)-1-цианоэтил)-4-(5-метил-2-((1-((S*)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид

N-((S)-1-цианоэтил)-4-(5-метил-2-((1-((R*)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид

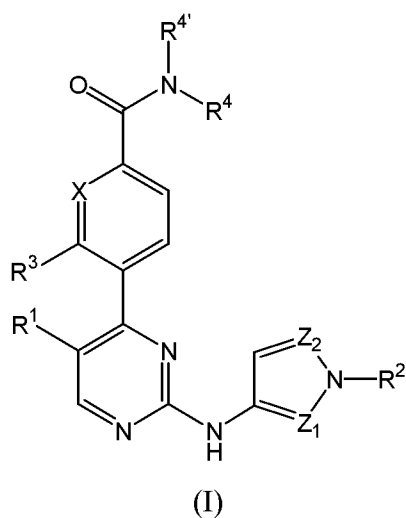
(S)-N-(1-цианоэтил)-4-(5-метил-2-((1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид

(S)-4-(2-((1H-пиразол-4-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-N-(1-цианоэтил)бензамид

N-((S)-1-цианопропил)-4-(5-метил-2-((1-((R*)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид

N-((S)-1-цианопропил)-4-(5-метил-2-((1-((S*)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензамид

58. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из п.п. 1-55, эффективная для лечения или уменьшения одного или более заболеваний или расстройств у млекопитающего, включая человека, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.
59. Фармацевтическая композиция, содержащая количество соединения, имеющего структурную формулу (I):



где

X представляет собой N или CR^x, где R^x представляет собой R', галоген, CN или OR';

каждый из Z₁ и Z₂ независимо выбран из N и CR', при условии, что один из Z₁ и Z₂ представляет собой N, а другой представляет собой CR';

R¹ представляет собой Cl;

R² представляет собой C₁-C₁₆ алифатическую группу, необязательно содержащую один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, где указанная алифатическая группа необязательно замещена одним или более из галогена, OR', NRR', CN, CONRR', NRCOR' и C₁-C₆ алкила, который в свою очередь необязательно замещен F, OR' или NRR';

R³ представляет собой R', галоген или CN;

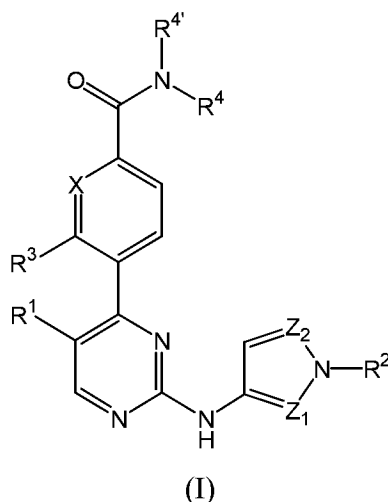
R⁴ представляет собой H или C₁-C₆ алкил;

R⁴ представляет собой -CHR''-R⁵, где R'' представляет собой H или C₁-C₆ алкил, и R⁵ представляет собой CN, CF₃, OR' или C₁-C₁₁ алифатическую группу с 0-4 атомами углерода, замененными одним или более гетероатомами, выбранными из N, O и S, где алифатическая группа необязательно замещена одним или более атомами галогена, OR', NRR', CN, CONRR', NRCOR' и C₁-C₆ алкилом, который, в свою очередь, необязательно замещен F, OR' или NRR'; и

каждый R и R' независимо представляет собой водород или C₁-C₁₂ незамещенную или замещенную алкильную группу,

или его фармацевтически приемлемой формы или изотопного производного, эффективного для лечения или уменьшения одного или более заболеваний или расстройств у млекопитающего, включая человека, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

60. Фармацевтическая композиция, содержащая количество соединения, имеющего структурную формулу (I):



где

X представляет собой N или CR^x, где R^x представляет собой R', галоген, CN или OR';

каждый из Z₁ и Z₂ независимо выбран из N и CR', при условии, что один из Z₁ и Z₂ представляет собой N, а другой представляет собой CR';

R¹ представляет собой CH₃;

R² представляет собой C₁-C₁₆ алифатическую группу, необязательно содержащую один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, где указанная алифатическая группа замещена одним или более из CN, CONRR' или NRCOR', который в свою очередь необязательно замещен F, OR' или NRR';

R³ представляет собой R', галоген или CN;

