

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202092028** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
**2022.07.19**

(22) Дата подачи заявки  
**2011.03.09**

(51) Int. Cl. *C07D 401/14* (2006.01)  
*C07D 405/14* (2006.01)  
*A61K 31/4155* (2006.01)  
*A61K 31/437* (2006.01)  
*A61K 31/4468* (2006.01)  
*A61P 29/00* (2006.01)

---

(54) **АЗЕТИДИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ПИПЕРИДИН-4-ИЛА КАК ИНГИБИТОРЫ JAK1**

---

(31) **61/312,588; 61/415,602**

(32) **2010.03.10; 2010.11.19**

(33) **US**

(62) **201890558; 2011.03.09**

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

(72) Изобретатель:

**Хуан Тайшэн, Сюэ Чу-Бяо, Ван  
Аньлай, Кун Лин, Е Хай Фэнь, Яо  
Вэньцин, Роджерс Джеймс Д., Шепард  
Стейси, Ван Хайшэн, Шао Лисинь, Ли  
Хой-Инь, Ли Цюнь (US)**

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

---

(57) В изобретении представлены азетидиновые производные пиперидин-4-ила, а также их композиции и способы их применения, которые модулируют активность Янус-киназы 1 (JAK1) и являются полезными для лечения заболеваний, связанных с активностью JAK1, включая, например, воспалительные нарушения, аутоиммунные нарушения, рак и другие заболевания.

**A1**

**202092028**

**202092028**

**A1**

**АЗЕТИДИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ПИПЕРИДИН-4-ИЛА КАК ИНГИБИТОРЫ JAK1**

## ОПИСАНИЕ

## ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

В настоящем изобретении представлены азетидиновые производные пиперидин-4-ила, а также их композиции и способы их применения, которые модулируют активность Янус-киназы 1 (JAK1) и являются полезными для лечения заболеваний, связанных с активностью JAK1, включая, например, воспалительные нарушения, аутоиммунные нарушения, рак и другие заболевания.

## УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

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

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

(2000) *Arthritis Res* 2(1): 16-32).

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

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

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

JAK2 тирозинкиназа может быть полезной для пациентов с миелопролиферативными нарушениями, например, истинной

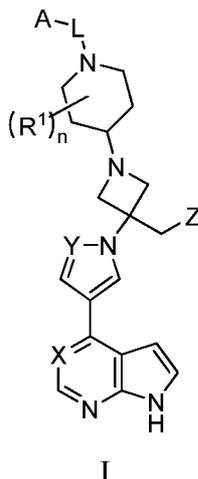
полицитемией (PV), эссенциальной тромбоцитемией (ЕТ), миелоидной метаплазией с миелофиброзом (МММ) (Levin, et al., *Cancer Cell*, vol. 7, 2005:387-397). Ингибирование киназы JAK2V617F снижает пролиферацию гематopoэтических клеток, что позволяет предположить, что JAK2 является потенциальной мишенью для фармакологического ингибирования у пациентов с PV, ЕТ и МММ.

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

Так, новые или усовершенствованные агенты, которые ингибируют такие киназы, как JAK, постоянно требуют разработки новых и более эффективных лекарственных средств, предназначенных для усиления или подавления иммунных и воспалительных путей (таких как иммуносупрессорные агенты для трансплантатов органов), а также агентов для предотвращения и лечения аутоиммунных заболеваний, заболеваний, включающих гиперактивную воспалительную реакцию (например, экзему), аллергий, рака (например, рака простаты, лейкоза, множественной миеломы) и некоторых иммунных реакций (например, кожной сыпи, или контактного дерматита, или диареи), вызванных другими терапевтическими средствами. Соединения настоящего изобретения, а также их композиции и способы, описанные в настоящем документе, направлены на удовлетворение этих потребностей и других целей.

#### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении, помимо прочего, представлены соединения Формулы (I):



или их фармацевтически приемлемые соли; где переменные являются такими, как определено в настоящем документе.

В настоящем изобретении дополнительно представлены композиции, включающие соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

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

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

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

В настоящем изобретении также представлены соединения Формулы I или их фармацевтически приемлемые соли, как описано в настоящем документе, для применения при лечении аутоиммунных заболеваний, рака, миелопролиферативных нарушений, воспалительных заболеваний, болезни резорбции костей или

отторжения трансплантата органа.

В настоящем изобретении дополнительно представлены соединения Формулы I, описанные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли для применения при модулировании JAK1.

В настоящем изобретении представлено также применение соединений Формулы I, описанных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемых солей для приготовления лекарственных средств в целях применения их в способах модулирования JAK1.

Подробности одного или более вариантов воплощения настоящего изобретения представлены далее в прилагаемых рисунках и описаниях. Другие особенности, объекты и преимущества настоящего изобретения являются понятными из описания и рисунков, а также из формулы изобретения.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

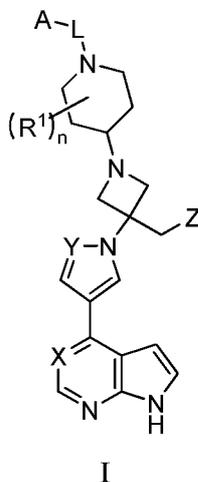
ФИГ. 1 представляет термограмму DSC для продукта Примера 358.

ФИГ. 2 представляет термограмму TGA для продукта Примера 358.

ФИГ. 3 представляет диаграмму XRPD для продукта Примера 358.

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

В настоящем изобретении, помимо прочего, представлено соединение Формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, где

X является N или  $CR^2$ ;

Y является N или  $CR^3$ ;

Z является H, циано, галогеном,  $C_{1-3}$  алкилом или  $C_{1-3}$  галогеналкилом;

L является  $C(R^4)_2$ ,  $C(=O)$ ,  $C(=O)N(R^{4a})$ ,  $C(=O)C(R^{4b})_2$ ,  $S(=O)_2$ ,  $C(=O)O$ ,  $C(=O)OC(R^{4b})_2$  или  $C(=O)N(R^{4a})C(R^{4b})_2$ ;

A является  $C_{1-6}$  алкилом,  $C_{3-14}$  циклоалкилом,  $C_{2-13}$  гетероциклоалкилом,  $C_{6-14}$  арилом или  $C_{1-14}$  гетероарилом; где каждый указанный  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{3-14}$  циклоалкил,  $C_{2-13}$  гетероциклоалкил,  $C_{6-14}$  арил и  $C_{1-14}$  гетероарил необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5 или 6 независимо выбранными  $R^5$  группами;

каждый  $R^1$  независимо является  $C_{1-4}$  алкилом, гидроксилем,  $C_{1-4}$  алкокси, фтором, гидроксил- $C_{1-4}$  алкилом или  $C_{1-4}$  алкокси- $C_{1-4}$  алкилом; или

две группы  $R^1$  вместе образуют 2- или 3-углеродный мостик или мостик формулы  $-CH_2-O-CH_2-$ ;

$R^2$  является H, галогеном, гидроксилем, циано,  $C_{1-4}$  алкилом,  $C_{1-4}$  галогеналкилом или  $C_{1-4}$  алкокси;

$R^3$  является H, циано, нитро, галогеном, гидроксилем,  $C_{1-6}$  алкилом,  $C_{2-6}$  алкенилом,  $C_{2-6}$  алкинилом,  $C_{3-7}$  циклоалкилом,  $C_{1-6}$  галогеналкилом,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкокси, амина,  $C_{1-6}$  алкиламино, ди- $C_{1-6}$  алкиламино,  $C_{1-6}$  алкилсульфонилем, карбамилем,  $C_{1-6}$  алкилкарбамилем, ди- $C_{1-6}$  алкилкарбамилем, карбокси,  $C_{1-6}$  алкилкарбонилем или  $C_{1-6}$  алкоксикарбонилем;

каждый  $R^4$  независимо является H или  $C_{1-4}$  алкилом; или

две группы  $R^4$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5- или 6-членное циклоалкиловое кольцо;

$R^{4a}$  является H или  $C_{1-4}$  алкилом;

каждый  $R^{4b}$  независимо является H или  $C_{1-4}$  алкилом; или

две группы  $R^{4b}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5- или 6-членное циклоалкиловое кольцо;

каждый  $R^5$  независимо является галогеном, циано, нитро,  $C_{1-6}$  алкилом,  $C_{2-6}$  алкенилом,  $C_{2-6}$  алкинилом,  $C_{1-6}$  галогеналкилом, галогенсульфанилом,  $C_{3-10}$  циклоалкилом,  $C_{3-10}$  циклоалкил- $C_{1-3}$

алкилом, C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкилом, C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкил-C<sub>1-3</sub> алкилом, C<sub>6-10</sub> арилом, C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-3</sub> алкилом, C<sub>1-10</sub> гетероарилом, C<sub>1-10</sub> гетероарил-C<sub>1-3</sub> алкилом, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)R<sup>b</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> или S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>; где каждый C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, C<sub>1-6</sub> галогеналкил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил-C<sub>1-3</sub> алкил, C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкил, C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкил-C<sub>1-3</sub> алкил, C<sub>6-10</sub> арил, C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-3</sub> алкил, C<sub>1-10</sub> гетероарил и C<sub>1-10</sub> гетероарил-C<sub>1-3</sub> алкил необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R<sup>6</sup> группами;

каждый R<sup>6</sup> независимо является галогеном, циано, нитро, C<sub>1-6</sub> алкилом, C<sub>2-6</sub> алкенилом, C<sub>2-6</sub> алкинилом, C<sub>1-6</sub> галогеналкилом, галогенсульфанилом, C<sub>3-10</sub> циклоалкилом, C<sub>3-10</sub> циклоалкил-C<sub>1-3</sub> алкилом, C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкилом, C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкил-C<sub>1-3</sub> алкилом, C<sub>6-10</sub> арилом, C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-3</sub> алкилом, C<sub>1-10</sub> гетероарилом, C<sub>1-10</sub> гетероарил-C<sub>1-3</sub> алкилом, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(O)R<sup>b1</sup>, C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(O)OR<sup>a1</sup>, OC(O)R<sup>b1</sup>, OC(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(=NR<sup>e1</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=NR<sup>e1</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)OR<sup>a1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)R<sup>b1</sup>, S(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup> или S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>; где каждый C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, C<sub>1-6</sub> галогеналкил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил-C<sub>1-3</sub> алкил, C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкил, C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкил-C<sub>1-3</sub> алкил, C<sub>6-10</sub> арил, C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-3</sub> алкил, C<sub>1-10</sub> гетероарил и C<sub>1-10</sub> гетероарил-C<sub>1-3</sub> алкил необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R<sup>b</sup> группами;

каждый R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> независимо является H, C<sub>1-6</sub> алкилом, C<sub>2-6</sub> алкенилом, C<sub>2-6</sub> алкинилом, C<sub>1-6</sub> галогеналкилом, C<sub>3-10</sub> циклоалкилом, C<sub>3-10</sub> циклоалкил-C<sub>1-3</sub> алкилом, C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкилом, C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкил-C<sub>1-3</sub> алкилом, C<sub>6-10</sub> арилом, C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-3</sub> алкилом, C<sub>1-10</sub> гетероарилом или C<sub>1-10</sub> гетероарил-C<sub>1-3</sub> алкилом; где указанный C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, C<sub>1-6</sub> галогеналкил, галогенсульфанил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил-C<sub>1-3</sub> алкил, C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкил, C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкил-C<sub>1-3</sub> алкил, C<sub>6-10</sub> арил, C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-3</sub> алкил, C<sub>1-</sub>

$C_{1-10}$  гетероарил и  $C_{1-10}$  гетероарил- $C_{1-3}$  алкил необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными  $R^g$  группами;

или любые  $R^c$  и  $R^d$  вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкиловую группу или гетероариловую группу, каждая необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, нитро, гидроксила,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{3-7}$  циклоалкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкокси, amino,  $C_{1-6}$  алкиламино, ди- $C_{1-6}$  алкиламино, тио,  $C_{1-6}$  алкилтио,  $C_{1-6}$  алкилсульфинила,  $C_{1-6}$  алкилсульфонила, карбамила,  $C_{1-6}$  алкилкарбамила, ди- $C_{1-6}$  алкилкарбамила, карбокси,  $C_{1-6}$  алкилкарбонила и  $C_{1-6}$  алкоксикарбонила;

каждый  $R^e$  независимо является H,  $C_{1-6}$  алкилом, CN, гидроксилом,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  алкилсульфонилем, карбокси,  $C_{1-6}$  алкилкарбонилем, аминосульфонилем,  $C_{1-6}$  алкиламиносульфонилем, ди- $C_{1-6}$  алкиламиносульфонилем, карбамилем,  $C_{1-6}$  алкилкарбамилем или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбамилем;

каждый  $R^{a1}$ ,  $R^{b1}$ ,  $R^{c1}$  и  $R^{d1}$  независимо является H,  $C_{1-6}$  алкилом,  $C_{2-6}$  алкенилом,  $C_{2-6}$  алкинилом,  $C_{1-6}$  галогеналкилом,  $C_{3-10}$  циклоалкилом,  $C_{3-10}$  циклоалкил- $C_{1-3}$  алкилом,  $C_{2-10}$  гетероциклоалкилом,  $C_{2-10}$  гетероциклоалкил- $C_{1-3}$  алкилом,  $C_{6-10}$  арилом,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкилом,  $C_{1-10}$  гетероарилем или  $C_{1-10}$  гетероарил- $C_{1-3}$  алкилом; где указанный  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{1-6}$  галогеналкил, галогенсульфанил,  $C_{3-10}$  циклоалкил,  $C_{3-10}$  циклоалкил- $C_{1-3}$  алкил,  $C_{2-10}$  гетероциклоалкил,  $C_{2-10}$  гетероциклоалкил- $C_{1-3}$  алкил,  $C_{6-10}$  арил,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкил,  $C_{1-10}$  гетероарил и  $C_{1-10}$  гетероарил- $C_{1-3}$  алкил необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными  $R^{g'}$  группами;

или любые  $R^{c1}$  и  $R^{d1}$  вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкиловую группу или гетероариловую группу, каждая необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, нитро, гидроксила,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{3-7}$  циклоалкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкокси, amino,  $C_{1-6}$  алкиламино, ди- $C_{1-6}$

алкиламино, тио, C<sub>1-6</sub> алкилтио, C<sub>1-6</sub> алкилсульфинила, C<sub>1-6</sub> алкилсульфонила, карбамила, C<sub>1-6</sub> алкилкарбамила, ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбамила, карбокси, C<sub>1-6</sub> алкилкарбонила, C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонила и C<sub>1-6</sub> алкилкарбониламино;

каждый R<sup>e1</sup> независимо является H, C<sub>1-6</sub> алкилом, CN, гидроксилем, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>1-6</sub> алкилсульфонилем, карбокси, C<sub>1-6</sub> алкилкарбонилем, аминсульфонилем, C<sub>1-6</sub> алкиламинсульфонилем, ди-C<sub>1-6</sub> алкиламинсульфонилем, карбамилем, C<sub>1-6</sub> алкилкарбамилем или ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбамилем;

каждый R<sup>g</sup>, R<sup>g'</sup> и R<sup>h</sup> независимо является галогеном, циано, нитро, гидроксилем, C<sub>1-6</sub> алкилом, C<sub>2-6</sub> алкенилом, C<sub>2-6</sub> алкинилом, C<sub>3-7</sub> циклоалкилом, C<sub>1-6</sub> галогеналкилом, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>1-6</sub> галогеналкокси, амино, C<sub>1-6</sub> алкиламино, ди-C<sub>1-6</sub> алкиламино, тио, C<sub>1-6</sub> алкилтио, C<sub>1-6</sub> алкилсульфинилем, C<sub>1-6</sub> алкилсульфонилем, карбамилем, C<sub>1-6</sub> алкилкарбамилем, ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбамилем, карбокси, C<sub>1-6</sub> алкилкарбонилем, C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонилем или C<sub>1-6</sub> алкилкарбониламино; и

n равен 0, 1, 2, 3 или 4.

В некоторых вариантах воплощения изобретения:

X является N или CR<sup>2</sup>;

Y является N или CR<sup>3</sup>;

Z является H, циано, галогеном, C<sub>1-3</sub> алкилом или C<sub>1-3</sub> галогеналкилом;

L является C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, C(=O), C(=O)N(R<sup>4a</sup>), C(=O)C(R<sup>4b</sup>)<sub>2</sub> или S(=O)<sub>2</sub>;

A является C<sub>1-6</sub> алкилом, C<sub>3-14</sub> циклоалкилом, C<sub>2-13</sub> гетероциклоалкилом, C<sub>6-14</sub> арилом или C<sub>1-14</sub> гетероарилом; где каждый указанный C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>3-14</sub> циклоалкил, C<sub>2-13</sub> гетероциклоалкил, C<sub>6-14</sub> арил и C<sub>1-14</sub> гетероарил необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, или 6 независимо выбранными R<sup>5</sup> группами;

каждый R<sup>1</sup> независимо является C<sub>1-4</sub> алкилом; или

две группы R<sup>1</sup> вместе образуют 2- или 3-углеродный мостик;

R<sup>2</sup> является H, галогеном, гидроксилем, циано, C<sub>1-4</sub> алкилом, C<sub>1-4</sub> галогеналкилом или C<sub>1-4</sub> алкокси;

R<sup>3</sup> является H, циано, нитро, галогеном, гидроксилем, C<sub>1-6</sub> алкилом, C<sub>2-6</sub> алкенилом, C<sub>2-6</sub> алкинилом, C<sub>3-7</sub> циклоалкилом, C<sub>1-6</sub>

галогеналкилом, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>1-6</sub> галогеналкокси, амино, C<sub>1-6</sub> алкиламино, ди-C<sub>1-6</sub> алкиламино, C<sub>1-6</sub> алкилсульфонил, карбамил, C<sub>1-6</sub> алкилкарбамил, ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбамил, карбокси, C<sub>1-6</sub> алкилкарбонил или C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонил;

каждый R<sup>4</sup> независимо является H или C<sub>1-4</sub> алкилом; или

две группы R<sup>4</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5- или 6-членное циклоалкиловое кольцо;

R<sup>4a</sup> является H или C<sub>1-4</sub> алкилом;

каждый R<sup>4b</sup> независимо является H или C<sub>1-4</sub> алкилом; или

две группы R<sup>4b</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5- или 6-членное циклоалкиловое кольцо;

каждый R<sup>5</sup> независимо является галогеном, циано, нитро, C<sub>1-6</sub> алкилом, C<sub>2-6</sub> алкенилом, C<sub>2-6</sub> алкинилом, C<sub>1-6</sub> галогеналкилом, галогенсульфанилом, C<sub>3-10</sub> циклоалкилом, C<sub>3-10</sub> циклоалкил-C<sub>1-3</sub> алкилом, C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкилом, C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкил-C<sub>1-3</sub> алкилом, C<sub>6-10</sub> арилом, C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-3</sub> алкилом, C<sub>1-10</sub> гетероарилом, C<sub>1-10</sub> гетероарил-C<sub>1-3</sub> алкилом, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)R<sup>b</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> или S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>; где каждый C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, C<sub>1-6</sub> галогеналкил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил-C<sub>1-3</sub> алкил, C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкил, C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкил-C<sub>1-3</sub> алкил, C<sub>6-10</sub> арил, C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-3</sub> алкил, C<sub>1-10</sub> гетероарил и C<sub>1-10</sub> гетероарил-C<sub>1-3</sub> алкил необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R<sup>6</sup> группами;

каждый R<sup>6</sup> независимо является галогеном, циано, нитро, C<sub>1-6</sub> алкилом, C<sub>2-6</sub> алкенилом, C<sub>2-6</sub> алкинилом, C<sub>1-6</sub> галогеналкилом, галогенсульфанилом, C<sub>3-10</sub> циклоалкилом, C<sub>3-10</sub> циклоалкил-C<sub>1-3</sub> алкилом, C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкилом, C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкил-C<sub>1-3</sub> алкилом, C<sub>6-10</sub> арилом, C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-3</sub> алкилом, C<sub>1-10</sub> гетероарилом, C<sub>1-10</sub> гетероарил-C<sub>1-3</sub> алкилом, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(O)R<sup>b1</sup>, C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(O)OR<sup>a1</sup>, OC(O)R<sup>b1</sup>, OC(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(=NR<sup>e1</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=NR<sup>e1</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)OR<sup>a1</sup>,

$\text{NR}^{\text{c}1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$ ,  $\text{NR}^{\text{c}1}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}1}$ ,  $\text{NR}^{\text{c}1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}1}$ ,  $\text{NR}^{\text{c}1}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}1}$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}1}$  или  $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$ ; где каждый  $\text{C}_{1-6}$  алкил,  $\text{C}_{2-6}$  алкенил,  $\text{C}_{2-6}$  алкинил,  $\text{C}_{1-6}$  галогеналкил,  $\text{C}_{3-10}$  циклоалкил,  $\text{C}_{3-10}$  циклоалкил- $\text{C}_{1-3}$  алкил,  $\text{C}_{2-10}$  гетероциклоалкил,  $\text{C}_{2-10}$  гетероциклоалкил- $\text{C}_{1-3}$  алкил,  $\text{C}_{6-10}$  арил,  $\text{C}_{6-10}$  арил- $\text{C}_{1-3}$  алкил,  $\text{C}_{1-10}$  гетероарил и  $\text{C}_{1-10}$  гетероарил- $\text{C}_{1-3}$  алкил необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными  $\text{R}^{\text{h}}$  группами;

каждый  $\text{R}^{\text{a}}$ ,  $\text{R}^{\text{b}}$ ,  $\text{R}^{\text{c}}$  и  $\text{R}^{\text{d}}$  независимо является  $\text{H}$ ,  $\text{C}_{1-6}$  алкилом,  $\text{C}_{2-6}$  алкенилом,  $\text{C}_{2-6}$  алкинилом,  $\text{C}_{1-6}$  галогеналкилом,  $\text{C}_{3-10}$  циклоалкилом,  $\text{C}_{3-10}$  циклоалкил- $\text{C}_{1-3}$  алкилом,  $\text{C}_{2-10}$  гетероциклоалкилом,  $\text{C}_{2-10}$  гетероциклоалкил- $\text{C}_{1-3}$  алкилом,  $\text{C}_{6-10}$  арилом,  $\text{C}_{6-10}$  арил- $\text{C}_{1-3}$  алкилом,  $\text{C}_{1-10}$  гетероарилом или  $\text{C}_{1-10}$  гетероарил- $\text{C}_{1-3}$  алкилом; где указанный  $\text{C}_{1-6}$  алкил,  $\text{C}_{2-6}$  алкенил,  $\text{C}_{2-6}$  алкинил,  $\text{C}_{1-6}$  галогеналкил, галогенсульфанил,  $\text{C}_{3-10}$  циклоалкил,  $\text{C}_{3-10}$  циклоалкил- $\text{C}_{1-3}$  алкил,  $\text{C}_{2-10}$  гетероциклоалкил,  $\text{C}_{2-10}$  гетероциклоалкил- $\text{C}_{1-3}$  алкил,  $\text{C}_{6-10}$  арил,  $\text{C}_{6-10}$  арил- $\text{C}_{1-3}$  алкил,  $\text{C}_{1-10}$  гетероарил и  $\text{C}_{1-10}$  гетероарил- $\text{C}_{1-3}$  алкил необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными  $\text{R}^{\text{g}}$  группами;

или любые  $\text{R}^{\text{c}}$  и  $\text{R}^{\text{d}}$  вместе с атомом  $\text{N}$ , к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкиловую группу или гетероариловую группу, каждая необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, нитро, гидроксила,  $\text{C}_{1-6}$  алкила,  $\text{C}_{2-6}$  алкенила,  $\text{C}_{2-6}$  алкинила,  $\text{C}_{3-7}$  циклоалкила,  $\text{C}_{1-6}$  галогеналкила,  $\text{C}_{1-6}$  алкокси,  $\text{C}_{1-6}$  галогеналкокси, amino,  $\text{C}_{1-6}$  алкиламино, ди- $\text{C}_{1-6}$  алкиламино, тио,  $\text{C}_{1-6}$  алкилтио,  $\text{C}_{1-6}$  алкилсульфинила,  $\text{C}_{1-6}$  алкилсульфонила, карбамила,  $\text{C}_{1-6}$  алкилкарбамила, ди- $\text{C}_{1-6}$  алкилкарбамила, карбокси,  $\text{C}_{1-6}$  алкилкарбонила и  $\text{C}_{1-6}$  алкоксикарбонила;

каждый  $\text{R}^{\text{e}}$  независимо является  $\text{H}$ ,  $\text{C}_{1-6}$  алкилом,  $\text{CN}$ , гидроксилем,  $\text{C}_{1-6}$  алкокси,  $\text{C}_{1-6}$  алкилсульфонилом, карбокси,  $\text{C}_{1-6}$  алкилкарбонилом, аминсульфонилом,  $\text{C}_{1-6}$  алкиламиносульфонилом, ди- $\text{C}_{1-6}$  алкиламиносульфонилом, карбамилем,  $\text{C}_{1-6}$  алкилкарбамилем или ди- $\text{C}_{1-6}$  алкилкарбамилем;

каждый  $\text{R}^{\text{a}1}$ ,  $\text{R}^{\text{b}1}$ ,  $\text{R}^{\text{c}1}$  и  $\text{R}^{\text{d}1}$  независимо является  $\text{H}$ ,  $\text{C}_{1-6}$  алкилом,  $\text{C}_{2-6}$  алкенилом,  $\text{C}_{2-6}$  алкинилом,  $\text{C}_{1-6}$  галогеналкилом,  $\text{C}_{3-10}$