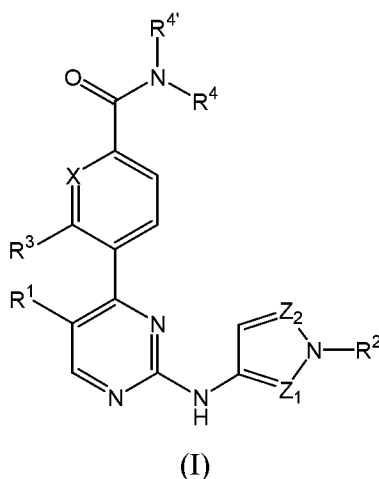
R⁴ представляет собой H или C₁-C₆ алкил;

R⁴ представляет собой -CHR''-R⁵, где R'' представляет собой H или C₁-C₆ алкил, и R⁵ представляет собой CN, CF₃, OR' или C₁-C₁₁ алифатическую группу с 0-4 атомами углерода, замененными одним или более гетероатомами, выбранными из N, O и S, где алифатическая группа необязательно замещена одним или более

атомами галогена, OR', NRR', CN, CONRR', NRCOR' и C₁-C₆ алкилом, который, в свою очередь, необязательно замещен F, OR' или NRR'; и

каждый R и R' независимо представляет собой водород или C₁-C₁₂ незамещенную или замещенную алкильную группу, или его фармацевтически приемлемой формы или изотопного производного, эффективного для лечения или уменьшения одного или более заболеваний или расстройств у млекопитающего, включая человека, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

61. Фармацевтическая композиция, содержащая количество соединения, имеющего структурную формулу (I):



где

X представляет собой N или CR^x, где R^x представляет собой R', галоген, CN или OR';

каждый из Z₁ и Z₂ независимо выбран из N и CR', при условии, что один из Z₁ и Z₂ представляет собой N, а другой представляет собой CR';

R¹ представляет собой CH₃;

R² представляет собой C₃-C₁₆ алифатическую группу, необязательно содержащую один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, где алифатическая группа замещена от 0 до 4 C₁-C₆ алкильными группами;

R³ представляет собой R', галоген или CN;

R⁴ представляет собой H или C₁-C₆ алкил;

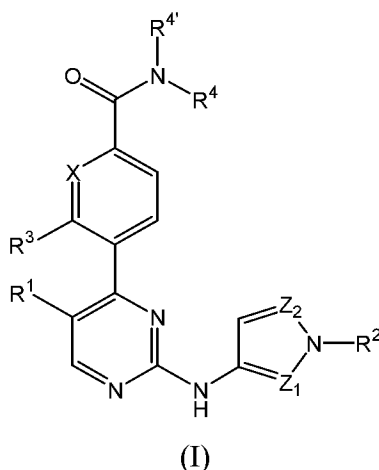
R^4 представляет собой $-CHR''-R^5$, где R'' представляет собой H или C_1-C_6 алкил, и R^5 представляет собой CN, CF_3 , OR' или C_1-C_{11} алифатическую группу с 0-4 атомами углерода, замененными одним или более гетероатомами, выбранными из N, O и S, где алифатическая группа необязательно замещена одним или более атомами галогена, OR', NRR', CN, CONRR', NRCOR' и C_1-C_6 алкилом, который, в свою очередь, необязательно замещен F, OR' или NRR'; и

каждый R и R' независимо представляет собой водород или C_1-C_{12} незамещенную или замещенную алкильную группу, или его фармацевтически приемлемой формы или изотопного производного, эффективного для лечения или уменьшения одного или более заболеваний или расстройств у млекопитающего, включая человека, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

62. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 58-61, подходящая для перорального введения.
63. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 58-61, подходящая для местного введения.
64. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 58-61, подходящая для ЖКТ-ограниченного введения.
65. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 58-64, пригодная для лечения или уменьшения одного или более из воспалительных заболеваний, иммуноопосредованных заболеваний и рака или связанного с ними заболевания или расстройства.
66. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 58-64, отличающаяся тем, что заболевание или расстройство представляет собой воспалительное заболевание.
67. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 58-64, отличающаяся тем, что заболевание или расстройство представляет собой иммуноопосредованное заболевание.
68. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 58-64, отличающаяся тем, что заболевание или расстройство представляет собой рак.
69. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 58-68, отличающаяся тем, что заболевание или расстройство выбрано из: воспалительного заболевания

кишечника, псориаза, витилиго, атопического дерматита, системной красной волчанки, астмы, диабетической нефропатии, хронического миелогенного лейкоза (ХМЛ), эссенциальной тромбоцитемии (ЭТ), истинной полицитемии (ИП), миелофиброза (МФ), рака молочной железы и рака яичника.