циклоалкилом,  $C_{3-10}$  циклоалкил- $C_{1-3}$  алкилом,  $C_{2-10}$  гетероциклоалкилом,  $C_{2-10}$  гетероциклоалкил- $C_{1-3}$  алкилом,  $C_{6-10}$  арилом,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкилом,  $C_{1-10}$  гетероарилом или  $C_{1-10}$  гетероарил- $C_{1-3}$  алкилом; где указанный  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{1-6}$  галогеналкил, галогенсульфанил,  $C_{3-10}$  циклоалкил,  $C_{3-10}$  циклоалкил- $C_{1-3}$  алкил,  $C_{2-10}$  гетероциклоалкил,  $C_{2-10}$  гетероциклоалкил- $C_{1-3}$  алкил,  $C_{6-10}$  арил,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкил,  $C_{1-10}$  гетероарил и  $C_{1-10}$  гетероарил- $C_{1-3}$  алкил необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными  $R^{g'}$  группами;

или любые  $R^{c1}$  и  $R^{d1}$  вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкиловую группу или гетероариловую группу, каждая необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, нитро, гидроксила,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{3-7}$  циклоалкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкокси, amino,  $C_{1-6}$  алкиламино, ди- $C_{1-6}$  алкиламино, тио,  $C_{1-6}$  алкилтио,  $C_{1-6}$  алкилсульфинила,  $C_{1-6}$  алкилсульфонила, карбамила,  $C_{1-6}$  алкилкарбамила, ди- $C_{1-6}$  алкилкарбамила, карбокси,  $C_{1-6}$  алкилкарбонила,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонила и  $C_{1-6}$  алкилкарбониламино;

каждый  $R^{e1}$  независимо является H,  $C_{1-6}$  алкилом, CN, гидроксилем,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  алкилсульфонилем, карбокси,  $C_{1-6}$  алкилкарбонилем, аминсульфонилем,  $C_{1-6}$  алкиламинсульфонилем, ди- $C_{1-6}$  алкиламинсульфонилем, карбамилем,  $C_{1-6}$  алкилкарбамилем или ди- $C_{1-6}$  алкилкарбамилем;

каждый  $R^g$ ,  $R^{g'}$  и  $R^h$  независимо является галогеном, циано, нитро, гидроксилем,  $C_{1-6}$  алкилом,  $C_{2-6}$  алкенилом,  $C_{2-6}$  алкинилом,  $C_{3-7}$  циклоалкилом,  $C_{1-6}$  галогеналкилом,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкокси, amino,  $C_{1-6}$  алкиламино, ди- $C_{1-6}$  алкиламино, тио,  $C_{1-6}$  алкилтио,  $C_{1-6}$  алкилсульфинилем,  $C_{1-6}$  алкилсульфонилем, карбамилем,  $C_{1-6}$  алкилкарбамилем, ди- $C_{1-6}$  алкилкарбамилем, карбокси,  $C_{1-6}$  алкилкарбонилем,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонилем или  $C_{1-6}$  алкилкарбониламино; и

n равен 0, 1, 2, 3 или 4.

В некоторых вариантах воплощения изобретения X является N.

В некоторых вариантах воплощения изобретения X является

$CR^2$ .

В некоторых вариантах воплощения изобретения X является C(H), C(F) или C(CN).

В некоторых вариантах воплощения изобретения X является CH.

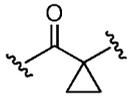
В некоторых вариантах воплощения изобретения Y является N.

В некоторых вариантах воплощения изобретения Y является  $CR^3$ .

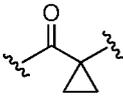
В некоторых вариантах воплощения изобретения Y является CH.

В некоторых вариантах воплощения изобретения Z является циано.

В некоторых вариантах воплощения изобретения L является

$C(=O)NH$ ,  $C(=O)$ ,  $S(=O)_2$ ,  $CH_2$ ,  $C(=O)CH_2$  или .

В некоторых вариантах воплощения изобретения L является

$C(=O)NH$ ,  $C(=O)$ ,  $S(=O)_2$ ,  $CH_2$ ,  $C(=O)CH_2$ , ,  $C(=O)O$  или  $C(=O)OCH_2$ .

В некоторых вариантах воплощения изобретения L является  $C(=O)$ .

В некоторых вариантах воплощения изобретения L является  $C(=O)O$ .

В некоторых вариантах воплощения изобретения L является  $C(=O)OCH_2$ .

В некоторых вариантах воплощения изобретения L является  $C(=O)NH$ .

В некоторых вариантах воплощения изобретения L является  $S(=O)_2$ .

В некоторых вариантах воплощения изобретения L является  $C(R^4)_2$ .

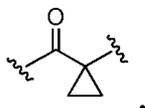
В некоторых вариантах воплощения изобретения L является  $CH_2$ .

В некоторых вариантах воплощения изобретения L является



В некоторых вариантах воплощения изобретения L является  $C(=O)CH_2$ .

В некоторых вариантах воплощения изобретения L является



В некоторых вариантах воплощения изобретения n равен 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах воплощения изобретения n равен 0.

В некоторых вариантах воплощения изобретения n равен 1.

В некоторых вариантах воплощения изобретения n равен 2.

В некоторых вариантах воплощения изобретения  $R^1$  является  $C_{1-4}$  алкилом.

В некоторых вариантах воплощения изобретения  $R^1$  является метилом.

В некоторых вариантах воплощения изобретения две группы  $R^1$  образуют 2-углеродный мостик.

В некоторых вариантах воплощения изобретения A является  $C_{6-14}$  арилом, который необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5 или 6 независимо выбранными  $R^5$  группами.

В некоторых вариантах воплощения изобретения A является фенилом, который необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными  $R^5$  группами.

В некоторых вариантах воплощения изобретения A является моноциклическим  $C_{3-9}$  циклоалкилом или бициклическим  $C_{3-9}$  циклоалкилом, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5 или 6 независимо выбранными  $R^5$  группами.

В некоторых вариантах воплощения изобретения A является моноциклическим  $C_{2-10}$  гетероциклоалкилом или бициклическим  $C_{2-10}$  гетероциклоалкилом, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5 или 6 независимо выбранными  $R^5$  группами.

В некоторых вариантах воплощения изобретения A является моноциклическим  $C_{1-10}$  гетероарилом или бициклическим  $C_{1-10}$

гетероарилом, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5 или 6 независимо выбранными R<sup>5</sup> группами.

В некоторых вариантах воплощения изобретения А является C<sub>1-6</sub> алкилом, который необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5 или 6 независимо выбранными R<sup>5</sup> группами.

В некоторых вариантах воплощения изобретения А является C<sub>1-6</sub> алкилом.

В некоторых вариантах воплощения изобретения А является C<sub>1-6</sub> алкилом, фенилом, нафтиловым кольцом, моноциклическим или бициклическим C<sub>3-10</sub> циклоалкилом, моноциклическим или бициклическим C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкилом, или моноциклическим или бициклическим C<sub>1-10</sub> гетероарилом; каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R<sup>5</sup> группами.

В некоторых вариантах воплощения изобретения А является фенилом, нафтиловым кольцом, моноциклическим C<sub>3-10</sub> циклоалкилом, бициклическим C<sub>3-10</sub> циклоалкилом, моноциклическим C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкилом, бициклическим C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкилом, моноциклическим C<sub>1-10</sub> гетероарилом или бициклическим C<sub>1-10</sub> гетероарилом; каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R<sup>5</sup> группами.

В некоторых вариантах воплощения изобретения А является метилом, этилом, изопропилом, фенилом, нафталиновым кольцом, пиридиновым кольцом, пиримидиновым кольцом, тиофеновым кольцом, пиразиновым кольцом, оксазоловым кольцом, изоксазоловым кольцом, имидазоловым кольцом, тиазоловым кольцом, фурановым кольцом, пиразоловым кольцом, хинолиновым кольцом, бензотиофеновым кольцом, бензотиазоловым кольцом, бензоимидазоловым кольцом, бензофурановым кольцом, циклопропилом, циклопентилом, циклогексилем, циклогептилом, инденовым кольцом, тетрагидронафталиновым кольцом, дигидро-1,4-бензодиоксоксиновым кольцом или пиперидиновым кольцом; каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными группами R<sup>5</sup>, в пределах допуска валентности.

В некоторых вариантах воплощения изобретения А является фенилом, нафталиновым кольцом, пиридиновым кольцом, пиримидиновым кольцом, тиофеновым кольцом, пиразиновым кольцом,

оксазоловым кольцом, изоксазоловым кольцом, имидазоловым кольцом, тиазоловым кольцом, фурановым кольцом, пиразоловым кольцом, хинолиновым кольцом, бензотиофеновым кольцом, бензотиазоловым кольцом, бензоимидазоловым кольцом, бензофурановым кольцом, циклопропил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, инденовым кольцом, тетрагидронафталиновым кольцом, дигидро-1,4-бензодиоксоксиновым кольцом или пиперидиновым кольцом; каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R<sup>5</sup> группами, в пределах допуска валентности.

В некоторых вариантах воплощения изобретения А является фенилом или пиридиновым кольцом; каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными R<sup>5</sup> группами.

В некоторых вариантах воплощения изобретения А является пиридин-4-илом; который необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными R<sup>5</sup> группами.

В некоторых вариантах воплощения изобретения А является пиридиновым кольцом; которое необязательно замещено 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными R<sup>5</sup> группами.

В некоторых вариантах воплощения изобретения каждый R<sup>5</sup> независимо является галогеном, циано, C<sub>1-6</sub> алкилом, C<sub>2-6</sub> алкенилом, C<sub>2-6</sub> алкинилом, C<sub>1-6</sub> галогеналкилом, C<sub>3-10</sub> циклоалкилом, C<sub>3-10</sub> циклоалкил-C<sub>1-3</sub> алкилом, C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкилом, C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкил-C<sub>1-3</sub> алкилом, C<sub>6-10</sub> арилом, C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-3</sub> алкилом, C<sub>1-10</sub> гетероарилом, C<sub>1-10</sub> гетероарил-C<sub>1-3</sub> алкилом, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> или S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>; где каждый C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, C<sub>1-6</sub> галогеналкил, галогенсульфанил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил-C<sub>1-3</sub> алкил, C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкил, C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкил-C<sub>1-3</sub> алкил, C<sub>6-10</sub> арил, C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-3</sub> алкил, C<sub>1-10</sub> гетероарил и C<sub>1-10</sub> гетероарил-C<sub>1-3</sub> алкил необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R<sup>6</sup> группами;

В некоторых вариантах воплощения изобретения каждый R<sup>5</sup>

независимо является галогеном, циано, C<sub>1-6</sub> алкилом, C<sub>1-6</sub> галогеналкилом, C<sub>3-10</sub> циклоалкилом, C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкилом, C<sub>6-10</sub> арилом, C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-3</sub> алкилом, C<sub>1-10</sub> гетероарилом, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> или S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>; где каждый C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, C<sub>1-6</sub> галогеналкил, галогенсульфанил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил-C<sub>1-3</sub> алкил, C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкил, C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкил-C<sub>1-3</sub> алкил, C<sub>6-10</sub> арил, C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-3</sub> алкил, C<sub>1-10</sub> гетероарил и C<sub>1-10</sub> гетероарил-C<sub>1-3</sub> алкил необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R<sup>6</sup> группами;

В некоторых вариантах воплощения изобретения каждый R<sup>5</sup> независимо является галогеном, циано, C<sub>1-6</sub> алкилом, C<sub>1-6</sub> галогеналкилом, C<sub>6-10</sub> арилом, C<sub>1-10</sub> гетероарилом, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> или NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>b</sup>; где каждый указанный C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> галогеналкил, C<sub>6-10</sub> арил и C<sub>1-10</sub> гетероарил необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R<sup>6</sup> группами.

В некоторых вариантах воплощения изобретения каждый R<sup>5</sup> независимо является галогеном, циано, C<sub>1-6</sub> алкилом, C<sub>1-6</sub> галогеналкилом, C<sub>6-10</sub> арилом, C<sub>1-10</sub> гетероарилом, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> или NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>b</sup>; где каждый указанный C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> галогеналкил, C<sub>6-10</sub> арил и C<sub>1-10</sub> гетероарил необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R<sup>6</sup> группами; и

каждый R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> независимо является H, C<sub>1-6</sub> алкилом, C<sub>1-6</sub> галогеналкилом или C<sub>6-10</sub> арилом; где указанный C<sub>1-6</sub> алкил и C<sub>6-10</sub> арил независимо замещены 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R<sup>9</sup> группами.

В некоторых вариантах воплощения изобретения каждый R<sup>5</sup> независимо является галогеном, циано, C<sub>1-6</sub> алкилом, C<sub>1-6</sub> галогеналкилом, гидроксилем, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>1-6</sub> галогеналкокси, C<sub>6-12</sub> арилокси, амино, C<sub>1-6</sub> алкиламино, ди-C<sub>1-6</sub> алкиламино, C<sub>1-6</sub> алкилкарбониламино, C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонилем, C<sub>1-6</sub> алкилтио, C<sub>6-12</sub> арилом или C<sub>1-9</sub> гетероарилом; где каждый указанный C<sub>6-12</sub> арил или C<sub>1-9</sub> гетероарил независимо замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R<sup>6</sup> группами.

В некоторых вариантах воплощения изобретения каждый R<sup>5</sup>

независимо является хлором, фтором, бромом, циано, метилом, этилом, трифторметилом, гидроксилом, метокси, трифторметокси, дифторметокси, фенокси, диметиламино, трет-бутилкарбониламино, метоксикарбонилем, метилтио, фенилом, пиридиновым кольцом, тиазоловым кольцом, хинолиновым кольцом, изохинолиновым кольцом, имидазо[1,2-а]пиримидиновым кольцом, бензоксазоловым кольцом или оксадиазоловым кольцом; где каждый указанный фенил, пиридиновое кольцо, тиазоловое кольцо, хинолиновое кольцо, изохинолиновое кольцо, имидазо[1,2-а]пиримидиновое кольцо, бензоксазоловое кольцо и оксадиазоловое кольцо независимо замещены 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R<sup>6</sup> группами.

В некоторых вариантах воплощения изобретения каждый R<sup>5</sup> независимо является галогеном или C<sub>1-6</sub> галогеналкилом.

В некоторых вариантах воплощения изобретения каждый R<sup>5</sup> независимо является фтором или трифторметилом.

В некоторых вариантах воплощения изобретения каждый R<sup>6</sup> независимо является галогеном, циано, нитро, гидроксилом, C<sub>1-6</sub> алкилом, C<sub>2-6</sub> алкенилом, C<sub>2-6</sub> алкинилом, C<sub>3-7</sub> циклоалкилом, C<sub>1-6</sub> галогеналкилом, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>1-6</sub> галогеналкокси, амина, C<sub>1-6</sub> алкиламино, ди-C<sub>1-6</sub> алкиламино, тио, C<sub>1-6</sub> алкилтио, C<sub>1-6</sub> алкилсульфинилом, C<sub>1-6</sub> алкилсульфонилом, карбамилем, C<sub>1-6</sub> алкилкарбамилем, ди-C<sub>1-6</sub> алкилкарбамилем, карбокси, C<sub>1-6</sub> алкилкарбонилем, C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонилем или C<sub>1-6</sub> алкилкарбониламино.

В некоторых вариантах воплощения изобретения каждый R<sup>6</sup> независимо является галогеном, циано, C<sub>1-6</sub> алкилом, C<sub>1-6</sub> галогеналкилом, OR<sup>a1</sup>, NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup> или OC(O)R<sup>b1</sup>; и

каждый R<sup>a1</sup>, R<sup>b1</sup>, R<sup>c1</sup> и R<sup>d1</sup> независимо является H или C<sub>1-6</sub> алкилом; где указанный C<sub>1-6</sub> алкил необязательно замещен заместителем, независимо выбранным из C<sub>1-4</sub> алкокси и гидроксила;

или любые из R<sup>c1</sup> и R<sup>d1</sup>, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкиловую группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена.

В некоторых вариантах воплощения изобретения каждый R<sup>5</sup> независимо является галогеном, циано, C<sub>1-6</sub> алкилом, C<sub>1-6</sub>

галогеналкилом, C<sub>6-10</sub> арилом, C<sub>1-10</sub> гетероарилом, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> или NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>b</sup>; где каждый указанный C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> галогеналкил, C<sub>6-10</sub> арил и C<sub>1-10</sub> гетероарил необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R<sup>6</sup> группами;

каждый R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> независимо является H, C<sub>1-6</sub> алкилом, C<sub>1-6</sub> галогеналкилом или C<sub>6-10</sub> арилом; где указанный C<sub>1-6</sub> алкил и C<sub>6-10</sub> арил независимо замещены 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R<sup>9</sup> группами;

каждый R<sup>6</sup> независимо является галогеном, циано, C<sub>1-6</sub> алкилом, C<sub>1-6</sub> галогеналкилом, OR<sup>a1</sup>, NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup> или OC(O)R<sup>b1</sup>; и

каждый R<sup>a1</sup>, R<sup>b1</sup>, R<sup>c1</sup> и R<sup>d1</sup> независимо является H или C<sub>1-6</sub> алкилом; где указанный C<sub>1-6</sub> алкил необязательно замещен заместителем, независимо выбранным из C<sub>1-4</sub> алкокси и гидроксила;

или любые из R<sup>c1</sup> и R<sup>d1</sup>, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкиловую группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена.

В некоторых вариантах воплощения изобретения каждый R<sup>6</sup> независимо является галогеном, циано или C<sub>1-6</sub> алкилом.

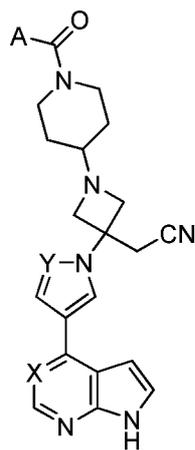
В некоторых вариантах воплощения изобретения каждый R<sup>6</sup> независимо является хлором, фтором, циано или метилом.

В некоторых вариантах воплощения изобретения, где R<sup>2</sup> является H, галогеном или циано.

В некоторых вариантах воплощения изобретения R<sup>2</sup> является H, F или циано.

В некоторых вариантах воплощения изобретения R<sup>3</sup> является H.

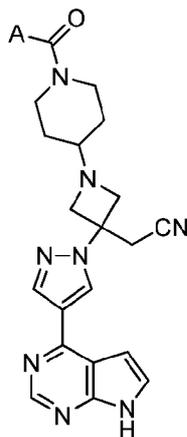
В некоторых вариантах воплощения изобретения соединение является соединением Формулы (II):



II

или его фармацевтически приемлемой солью.

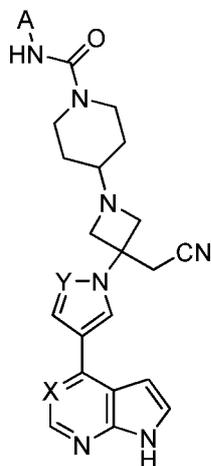
В некоторых вариантах воплощения изобретения соединение является соединением Формулы (IIa):



IIa

или его фармацевтически приемлемой солью.

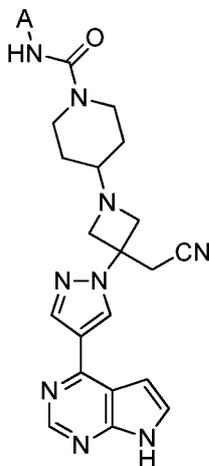
В некоторых вариантах воплощения изобретения соединение является соединением Формулы (III):



III

или его фармацевтически приемлемой солью.

В некоторых вариантах воплощения соединение является соединением Формулы (IIIa):



IIIa

или его фармацевтически приемлемой солью.

В некоторых вариантах воплощения изобретения:

X является N или CR<sup>2</sup>;

Y является N или CR<sup>3</sup>;

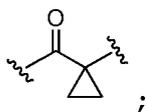
каждый R<sup>1</sup> независимо является C<sub>1-4</sub> алкилом; или две группы R<sup>1</sup> образуют 2-углеродный мостик.

R<sup>2</sup> является H, галогеном или циано;

R<sup>3</sup> является H;

Z является циано;

L является C(=O)NH, C(=O), S(=O)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>, C(=O)CH<sub>2</sub> или



A является C<sub>1-6</sub> алкилом, фенилом, нафтиловым кольцом, моноциклическим C<sub>3-10</sub> циклоалкилом, бициклическим C<sub>3-10</sub> циклоалкилом, моноциклическим C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкилом, бициклическим C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкилом, моноциклическим C<sub>1-10</sub> гетероарилом или бициклическим C<sub>1-10</sub> гетероарилом; каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R<sup>5</sup> группами;

каждый R<sup>5</sup> независимо является галогеном, циано, C<sub>1-6</sub> алкилом, C<sub>2-6</sub> алкенилом, C<sub>2-6</sub> алкинилом, C<sub>1-6</sub> галогеналкилом, C<sub>3-10</sub> циклоалкилом, C<sub>3-10</sub> циклоалкил-C<sub>1-3</sub> алкилом, C<sub>2-10</sub>

гетероциклоалкилом, C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкил-C<sub>1-3</sub> алкилом, C<sub>6-10</sub> арилом, C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-3</sub> алкилом, C<sub>1-10</sub> гетероарилом, C<sub>1-10</sub> гетероарил-C<sub>1-3</sub> алкилом, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> или S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>; где каждый C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, C<sub>1-6</sub> галогеналкил, галогенсульфанил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил-C<sub>1-3</sub> алкил, C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкил, C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкил-C<sub>1-3</sub> алкил, C<sub>6-10</sub> арил, C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-3</sub> алкил, C<sub>1-10</sub> гетероарил и C<sub>1-10</sub> гетероарил-C<sub>1-3</sub> алкил необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R<sup>6</sup> группами; и

n равен 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах воплощения изобретения:

X является N или CR<sup>2</sup>;

Y является N или CR<sup>3</sup>;

каждый R<sup>1</sup> независимо является C<sub>1-4</sub> алкилом; или

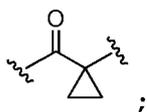
две группы R<sup>1</sup> образуют 2-углеродный мостик.

R<sup>2</sup> является H, галогеном или циано;

R<sup>3</sup> является H;

Z является циано;

L является C(=O)NH, C(=O), S(=O)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>, C(=O)CH<sub>2</sub> или



A является C<sub>1-6</sub> алкилом, фенилом, нафтиловым кольцом, моноциклическим C<sub>3-10</sub> циклоалкилом, бициклическим C<sub>3-10</sub> циклоалкилом, моноциклическим C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкилом, бициклическим C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкилом, моноциклическим C<sub>1-10</sub> гетероарилом или бициклическим C<sub>1-10</sub> гетероарилом; каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R<sup>5</sup> группами;

каждый R<sup>5</sup> независимо является галогеном, циано, C<sub>1-6</sub> алкилом, C<sub>1-6</sub> галогеналкилом, C<sub>3-10</sub> циклоалкилом, C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкилом, C<sub>6-10</sub> арилом, C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-3</sub> алкилом, C<sub>1-10</sub> гетероарилом, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>,

$\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$  или  $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ ; где каждый  $\text{C}_{1-6}$  алкил,  $\text{C}_{2-6}$  алкенил,  $\text{C}_{2-6}$  алкинил,  $\text{C}_{1-6}$  галогеналкил, галогенсульфанил,  $\text{C}_{3-10}$  циклоалкил,  $\text{C}_{3-10}$  циклоалкил- $\text{C}_{1-3}$  алкил,  $\text{C}_{2-10}$  гетероциклоалкил,  $\text{C}_{2-10}$  гетероциклоалкил- $\text{C}_{1-3}$  алкил,  $\text{C}_{6-10}$  арил,  $\text{C}_{6-10}$  арил- $\text{C}_{1-3}$  алкил,  $\text{C}_{1-10}$  гетероарил и  $\text{C}_{1-10}$  гетероарил- $\text{C}_{1-3}$  алкил необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными  $\text{R}^6$  группами; и

$n$  равен 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах воплощения изобретения:

$X$  является  $N$  или  $\text{CR}^2$ ;

$Y$  является  $N$  или  $\text{CR}^3$ ;

каждый  $\text{R}^1$  независимо является  $\text{C}_{1-4}$  алкилом; или

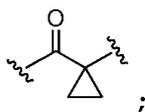
две группы  $\text{R}^1$  образуют 2-углеродный мостик.

$\text{R}^2$  является  $H$ , галогеном или циано;

$\text{R}^3$  является  $H$ ;

$Z$  является циано;

$L$  является  $\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ ,  $\text{C}(=\text{O})$ ,  $\text{S}(=\text{O})_2$ ,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2$  или



$A$  является фенилом, нафтиловым кольцом, моноциклическим  $\text{C}_{3-10}$  циклоалкилом, бициклическим  $\text{C}_{3-10}$  циклоалкилом, моноциклическим  $\text{C}_{2-10}$  гетероциклоалкилом, бициклическим  $\text{C}_{2-10}$  гетероциклоалкилом, моноциклическим  $\text{C}_{1-10}$  гетероарилом или бициклическим  $\text{C}_{1-10}$  гетероарилом; каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными  $\text{R}^5$  группами;

каждый  $\text{R}^5$  независимо является галогеном, циано,  $\text{C}_{1-6}$  алкилом,  $\text{C}_{1-6}$  галогеналкилом,  $\text{C}_{3-10}$  циклоалкилом,  $\text{C}_{2-10}$  гетероциклоалкилом,  $\text{C}_{6-10}$  арилом,  $\text{C}_{6-10}$  арил- $\text{C}_{1-3}$  алкилом,  $\text{C}_{1-10}$  гетероарилом,  $\text{OR}^a$ ,  $\text{SR}^a$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ ,  $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ ,  $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$  или  $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ ; где каждый  $\text{C}_{1-6}$  алкил,  $\text{C}_{2-6}$  алкенил,  $\text{C}_{2-6}$  алкинил,  $\text{C}_{1-6}$  галогеналкил, галогенсульфанил,  $\text{C}_{3-10}$  циклоалкил,  $\text{C}_{3-10}$  циклоалкил- $\text{C}_{1-3}$  алкил,  $\text{C}_{2-10}$  гетероциклоалкил,  $\text{C}_{2-10}$  гетероциклоалкил- $\text{C}_{1-3}$  алкил,  $\text{C}_{6-10}$  арил,  $\text{C}_{6-10}$  арил- $\text{C}_{1-3}$  алкил,  $\text{C}_{1-10}$  гетероарил и  $\text{C}_{1-10}$  гетероарил- $\text{C}_{1-3}$  алкил необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными  $\text{R}^6$  группами; и

n равен 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах воплощения изобретения:

X является N или CR<sup>2</sup>;

Y является N или CR<sup>3</sup>;

каждый R<sup>1</sup> независимо является C<sub>1-4</sub> алкилом; или

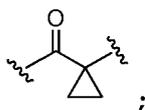
две группы R<sup>1</sup> образуют 2-углеродный мостик.