70. Дозированная лекарственная форма, содержащая фармацевтическую композицию по любому из пп. 58-69.
71. Дозированная лекарственная форма по п. 70, представляющая собой таблетку.
72. Дозированная лекарственная форма по п. 70, представляющая собой капсулу.
73. Дозированная лекарственная форма по п. 70, представляющая собой препарат для местного применения.
74. Способ лечения или уменьшения заболевания или нарушения, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, содержащей соединение, имеющее структурную формулу (I):



где

X представляет собой N или CR^x, где R^x представляет собой R', галоген, CN или OR';

каждый из Z₁ и Z₂ независимо выбран из N и CR', при условии, что один из Z₁ и Z₂ представляет собой N, а другой представляет собой CR';

R¹ представляет собой Cl;

R² представляет собой C₁-C₁₆ алифатическую группу, необязательно содержащую один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, где указанная

алифатическая группа необязательно замещена одним или более из галогена, OR', NRR', CN, CONRR', NRCOR' и C₁-C₆ алкила, который в свою очередь необязательно замещен F, OR' или NRR';

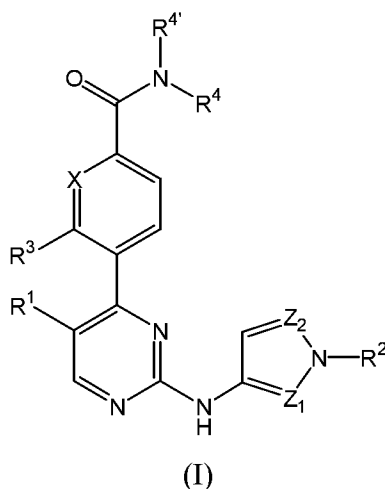
R³ представляет собой R', галоген или CN;

R⁴ представляет собой H или C₁-C₆ алкил;

R⁴ представляет собой -CHR''-R⁵, где R'' представляет собой H или C₁-C₆ алкил, и R⁵ представляет собой CN, CF₃, OR' или C₁-C₁₁ алифатическую группу с 0-4 атомами углерода, замененными одним или более гетероатомами, выбранными из N, O и S, где алифатическая группа необязательно замещена одним или более атомами галогена, OR', NRR', CN, CONRR', NRCOR' и C₁-C₆ алкилом, который, в свою очередь, необязательно замещен F, OR' или NRR'; и

каждый R и R' независимо представляет собой водород или C₁-C₁₂ незамещенную или замещенную алкильную группу, или его фармацевтически приемлемую форму или изотопное производное, эффективное для лечения, предотвращения или снижения одного или более из воспалительных заболеваний, иммуноопосредованных заболеваний, рака или связанного с ними заболевания или расстройства у млекопитающего, включая человека, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

75. Способ лечения или уменьшения заболевания или нарушения, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, содержащей соединение, имеющее структурную формулу (I):



где

X представляет собой N или CR^x, где R^x представляет собой R', галоген, CN или OR';

каждый из Z₁ и Z₂ независимо выбран из N и CR', при условии, что один из Z₁ и Z₂ представляет собой N, а другой представляет собой CR';

R¹ представляет собой CH₃;

R² представляет собой C₁-C₁₆ алифатическую группу, необязательно содержащую один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, где указанная алифатическая группа замещена одним или более из CN, CONRR' или NRCOR', который в свою очередь необязательно замещен F, OR' или NRR';

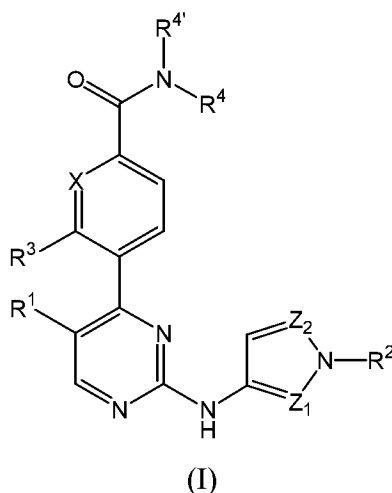
R³ представляет собой R', галоген или CN;

R⁴ представляет собой H или C₁-C₆ алкил;

R⁴ представляет собой -CHR''-R⁵, где R'' представляет собой H или C₁-C₆ алкил, и R⁵ представляет собой CN, CF₃, OR' или C₁-C₁₁ алифатическую группу с 0-4 атомами углерода, замененными одним или более гетероатомами, выбранными из N, O и S, где алифатическая группа необязательно замещена одним или более атомами галогена, OR', NRR', CN, CONRR', NRCOR' и C₁-C₆ алкилом, который, в свою очередь, необязательно замещен F, OR' или NRR'; и