R<sup>2</sup> является H, галогеном или циано;

R<sup>3</sup> является H;

Z является циано;

L является C(=O)NH, C(=O), S(=O)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>, C(=O)CH<sub>2</sub> или



A является C<sub>1-6</sub> алкилом, фенилом, нафтиловым кольцом, моноциклическим C<sub>3-10</sub> циклоалкилом, бициклическим C<sub>3-10</sub> циклоалкилом, моноциклическим C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкилом, бициклическим C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкилом, моноциклическим C<sub>1-10</sub> гетероарилом или бициклическим C<sub>1-10</sub> гетероарилом; каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R<sup>5</sup> группами;

каждый R<sup>5</sup> независимо является галогеном, циано, C<sub>1-6</sub> алкилом, C<sub>1-6</sub> галогеналкилом, C<sub>6-10</sub> арилом, C<sub>1-10</sub> гетероарилом, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>b</sup>; где каждый указанный C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> галогеналкил, C<sub>6-10</sub> арил и C<sub>1-10</sub> гетероарил необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R<sup>6</sup> группами;

и

n равен 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах воплощения изобретения:

X является N или CR<sup>2</sup>;

Y является N или CR<sup>3</sup>;

каждый R<sup>1</sup> независимо является C<sub>1-4</sub> алкилом; или

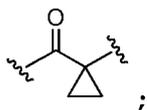
две группы R<sup>1</sup> образуют 2-углеродный мостик.

R<sup>2</sup> является H, галогеном или циано;

R<sup>3</sup> является H;

Z является циано;

L является C(=O)NH, C(=O), S(=O)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>, C(=O)CH<sub>2</sub> или



А является фенилом, нафтиловым кольцом, моноциклическим C<sub>3-10</sub> циклоалкилом, бициклическим C<sub>3-10</sub> циклоалкилом, моноциклическим C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкилом, бициклическим C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкилом, моноциклическим C<sub>1-10</sub> гетероарилом или бициклическим C<sub>1-10</sub> гетероарилом; каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R<sup>5</sup> группами;

каждый R<sup>5</sup> независимо является галогеном, циано, C<sub>1-6</sub> алкилом, C<sub>1-6</sub> галогеналкилом, C<sub>6-10</sub> арилом, C<sub>1-10</sub> гетероарилом, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>b</sup>; где каждый указанный C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> галогеналкил, C<sub>6-10</sub> арил и C<sub>1-10</sub> гетероарил необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R<sup>6</sup> группами;

и

n равен 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах воплощения изобретения:

X является N или CR<sup>2</sup>;

Y является N или CR<sup>3</sup>;

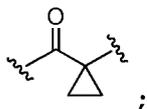
каждый R<sup>1</sup> независимо является метилом; или две группы R<sup>1</sup> образуют 2-углеродный мостик.

R<sup>2</sup> является H, галогеном или циано;

R<sup>3</sup> является H;

Z является циано;

L является C(=O)NH, C(=O), S(=O)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>, C(=O)CH<sub>2</sub> или



А является метилом, этилом, изопропилом, фенилом, нафталиновым кольцом, пиридиновым кольцом, пиримидиновым кольцом, тиофеновым кольцом, пиразиновым кольцом, оксазоловым кольцом, изоксазоловым кольцом, имидазоловым кольцом, тиазоловым кольцом, фурановым кольцом, пиразоловым кольцом, хинолиновым кольцом, бензотиофеновым кольцом, бензотиазоловым кольцом, бензоимидазоловым кольцом, бензофурановым кольцом, циклопропилом, циклопентилом, циклогексилом, циклогептилом,

инденовым кольцом, тетрагидронафталиновым кольцом, дигидро-1,4-бензодиоксоксиновым кольцом или пиперидиновым кольцом; каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5 или 6 независимо выбранными R<sup>5</sup> группами, в пределах допуска валентности;

каждый R<sup>5</sup> независимо является хлором, фтором, бромом, циано, метилом, этилом, трифторметилом, гидроксилем, метокси, трифторметокси, дифторметокси, фенокси, диметиламино, трет-бутилкарбониламино, метоксикарбонилем, метилтио, фенилом, пиридиновым кольцом, тиазоловым кольцом, хинолиновым кольцом, изохинолиновым кольцом, имидазо[1,2-а]пиримидиновым кольцом, бензоксазоловым кольцом или оксадиазоловым кольцом; где каждый указанный фенил, пиридиновое кольцо, тиазоловое кольцо, хинолиновое кольцо, изохинолиновое кольцо, имидазо[1,2-а]пиримидиновое кольцо, бензоксазоловое кольцо и оксадиазоловое кольцо независимо замещены 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R<sup>6</sup> группами; и

n равен 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах воплощения изобретения:

X является N или CR<sup>2</sup>;

Y является N или CR<sup>3</sup>;

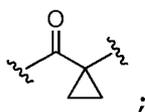
каждый R<sup>1</sup> независимо является метилом; или две группы R<sup>1</sup> образуют 2-углеродный мостик.

R<sup>2</sup> является H, галогеном или циано;

R<sup>3</sup> является H;

Z является циано;

L является C(=O)NH, C(=O), S(=O)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>, C(=O)CH<sub>2</sub> или



A является фенилом, нафталиновым кольцом, пиридиновым кольцом, пиримидиновым кольцом, тиюфеновым кольцом, пиразинным кольцом, оксазоловым кольцом, изоксазоловым кольцом, имидазоловым кольцом, тиазоловым кольцом, фурановым кольцом, пиразоловым кольцом, хинолиновым кольцом, бензотиюфеновым кольцом, бензотиазоловым кольцом, бензоимидазоловым кольцом, бензофурановым кольцом, циклопропилем, циклопентилом,

циклогексиллом, циклогептилом, инденовым кольцом, тетрагидронафталиновым кольцом, дигидро-1,4-бензодиоксоксиновым кольцом или пиперидиновым кольцом; каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5 или 6 независимо выбранными R<sup>5</sup> группами;

каждый R<sup>5</sup> независимо является хлором, фтором, бромом, циано, метилом, этилом, трифторметилом, гидроксиллом, метокси, трифторметокси, дифторметокси, фенокси, диметиламино, трет-бутилкарбониламино, метоксикарбониллом, метилтио, фенилом, пиридиновым кольцом, тиазоловым кольцом, хинолиновым кольцом, изохинолиновым кольцом, имидазо[1,2-а]пиримидиновым кольцом, бензоксазоловым кольцом или оксадиазоловым кольцом; где каждый указанный фенил, пиридиновое кольцо, тиазоловое кольцо, хинолиновое кольцо, изохинолиновое кольцо, имидазо[1,2-а]пиримидиновое кольцо, бензоксазоловое кольцо и оксадиазоловое кольцо независимо замещены 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R<sup>6</sup> группами; и

n равен 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах воплощения изобретения:

X является N или CR<sup>2</sup>;

Y является N или CR<sup>3</sup>;

каждый R<sup>1</sup> независимо является C<sub>1-4</sub> алкилом; или две группы R<sup>1</sup> образуют 2-углеродный мостик.

R<sup>2</sup> является H, галогеном или циано;

R<sup>3</sup> является H;

Z является циано;

L является S(=O)<sub>2</sub>;

A является C<sub>1-6</sub> алкилом; и

n равен 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах воплощения изобретения:

X является N или CH;

Y является N;

Z является циано;

L является C(=O) или C(=O)NH;

A является фенилом или пиридиновым кольцом, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо

выбранными R<sup>5</sup> группами;

каждый R<sup>5</sup> независимо является галогеном или C<sub>1-6</sub> галогеналкилом; и

n равен 0.

В некоторых вариантах воплощения изобретения:

X является N или CH;

Y является N;

Z является циано;

L является C(=O) или C(=O)NH;

A является фенилом или пиридин-4-илом, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными R<sup>5</sup> группами;

каждый R<sup>5</sup> независимо является фтором или трифторметилом; и n равен 0.

В некоторых вариантах воплощения изобретения:

X является N или CR<sup>2</sup>;

Y является N или CR<sup>3</sup>;

каждый R<sup>1</sup> независимо является C<sub>1-4</sub> алкилом, гидроксиллом, C<sub>1-4</sub> алкокси или фтором;

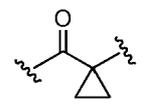
две группы R<sup>1</sup> вместе образуют 2- или 3-углеродный мостик или мостик формулы -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-;

R<sup>2</sup> является H, галогеном или циано;

R<sup>3</sup> является H;

Z является циано;

L является C(=O)NH, C(=O), S(=O)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>, C(=O)CH<sub>2</sub>, C(=O)O или C(=O)OCH<sub>2</sub>;



A является C<sub>1-6</sub> алкилом, фенилом, нафтиловым кольцом, моноциклическим C<sub>3-10</sub> циклоалкилом, бициклическим C<sub>3-10</sub> циклоалкилом, моноциклическим C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкилом, бициклическим C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкилом, моноциклическим C<sub>1-10</sub> гетероарилом или бициклическим C<sub>1-10</sub> гетероарилом; каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R<sup>5</sup> группами;

каждый R<sup>5</sup> независимо является галогеном, циано, C<sub>1-6</sub>

алкилом, C<sub>1-6</sub> галогеналкилом, C<sub>6-10</sub> арилом, C<sub>1-10</sub> гетероарилом, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>b</sup>; где каждый указанный C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> галогеналкил, C<sub>6-10</sub> арил и C<sub>1-10</sub> гетероарил необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R<sup>6</sup> группами;

n равен 0, 1 или 2;

каждый R<sup>5</sup> независимо является галогеном, циано, C<sub>1-6</sub> алкилом, C<sub>1-6</sub> галогеналкилом, C<sub>6-10</sub> арилом, C<sub>1-10</sub> гетероарилом, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> или NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>b</sup>; где каждый указанный C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> галогеналкил, C<sub>6-10</sub> арил и C<sub>1-10</sub> гетероарил необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R<sup>6</sup> группами;

каждый R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> независимо является H, C<sub>1-6</sub> алкилом, C<sub>1-6</sub> галогеналкилом или C<sub>6-10</sub> арилом; где указанный C<sub>1-6</sub> алкил и C<sub>6-10</sub> арил независимо замещены 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R<sup>9</sup> группами;

каждый R<sup>6</sup> независимо является галогеном, циано, C<sub>1-6</sub> алкилом, C<sub>1-6</sub> галогеналкилом, OR<sup>a1</sup>, NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup> или OC(O)R<sup>b1</sup>; и

каждый R<sup>a1</sup>, R<sup>b1</sup>, R<sup>c1</sup> и R<sup>d1</sup> независимо является H или C<sub>1-6</sub> алкилом; где указанный C<sub>1-6</sub> алкил необязательно замещен заместителем, независимо выбранным из C<sub>1-4</sub> алкокси и гидроксила;

или любые из R<sup>c1</sup> и R<sup>d1</sup>, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкиловую группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена.

В некоторых вариантах воплощения изобретения соединение выбрано из:

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

{1-[1-(3-фтор-4-хиолин-6-илбензоил)пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила;

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

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

1- [1- (3, 4, 5-трифторбензоил) пиперидин-4-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1- [1- (3-фтор-4-метоксибензоил) пиперидин-4-ил] -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1- [1- (3-фтор-4-гидроксибензоил) пиперидин-4-ил] -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1- {1- [2-фтор-3- (трифторметил) бензоил] пиперидин-4-ил} -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

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

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

2- [ (4- {3- (цианометил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-ил) карбонил] бензонитрила;

3- [ (4- {3- (цианометил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-ил) карбонил] бензонитрила;

4- [ (4- {3- (цианометил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-ил) карбонил] бензонитрила;

{1- {1- [ (6-хлорпиридин-2-ил) карбонил] пиперидин-4-ил} -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

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

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

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

ил} ацетонитрила;

{1-(1-{[2-метил-5-(трифторметил)-1,3-оксазол-4-ил] карбонил} пиперидин-4-ил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

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

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

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

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

(3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-1-{1-[3-(трифторметил) бензоил] пиперидин-4-ил} азетидин-3-ил) ацетонитрила;

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

{1-[1-(3,5-дихлорбензоил) пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

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

{1-[1-(4-фтор-3-метоксибензоил) пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1-[1-(2-фтор-5-метоксибензоил) пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1-[1-(3-хлор-5-фторбензоил) пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1-[1-(3-бром-5-фторбензоил) пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

ил} ацетонитрила;

{1-[1-[(2,5-дихлор-3-тиенил) карбонил] пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1-[1-(3-метоксибензоил) пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-1-[1-(2,4,5-трифтор-3-метоксибензоил) пиперидин-4-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1-[1-(3,5-диметоксибензоил) пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1-[1-(3-хлор-4-фторбензоил) пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1-[1-(3,4-дифторбензоил) пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1-[1-(3-фтор-5-метоксибензоил) пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1-[1-(2-хлор-6-метоксиизоникотиноил) пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1-[1-(5-фтор-2-метоксибензоил) пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1-[1-(2-фтор-6-метоксибензоил) пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1-[1-(4-фтор-2-метоксибензоил) пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1-[1-(2,3-дифторбензоил) пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил}

ил} ацетонитрила;

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

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

{1-[1-(2,6-дифторбензоил) пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1-[1-[2-фтор-6-(трифторметил) бензоил] пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

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

{3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-1-[1-(2,3,6-трифторбензоил) пиперидин-4-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-1-[1-(2,4,5-трифторбензоил) пиперидин-4-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-1-[1-(2,4,6-трифторбензоил) пиперидин-4-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1-[1-(3,5-дибром-4-метоксибензоил) пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

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

{1-[1-[3-фтор-4-(трифторметил) бензоил] пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1-(1-{[4-хлор-6-(трифторметил) пиридин-2-ил] карбонил} пиперидин-4-ил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] -1-[1-(2,3,4,5-тетрафторбензоил) пиперидин-4-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

5-[ (4-{3-(цианометил) -3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-ил) карбонил] -2-метоксибензонитрила;

{3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] -1-[1-(2,3,5,6-тетрафторбензоил) пиперидин-4-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

(3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] -1-[1-[2-(трифторметил) изоникотиноил] пиперидин-4-ил] азетидин-3-ил) ацетонитрила;

{1-[1-(4-фтор-3-гидроксибензоил) пиперидин-4-ил] -3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

5-[ (4-{3-(цианометил) -3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-ил) карбонил] -2-(диметиламино) бензонитрила;

{1-{1-[4-(диметиламино) -2,3,5,6-тетрафторбензоил] пиперидин-4-ил} -3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1-[1-(3,5-дифторизоникотиноил) пиперидин-4-ил] -3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1-{1-[3-фтор-4-(метилтио) бензоил] пиперидин-4-ил} -3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1-[1-(4-хлор-3-фторбензоил) пиперидин-4-ил] -3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1-[1-(3-фтор-4-метилбензоил) пиперидин-4-ил] -3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1-[1-(2,5-диметил-3-фууроил) пиперидин-4-ил] -3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

ил} ацетонитрила;

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

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

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

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

{1-{1-[3-метокси-5-(трифторметил)-2-тиенилкарбонил] пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1-{1-[3-гидрокси-5-(трифторметил)-2-тиенилкарбонил] пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1-{1-[ (4-метокси-3-тиенил) карбонил] пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1-{1-[ (5-метил-3-тиенил) карбонил] пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1-{1-[ (5-хлор-4-метокси-3-тиенил) карбонил] пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1-{1-[ (2-бром-3-тиенил) карбонил] пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1-{1-[ (3-хлор-2-тиенил) карбонил] пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

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

{1-{1-[ (3-метил-2-тиенил) карбонил] пиперидин-4-ил}-3-[4-

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

{1- {1- [ (4-метил-2-тиенил) карбонил] пиперидин-4-ил} -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1- {1- [ (5-метил-2-тиенил) карбонил] пиперидин-4-ил} -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1- {1- [ (3-метокси-2-тиенил) карбонил] пиперидин-4-ил} -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1- {1- [2-фтор-4- (трифторметил) бензоил] пиперидин-4-ил} -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

4- [ (4- {3- (цианометил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-ил) карбонил] -3, 5-дифторбензонитрила;

{1- [1- (3-хлор-4-гидроксибензоил) пиперидин-4-ил] -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

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

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

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

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

{3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] -1- [1- (хинолин-6-илкарбонил) пиперидин-4-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

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

ил} ацетонитрила;

{1-{1-[ (3-хлор-6-фтор-1-бензотиен-2-ил) карбонил] пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1-{1-[ (3-хлор-4-фтор-1-бензотиен-2-ил) карбонил] пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

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

[3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] -1-(1-{ [6-(трифторметил) -1-бензотиен-2-ил] карбонил } пиперидин-4-ил) азетидин-3-ил] ацетонитрила;

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

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

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

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

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

{1-{1-[ (4,4-дифторциклогексил) карбонил] пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

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

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

ил} ацетонитрила;

{1- {1- [ (3-метоксициклогексил) карбонил] пиперидин-4-ил} -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1- {1- [ (4-фенилциклогексил) карбонил] пиперидин-4-ил} -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1- (1- { [4- (4-хлорфенил) циклогексил] карбонил} пиперидин-4-ил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

6- {4- [ (4- {3- (цианометил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-ил) карбонил] пиперидин-1-ил} никотинонитрила;

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

2- {4- [ (4- {3- (цианометил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-ил) карбонил] пиперидин-1-ил} -6-метилникотинонитрила;

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

{1- {1- [ (1-фенилциклопропил) карбонил] пиперидин-4-ил} -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1- (1- { [1- (4-хлорфенил) циклопропил] карбонил} пиперидин-4-ил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1- {1- [ (2, 6-дихлорфенил) ацетил] пиперидин-4-ил} -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

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

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

{1- [1- (3-фтор-4-изохинолин-6-илбензоил) пиперидин-4-ил] -3-

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

{1-[1-(2,6-дифтор-4-пиридин-3-илбензоил) пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1-[1-(3-фтор-4-пиридин-4-илбензоил) пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

4'-[(4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-ил) карбонил]-2'-фторбифенил-4-карбонитрила;

4'-[(4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-ил) карбонил]-2',3-дифторбифенил-4-карбонитрила;

{1-[1-(2-фтор-4-пиридин-3-илбензоил) пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1-{1-[4-фтор-3-(1,3-тиазол-2-ил) бензоил] пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1-{1-[3-фтор-4-(1,3-тиазол-2-ил) бензоил] пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1-[1-(3-фтор-4-пиридин-3-илбензоил) пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

4'-[(4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-ил) карбонил]-2'-фторбифенил-2-карбонитрила;

4'-[(4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-ил) карбонил]-2'-фторбифенил-3-карбонитрила;

4'-[(4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-ил) карбонил] бифенил-4-карбонитрила;

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

1- {1- [ (2, 3', 4'-трифторбифенил-4-ил) карбонил] пиперидин-4-ил} азетидин-3-ил) ацетонитрила;

4'- [ (4- {3- (цианометил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-ил) карбонил] -2', 5-дифторбифенил-3-карбонитрила;

{1- [1- (3-фтор-4-хинолин-5-илбензоил) пиперидин-4-ил] -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1- [1- (3-фтор-4-изохинолин-5-илбензоил) пиперидин-4-ил] -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1- [1- (3-фтор-4-изохинолин-8-илбензоил) пиперидин-4-ил] -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1- [1- (3-фтор-4-хинолин-8-илбензоил) пиперидин-4-ил] -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1- [1- (3-фтор-4-изохинолин-7-илбензоил) пиперидин-4-ил] -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1- [1- (3-фтор-4-хинолин-7-илбензоил) пиперидин-4-ил] -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1- [1- (3-фтор-4-имидазо [1, 2-a] пиридин-6-илбензоил) пиперидин-4-ил] -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1- {1- [4- (1, 3-бензоксазол-2-ил) бензоил] пиперидин-4-ил} -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1- {1- [4- (1, 3-бензоксазол-2-ил) -3-фторбензоил] пиперидин-4-ил} -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

3- [ (3- {3- (цианометил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} -8-азабицикло [3.2.1] окт-8-ил) карбонил] -5-фторбензонитрила;

{1- [8- (3, 4-дифторбензоил) -8-азабицикло [3.2.1] окт-3-ил] -3-

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

4-[ (3-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил}-8-азабицикло [3.2.1] окт-8-ил) карбонил]-2-фторбензонитрила;

{1-[8-(4-хлор-3-фторбензоил)-8-азабицикло [3.2.1] окт-3-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1-{8-[3-фтор-2-(трифторметил) изоникотиноил]-8-азабицикло [3.2.1] окт-3-ил}-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

[3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил]-1-(8-{[6-(трифторметил) пиридин-3-ил] карбонил}-8-азабицикло [3.2.1] окт-3-ил) азетидин-3-ил] ацетонитрила;

(3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил]-1-{8-[2-(трифторметил) изоникотиноил]-8-азабицикло [3.2.1] окт-3-ил} азетидин-3-ил) ацетонитрила;

{1-[8-(циклопентилкарбонил)-8-азабицикло [3.2.1] окт-3-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил]-1-[8-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илкарбонил)-8-азабицикло [3.2.1] окт-3-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1-[8-(циклогексилкарбонил)-8-азабицикло [3.2.1] окт-3-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1-{8-[(4,4-дифторциклогексил) карбонил]-8-азабицикло [3.2.1] окт-3-ил}-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1-[1-(3-фторбензоил)-2-метилпиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1-[1-(3-фторбензоил)-2-метилпиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1-{1-[(4,4-дифторциклогексил) карбонил]-2-метилпиперидин-

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

{1-[1-(3-фторбензоил)-4-метилпиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1-[1-(циклогексилкарбонил)-4-метилпиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

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

4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил}-N-[3-(трифторметил) пиридин-4-ил] пиперидин-1-карбоксамида;

4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил}-N-(2, 6-дифторфенил) пиперидин-1-карбоксамида;

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

4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил}-N-[2-(трифторметокси) фенил] пиперидин-1-карбоксамида;

N-(4-бром-3-тиенил)-4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-карбоксамида;

4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил}-N-(2, 6-дихлорфенил) пиперидин-1-карбоксамида;

N-(2-хлор-6-метилфенил)-4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-карбоксамида;

N-(2-хлор-4-фторфенил)-4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-карбоксамида;

N-(2-хлорфенил)-4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло [2, 3-

d] пиримидин-4-ил) - 1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-карбоксамид;

4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) - 1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил}-N-[2-(дифторметокси) фенил] пиперидин-1-карбоксамид;

4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) - 1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил}-N-[4-(трифторметил) пиридин-3-ил] пиперидин-1-карбоксамид;

4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) - 1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил}-N-[3-(трифторметил) фенил] пиперидин-1-карбоксамид;

4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) - 1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил}-N-[4-(трифторметил) фенил] пиперидин-1-карбоксамид;

N-(5-хлор-2-метилфенил)-4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) - 1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-карбоксамид;

4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) - 1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил}-N-(2-фторфенил) пиперидин-1-карбоксамид;

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

4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) - 1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил}-N-(2,4-дифторфенил) пиперидин-1-карбоксамид;

4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) - 1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил}-N-(2,3,4-трифторфенил) пиперидин-1-карбоксамид;

4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) - 1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил}-N-(2,3,5-трифторфенил) пиперидин-1-карбоксамид;

4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) - 1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил}-N-(2,5-дифторфенил) пиперидин-1-карбоксамид;

4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -

1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил}-N-(3,5-дифторфенил) пиперидин-1-карбоксамид;

4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил}-N-(3,4-дифторфенил) пиперидин-1-карбоксамид;

N-(3-хлор-2-фторфенил)-4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-карбоксамид;

N-(4-хлор-2-фторфенил)-4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-карбоксамид;

4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил}-N-3-тиенилпиперидин-1-карбоксамид;

4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил}-N-(2-метоксифенил) пиперидин-1-карбоксамид;

4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил}-N-(3-метоксифенил) пиперидин-1-карбоксамид;

4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил}-N-[4-(трифторметокси)фенил] пиперидин-1-карбоксамид;

N-(3-хлорфенил)-4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-карбоксамид;

N-(4-хлорфенил)-4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-карбоксамид;

4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил}-N-(2-метилфенил) пиперидин-1-карбоксамид;

4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил}-N-(2,5-диметоксифенил) пиперидин-1-карбоксамид;

4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-

1H-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил}-N-(4-фтор-2-метилфенил) пиперидин-1-карбоксамид;

4-{3-(цианометил)-3-[4-(7H-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил}-N-[6-(трифторметил) пиридин-2-ил] пиперидин-1-карбоксамид;

4-{3-(цианометил)-3-[4-(7H-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил}-N-(2,6-диметилпиридин-3-ил) пиперидин-1-карбоксамид;

4-{3-(цианометил)-3-[4-(7H-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил}-N-1,3-тиазол-2-илпиперидин-1-карбоксамид;

4-{3-(цианометил)-3-[4-(7H-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил}-N-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил) пиперидин-1-карбоксамид;