каждый R и R' независимо представляет собой водород или C₁-C₁₂ незамещенную или замещенную алкильную группу, или его фармацевтически приемлемую форму или изотопное производное, эффективное для лечения, предотвращения или снижения одного или более из воспалительных заболеваний, иммуноопосредованных заболеваний, рака или связанного с ними заболевания или расстройства у млекопитающего, включая человека, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

76. Способ лечения или уменьшения заболевания или нарушения, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, содержащей соединение, имеющее структурную формулу (I):



где

X представляет собой N или CR^x, где R^x представляет собой R', галоген, CN или OR';

каждый из Z₁ и Z₂ независимо выбран из N и CR', при условии, что один из Z₁ и Z₂ представляет собой N, а другой представляет собой CR';

R¹ представляет собой CH₃;

R² представляет собой C₃-C₁₆ алифатическую группу, необязательно содержащую один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, где указанная алифатическая группа замещена 0-4 C₁-C₆ алкильными группами;

R³ представляет собой R', галоген или CN;

R⁴ представляет собой H или C₁-C₆ алкил;

R⁴ представляет собой -CHR''-R⁵, где R'' представляет собой H или C₁-C₆ алкил, и R⁵ представляет собой CN, CF₃, OR' или C₁-C₁₁ алифатическую группу с 0-4 атомами углерода, замененными одним или более гетероатомами, выбранными из N, O и S, где алифатическая группа необязательно замещена одним или более атомами галогена, OR', NRR', CN, CONRR', NRCOR' и C₁-C₆ алкилом, который, в свою очередь, необязательно замещен F, OR' или NRR'; и

каждый R и R' независимо представляет собой водород или C₁-C₁₂ незамещенную или замещенную алкильную группу, или его фармацевтически приемлемую форму или изотопное производное, эффективное для лечения, предотвращения или снижения одного или более из воспалительных заболеваний, иммуноопосредованных заболеваний, рака или

- связанного с ними заболевания или расстройства у млекопитающего, включая человека, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.
77. Способ лечения или уменьшения заболевания или нарушения, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, содержащей соединение по любому из п.п. 1-55, отличающееся тем, что указанное заболевание или расстройство представляет собой одно или более из воспалительных заболеваний, иммуноопосредованных заболеваний и рака или связанного с ними заболевания или расстройства.
78. Способ по п. 77, отличающийся тем, что указанное заболевание или расстройство представляет собой воспалительное заболевание.
79. Способ по п. 77, отличающийся тем, что указанное заболевание или расстройство представляет собой иммуноопосредованное заболевание.
80. Способ по п. 77, отличающийся тем, что указанное заболевание или расстройство представляет собой рак.
81. Способ по любому из пп. 77-80, отличающийся тем, что указанное заболевание или расстройство выбрано из: воспалительного заболевания кишечника, псориаза, витилиго, атопического дерматита, системной красной волчанки, астмы, диабетической нефропатии, хронического миелогенного лейкоза (ХМЛ), эссенциальной тромбоцитемии (ЭТ), истинной полицитемии (ИП), миелофиброза (МФ), рака молочной железы и рака яичника.
82. Способ по любому из п.п. 74-81, отличающийся тем, что введение осуществляют путем перорального введения.
83. Способ по любому из п.п. 74-81, отличающийся тем, что введение осуществляют путем местного введения.
84. Способ по любому из п.п. 74-81, отличающийся тем, что введение осуществляют путем ЖКТ-ограниченного введения.
85. Применение соединения по любому из п.п. 1-55 и фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества, носителя или разбавителя для получения лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства.
86. Применение по п. 85, отличающееся тем, что указанное заболевание или

расстройство представляет собой одно или более из воспалительных заболеваний, иммуноопосредованных заболеваний и рака.

87. Применение по п. 86, отличающееся тем, что указанное заболевание или расстройство представляет собой воспалительное заболевание.
88. Применение по п. 86, отличающееся тем, что указанное заболевание или расстройство представляет собой иммуноопосредованное заболевание.
89. Применение по п. 86, отличающееся тем, что указанное заболевание или расстройство представляет собой рак.
90. Применение по любому из п.п. 85-89, отличающееся тем, что указанное лекарственное средство предназначено для перорального введения.
91. Применение по любому из п.п. 85-89, отличающееся тем, что указанное лекарственное средство предназначено для местного введения.
92. Применение по любому из п.п. 85-89, отличающееся тем, что указанное лекарственное средство предназначено для ЖКТ-ограниченного введения.