4-{3-(цианометил)-3-[4-(7H-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил}-N-(4,5-диметил-1,3-тиазол-2-ил) пиперидин-1-карбоксамид;

N-1,3-бензотиазол-2-ил-4-{3-(цианометил)-3-[4-(7H-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-карбоксамид;

4-{3-(цианометил)-3-[4-(7H-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил}-N-(1-метил-1H-бензимидазол-2-ил) пиперидин-1-карбоксамид;

N-[4-(4-хлорфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-4-{3-(цианометил)-3-[4-(7H-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-карбоксамид;

4-{3-(цианометил)-3-[4-(7H-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил}-N-(1-этил-1H-пиразол-5-ил) пиперидин-1-карбоксамид;

4-{3-(цианометил)-3-[4-(7H-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил}-N-(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил) пиперидин-1-карбоксамид;

4-{3-(цианометил)-3-[4-(7H-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил}-N-(2-метилпиридин-3-ил) пиперидин-1-карбоксамид;

4-{3-(цианометил)-3-[4-(7H-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-

1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил}-N-(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил) пиперидин-1-карбоксамида;

4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил}-N-(2-фтор-6-метилпиридин-3-ил) пиперидин-1-карбоксамида;

4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил}-N-[3-(трифторметил) пиридин-2-ил] пиперидин-1-карбоксамида;

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

4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил}-N-(3,5-дифторпиридин-2-ил) пиперидин-1-карбоксамида;

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

4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил}-N-[2-метил-6-(трифторметил) пиридин-3-ил] пиперидин-1-карбоксамида;

метил 2-{[(4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-ил) карбонил] амино} бензоата;

метил 2-{[(4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-ил) карбонил] амино}-5-фторбензоата;

метил 4-{[(4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-ил) карбонил] амино}-3-фторбензоата;

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

{1-[1-(3,5-дихлорбензил) пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1-[1-[2-хлор-5-(трифторметил) бензил] пиперидин-4-ил]-3-[4-

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

{1-{1-[2-фтор-3-(трифторметил) бензил] пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1-{1-[2-фтор-6-(трифторметил) бензил] пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1-{1-[ (2-хлорхинолин-3-ил) метил] пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1-[1-(3, 5-дифторбензил) пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1-{1-[2-фтор-4-(трифторметил) бензил] пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

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

{1-[1-(2-фтор-6-метоксибензил) пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

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

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

{1-{1-[4-(1, 2, 3-оксадиазол-4-ил) бензил] пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

2-[ (4-{3-(цианометил) -3-[4-(7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-ил) метил] бензонитрила;

3-[ (4-{3-(цианометил) -3-[4-(7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-

ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-ил) метил] бензонитрила;

6- [ (4- {3- (цианометил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-ил) метил] -2-метоксиникотинонитрила;

{1- {1- [ (2, 6-дибромпиридин-4-ил) метил] пиперидин-4-ил} -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1- {1- [ (2-бромпиридин-4-ил) метил] пиперидин-4-ил} -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1- [1- (2-хлор-6-фторбензил) пиперидин-4-ил] -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

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

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

{1- {1- [ (5-метил-3-фенилизоксазол-4-ил) метил] пиперидин-4-ил} -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1- (1- { [3-фтор-2- (трифторметил) пиридин-4-ил] метил} пиперидин-4-ил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1- [1- (1-бензофуран-2-илметил) пиперидин-4-ил] -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

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

{1- [1- (2, 3-дигидро-1, 4-бензодиоксин-6-илметил) пиперидин-4-ил] -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

N- {4- [ (4- {3- (цианометил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-

4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-ил) метил] пиридин-2-ил} -2, 2-диметилпропанамида;

{1- {1- [3-хлор-2-фтор-6- (трифторметил) бензил] пиперидин-4-ил} -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1- {1- [ (3, 5-дихлорпиридин-4-ил) метил] пиперидин-4-ил} -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1- {1- [ (2-хлор-6-метоксихинолин-3-ил) метил] пиперидин-4-ил} -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1- [1- (2-хлор-3, 4-диметоксибензил) пиперидин-4-ил] -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

3- [ (3- {3- (цианометил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} -8-азабицикло [3.2.1] окт-8-ил) метил] -6- (диметиламино) -2-фторбензонитрила;

{1- [8- (2-хлор-3, 6-дифторбензил) -8-азабицикло [3.2.1] окт-3-ил] -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

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

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

{1- [1- (2-хлор-6-фторбензил) -2-метилпиперидин-4-ил] -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1- [1- (2-хлор-6-фторбензил) -2-метилпиперидин-4-ил] -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1- {1- [ (1-метил-1Н-пиразол-5-ил) сульфонил] пиперидин-4-ил} -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

2- [ (4- {3- (цианометил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиридин-4-

ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-ил) сульфонил] бензонитрила;

3- [ (4- {3- (цианометил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-ил) сульфонил] бензонитрила;

4- [ (4- {3- (цианометил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-ил) сульфонил] бензонитрила;

5- [ (4- {3- (цианометил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил) сульфонил] -2- (диметиламино) бензонитрила;

{1- {1- [ (1-метил-1Н-пиразол-3-ил) сульфонил] пиперидин-4-ил} -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

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

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

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

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

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

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

{1- {1- [ (1-метил-1Н-имидазол-4-ил) сульфонил] пиперидин-4-ил} -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1- {1- [ (1, 2-диметил-1Н-имидазол-4-ил) сульфонил] пиперидин-4-ил} -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил]

ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1- {1- [ (3, 5-диметилизоксазол-4-ил) сульфонил] пиперидин-4-ил} -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1- {1- [3-фтор-2- (трифторметил) изоникотиноил] пиперидин-4-ил} -3- [3- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиррол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

3- [ (4- {3- (цианометил) -3- [3- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиррол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-ил) карбонил] бензонитрила;

3- [ (4- {3- (цианометил) -3- [3- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиррол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-ил) карбонил] -5-фторбензонитрила;

4- [ (4- {3- (цианометил) -3- [3- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиррол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-ил) карбонил] -3-фторбензонитрила;

4- [ (4- {3- (цианометил) -3- [3- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиррол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-ил) карбонил] -3, 5-дифторбензонитрила;

{1- {1- [5-фтор-2- (трифторметил) бензоил] пиперидин-4-ил} -3- [3- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиррол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1- {1- [3-фтор-4- (трифторметил) бензоил] пиперидин-4-ил} -3- [3- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиррол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

(3- [3- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиррол-1-ил] -1- {1- [3- (трифторметил) бензоил] пиперидин-4-ил} азетидин-3-ил) ацетонитрила;

{1- {1- [2-фтор-5- (трифторметокси) бензоил] пиперидин-4-ил} -3- [3- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиррол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{3- [3- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиррол-1-ил] -1- [1- (2, 3, 6-трифторбензоил) пиперидин-4-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{3- [3- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиррол-1-ил] -1- [1- (2-тиенилкарбонил) пиперидин-4-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1- {1- [2-фтор-4- (трифторметил) бензоил] пиперидин-4-ил} -3- [3- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиррол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1- {1- [2-фтор-5- (трифторметил) бензоил] пиперидин-4-ил} -3- [3- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиррол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1- {1- [3-фтор-5- (трифторметил) бензоил] пиперидин-4-ил} -3- [3- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиррол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1- {1- [4-фтор-3- (трифторметил) бензоил] пиперидин-4-ил} -3- [3- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиррол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1- [1- (2, 3-дифторбензоил) пиперидин-4-ил] -3- [3- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиррол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1- [1- (3, 4-дифторбензоил) пиперидин-4-ил] -3- [3- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиррол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1- [1- (2, 5-дифторбензоил) пиперидин-4-ил] -3- [3- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиррол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1- [1- (2, 6-дифторбензоил) пиперидин-4-ил] -3- [3- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиррол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{3- [3- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиррол-1-ил] -1- [1- (2, 3, 4-трифторбензоил) пиперидин-4-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1- {1- [2-фтор-3- (трифторметокси) бензоил] пиперидин-4-ил} -3- [3- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиррол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1- {1- [4-гидрокси-3- (трифторметил) бензоил] пиперидин-4-ил} -3- [3- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиррол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

4- {3- (цианометил) -3- [3- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиррол-1-ил] азетидин-1-ил} -N- [4-фтор-2- (трифторметил) фенил] пиперидин-1-карбоксамид;

4- {3- (цианометил) -3- [3- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиррол-1-ил] азетидин-1-ил} -N- (2-метоксипиридин-3-ил) пиперидин-1-карбоксамид;

4- {3- (цианометил) -3- [3- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиррол-1-ил] азетидин-1-ил} -N- [2-метил-6- (трифторметил) пиридин-3-ил] пиперидин-1-карбоксамид;

4- {3- (цианометил) -3- [3- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиррол-1-ил] азетидин-1-ил} -N- (2, 4-дифторфенил) пиперидин-1-карбоксамид;

4- {3- (цианометил) -3- [3- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиррол-1-ил] азетидин-1-ил} -N- (2-цианофенил) пиперидин-1-карбоксамид;

4- {3- (цианометил) -3- [3- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиррол-1-ил] азетидин-1-ил} -N- (2-метоксифенил) пиперидин-1-карбоксамид;

N- (2-хлор-4-фторфенил) -4- {3- (цианометил) -3- [3- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиррол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-карбоксамид;

4- {3- (цианометил) -3- [3- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиррол-1-ил] азетидин-1-ил} -N- [3- (трифторметил) пиридин-2-ил] пиперидин-1-карбоксамид;

4- {3- (цианометил) -3- [3- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиррол-1-ил] азетидин-1-ил} -N- [4- (трифторметил) пиридин-3-ил] пиперидин-1-карбоксамид;

4- {3- (цианометил) -3- [3- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиррол-1-ил] азетидин-1-ил} -N- (3-фторпиридин-2-ил) пиперидин-1-карбоксамид;

N- (4-хлор-2-цианофенил) -4- {3- (цианометил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-карбоксамид;

{1- {1- [3-фтор-2- (трифторметил) изоникотиноил] пиперидин-4-ил} -3- [4- (1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

4- [ (4- {3- (цианометил) -3- [4- (1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-ил) карбонил] -3-фторбензонитрила;

{1-[1-(3-фтор-4-гидроксибензоил) пиперидин-4-ил]-3-[4-(1Н-пирроло [2,3-б] пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1-[1-(2-фтор-4-гидроксибензоил) пиперидин-4-ил]-3-[4-(1Н-пирроло [2,3-б] пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1-[1-[5-хлор-2-(трифторметил) изоникотиноил] пиперидин-4-ил]-3-[4-(1Н-пирроло [2,3-б] пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

[3-[4-(1Н-пирроло [2,3-б] пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-1-(1-[2-(трифторметил) пиримидин-4-ил] карбонил) пиперидин-4-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

[3-[4-(1Н-пирроло [2,3-б] пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-1-(1-[6-(трифторметил) пиразин-2-ил] карбонил) пиперидин-4-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

[3-[4-(1Н-пирроло [2,3-б] пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-1-(1-[5-(трифторметил) пиразин-2-ил] карбонил) пиперидин-4-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1-[1-[(4,4-дифторциклогексил) карбонил] пиперидин-4-ил]-3-[4-(1Н-пирроло [2,3-б] пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

4-{3-(цианометил)-3-[4-(1Н-пирроло [2,3-б] пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил}-N-[4-фтор-2-(трифторметил) фенил] пиперидин-1-карбоксамида;

4-{3-(цианометил)-3-[4-(1Н-пирроло [2,3-б] пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил}-N-(2,4-дифторфенил) пиперидин-1-карбоксамида;

N-(2-хлор-4-фторфенил)-4-{3-(цианометил)-3-[4-(1Н-пирроло [2,3-б] пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-карбоксамида;

4-{3-(цианометил)-3-[4-(1Н-пирроло [2,3-б] пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил}-N-(2-метоксипиридин-3-ил) пиперидин-1-карбоксамида;

4-{3-(цианометил)-3-[4-(1Н-пирроло [2,3-б] пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил}-N-[3-(трифторметил) пиридин-4-ил] пиперидин-1-карбоксамида;

4- {3- (цианометил) -3- [4- (1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} -N- [4- (трифторметил) пиридин-3-ил] пиперидин-1-карбоксамид;

4- {3- (цианометил) -3- [4- (1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} -N- (2-фторфенил) пиперидин-1-карбоксамид;

N- (2-хлорфенил) -4- {3- (цианометил) -3- [4- (1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-карбоксамид;

4- {3- (цианометил) -3- [4- (1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} -N- [4-циано-2- (трифторметил) фенил] пиперидин-1-карбоксамид;

N- (4-циано-2-фторфенил) -4- {3- (цианометил) -3- [4- (1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-карбоксамид;

N- (2-хлор-4-цианофенил) -4- {3- (цианометил) -3- [4- (1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-карбоксамид;

(3- [4- (5-фтор-1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] -1- {1- [3-фтор-2- (трифторметил) изоникотиноил] пиперидин-4-ил} азетидин-3-ил) ацетонитрила;

5- [ (4- {3- (цианометил) -3- [4- (5-фтор-1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-ил) карбонил] изофталонитрила;

3- [ (4- {3- (цианометил) -3- [4- (5-фтор-1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-ил) карбонил] -5-фторбензонитрила;

4- [ (4- {3- (цианометил) -3- [4- (5-фтор-1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-ил) карбонил] -3-фторбензонитрила;

5- [ (4- {3- (цианометил) -3- [4- (5-фтор-1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-ил) карбонил] -2-фторбензонитрила;

{1- {1- [ (5-фторпиридин-2-ил) карбонил] пиперидин-4-ил} -3- [4- (5-фтор-1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1-[1-(3-фторизоникотиноил) пиперидин-4-ил]-3-[4-(5-фтор-1Н-пирроло [2,3-b] пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1-[1-(3,5-дифторизоникотиноил) пиперидин-4-ил]-3-[4-(5-фтор-1Н-пирроло [2,3-b] пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1-[1-(3-фтор-4-гидроксибензоил) пиперидин-4-ил]-3-[4-(5-фтор-1Н-пирроло [2,3-b] пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1-[1-(2-фтор-4-гидроксибензоил) пиперидин-4-ил]-3-[4-(5-фтор-1Н-пирроло [2,3-b] пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

2-[4-{3-(цианометил)-3-[4-(5-фтор-1Н-пирроло [2,3-b] пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-ил) карбонил] терефталонитрила;

4-[4-{3-(цианометил)-3-[4-(5-фтор-1Н-пирроло [2,3-b] пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-ил) карбонил]-2-фторбензонитрила;

{1-{1-[5-хлор-2-(трифторметил) изоникотиноил] пиперидин-4-ил}-3-[4-(5-фтор-1Н-пирроло [2,3-b] пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1-{1-[4,4-дифторциклогексил) карбонил] пиперидин-4-ил}-3-[4-(5-фтор-1Н-пирроло [2,3-b] пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

4-{3-(цианометил)-3-[4-(5-фтор-1Н-пирроло [2,3-b] пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил}-N-[4-фтор-2-(трифторметил) фенил] пиперидин-1-карбоксамида;

4-{3-(цианометил)-3-[4-(5-фтор-1Н-пирроло [2,3-b] пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил}-N-[3-(трифторметил) пиридин-2-ил] пиперидин-1-карбоксамида;

4-{3-(цианометил)-3-[4-(5-фтор-1Н-пирроло [2,3-b] пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил}-N-[4-(трифторметил) пиридин-3-ил] пиперидин-1-карбоксамида;

4-{3-(цианометил)-3-[4-(5-фтор-1Н-пирроло [2,3-b] пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил}-N-[3-(трифторметил) пиридин-4-ил] пиперидин-1-карбоксамида;

4- [1- (3- (цианометил) -1- {1- [3-фтор-2- (трифторметил) изоникотиноил] пиперидин-4-ил} азетидин-3-ил) -1Н-пиразол-4-ил] -1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-5-карбонитрила;

4- {1- [1- [1- (3-циано-5-фторбензоил) пиперидин-4-ил] -3- (цианометил) азетидин-3-ил] -1Н-пиразол-4-ил} -1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-5-карбонитрила;

4- {1- [1- [1- (4-циано-3-фторбензоил) пиперидин-4-ил] -3- (цианометил) азетидин-3-ил] -1Н-пиразол-4-ил} -1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-5-карбонитрила;

4- (1- {3- (цианометил) -1- [1- (2, 5-дибромбензоил) пиперидин-4-ил] азетидин-3-ил} -1Н-пиразол-4-ил) -1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-5-карбонитрила;

4- (1- {3- (цианометил) -1- [1- (3, 5-дибромбензоил) пиперидин-4-ил] азетидин-3-ил} -1Н-пиразол-4-ил) -1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-5-карбонитрила;

2- [ (4- {3- (цианометил) -3- [4- (5-циано-1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-ил) карбонил] терефталонитрила;

5- [ (4- {3- (цианометил) -3- [4- (5-циано-1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-ил) карбонил] изофталонитрила;

4- {1- [1- [1- (4-циано-2-фторбензоил) пиперидин-4-ил] -3- (цианометил) азетидин-3-ил] -1Н-пиразол-4-ил} -1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-5-карбонитрила;

4- {1- [1- [1- (4-циано-2, 6-дифторбензоил) пиперидин-4-ил] -3- (цианометил) азетидин-3-ил] -1Н-пиразол-4-ил} -1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-5-карбонитрила;

4- {1- [1- {1- [5-хлор-2- (трифторметил) изоникотиноил] пиперидин-4-ил} -3- (цианометил) азетидин-3-ил] -1Н-пиразол-4-ил} -1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-5-карбонитрила;

{1- {1- [5-Хлор-2- (трифторметил) изоникотиноил] пиперидин-4-ил} -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1- {1- [5-Фтор-2- (трифторметил) изоникотиноил] пиперидин-4-ил} -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

[3-[4-(7Н-Пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] -1-(1-{ [4-(трифторметил) -1,3-тиазол-2-ил] карбонил} пиперидин-4-ил) азетидин-3-ил] ацетонитрила;

[3-[3-(7Н-Пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиррол-1-ил] -1-(1-{ [2-(трифторметил) пиримидин-4-ил] карбонил} пиперидин-4-ил) азетидин-3-ил] ацетонитрила;

[3-[3-(7Н-Пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиррол-1-ил] -1-(1-{ [4-(трифторметил) -1,3-тиазол-2-ил] карбонил} пиперидин-4-ил) азетидин-3-ил] ацетонитрила;

[3-[3-(7Н-Пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиррол-1-ил] -1-(1-{ [5-(трифторметил) пиразин-2-ил] карбонил} пиперидин-4-ил) азетидин-3-ил] ацетонитрила;

{1-[1-(Метилсульфонил) пиперидин-4-ил] -3-[3-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиррол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

[3-[4-(1Н-Пирроло [2,3-b] пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] -1-(1-{ [5-(трифторметил) пиразин-2-ил] карбонил} пиперидин-4-ил) азетидин-3-ил] ацетонитрила;

[3-[4-(1Н-Пирроло [2,3-b] пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] -1-(1-{ [4-(трифторметил) -1,3-тиазол-2-ил] карбонил} пиперидин-4-ил) азетидин-3-ил] ацетонитрила;

{1-[1-(Метилсульфонил) пиперидин-4-ил] -3-[4-(1Н-пирроло [2,3-b] пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

[3-[4-(5-Фтор-1Н-пирроло [2,3-b] пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] -1-(1-{ [6-(трифторметил) пиразин-2-ил] карбонил} пиперидин-4-ил) азетидин-3-ил] ацетонитрила;

[3-[4-(5-Фтор-1Н-пирроло [2,3-b] пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] -1-(1-{ [2-(трифторметил) пиримидин-4-ил] карбонил} пиперидин-4-ил) азетидин-3-ил] ацетонитрила;

[3-[4-(5-Фтор-1Н-пирроло [2,3-b] пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] -1-(1-{ [5-(трифторметил) пиразин-2-ил] карбонил} пиперидин-4-ил) азетидин-3-ил] ацетонитрила;

{3-[4-(5-Фтор-1Н-пирроло [2,3-b] пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] -1-[1-(метилсульфонил) пиперидин-4-ил] азетидин-3-ил}

ил} ацетонитрила;

4-[1-(3-(Цианометил)-1-{1-[5-фтор-2-(трифторметил) изоникотиноил] пиперидин-4-ил} азетидин-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-b] пиридин-5-карбонитрила; и

4-(1-{3-(Цианометил)-1-[1-(метилсульфонил) пиперидин-4-ил] азетидин-3-ил}-1Н-пирроло[2,3-b] пиридин-5-карбонитрила;

или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеупомянутых соединений.

В некоторых вариантах воплощения изобретения соединение выбрано из:

цис-{1-{3-Метокси-1-[3-фтор-2-(трифторметил) изоникотиноил] пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пирроло-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1-(цис-3-Метокси-1-{2-(трифторметил) пиримидин-4-ил} карбонил} пиперидин-4-ил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пирроло-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1-{цис-3-Фтор-1-[3-фтор-2-(трифторметил) изоникотиноил] пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пирроло-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1-(цис-3-Фтор-1-{2-(трифторметил) пиримидин-4-ил} карбонил} пиперидин-4-ил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пирроло-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1-{1-[3-Фтор-2-(трифторметил) изоникотиноил]-4-дейтеропиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пирроло-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1-{1-[3-Фтор-2-(трифторметил) изоникотиноил] 3,3,4,5,5-пентадейтеропиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пирроло-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1-{7-[3-Фтор-2-(трифторметил) изоникотиноил]-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нон-9-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пирроло-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1-(1-{[4-(диметиламино)метил]-6-(трифторметил) пиридин-2-ил} карбонил} пиперидин-4-ил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-

ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

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

{1-{1-[6-[(диметиламино)метил]-3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

3-[4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-ил) карбонил]-5-[(диметиламино)метил] бензонитрила;

{1-(1-{[6-[(диметиламино)метил]-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил] карбонил} пиперидин-4-ил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1-(1-{[6-[(метиламино)метил]-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил] карбонил} пиперидин-4-ил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1-(1-{[6-(азетидин-1-илметил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил] карбонил} пиперидин-4-ил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1-(1-{[6-[(диэтиламино)метил]-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил] карбонил} пиперидин-4-ил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1-(1-{[6-{[этил(метил)амино]метил}-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил] карбонил} пиперидин-4-ил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1-(1-{3-(дифторметил)-5-[(диметиламино)метил]бензоил} пиперидин-4-ил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1-(1-{[6-(пирролидин-1-илметил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил] карбонил} пиперидин-4-ил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1-(1-{[6-{[(3S)-3-фторпирролидин-1-ил]метил}-2-

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

{1- (1- { [6- { [(3R) -3-фторпирролидин-1-ил] метил} -2- (трифторметил) пиримидин-4-ил] карбонил} пиперидин-4-ил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1- (1- { [6- [(3, 3-дифторпирролидин-1-ил) метил] -2- (трифторметил) пиримидин-4-ил] карбонил} пиперидин-4-ил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1- (1- { [6- [(трет-бутиламино) метил] -2- (трифторметил) пиримидин-4-ил] карбонил} пиперидин-4-ил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1- (1- { [6- (гидроксиметил) -2- (трифторметил) пиримидин-4-ил] карбонил} пиперидин-4-ил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1- (1- { [6- [(изопропиламино) метил] -2- (трифторметил) пиримидин-4-ил] карбонил} пиперидин-4-ил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1- (1- { [6- [(этиламино) метил] -2- (трифторметил) пиримидин-4-ил] карбонил} пиперидин-4-ил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1- (1- { [6- { [(2-метоксиэтил) (метил) амино] метил} -2- (трифторметил) пиримидин-4-ил] карбонил} пиперидин-4-ил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

{1- (1- { [6- { [(3-гидроксипропил) (метил) амино] метил} -2- (трифторметил) пиримидин-4-ил] карбонил} пиперидин-4-ил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила;

пропил 4- {3- (цианометил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-карбоксилата;

циклобутилметил 4- {3- (цианометил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-

d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-карбоксилата;

этил 4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-карбоксилата;

бензил 4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-карбоксилата;

изобутил 4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-карбоксилата;

циклопропилметил 4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-карбоксилата;

(1-метилциклопропил) метил 4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-карбоксилата;

2,4-дифторбензил 4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-карбоксилата;

3,4-дифторбензил 4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-карбоксилата;

3,5-дифторбензил 4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-карбоксилата;

циклопентилметил 4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-карбоксилата; и

циклогексилметил 4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-карбоксилата;

или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеупомянутых соединений.

В некоторых вариантах воплощения изобретения соль является солью адипиновой кислоты 1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил) изоникотиноил] пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-

ил}ацетонитрила. В некоторых вариантах воплощения изобретения эта соль является солью 1:1 адипиновой кислоты: 1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила. В некоторых вариантах воплощения изобретения эта соль является солью, описанной в Примере 358.

В некоторых вариантах воплощения изобретения эта соль характеризуется точкой плавления около 178°C. В некоторых вариантах воплощения изобретения эта соль имеет термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, которая характеризуется эндотермическим пиком с температурой начала около 176°C. В некоторых вариантах воплощения изобретения эта соль имеет термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии, в основном, такую, как показано на Фигуре 1.

В некоторых вариантах воплощения изобретения эта соль имеет термограмму термогравиметрического анализа, в основном, такую, как показано на Фигуре 2. В некоторых вариантах воплощения изобретения эта соль имеет диаграмму порошковой рентгеновской дифракции, включающую характеристический пик, выраженный в градусах  $2\theta$ , при около 10,4. В некоторых вариантах воплощения изобретения эта соль имеет диаграмму порошковой рентгеновской дифракции, включающую характеристический пик, выраженный в градусах  $2\theta$ , при около 6,9. В некоторых вариантах воплощения изобретения эта соль имеет диаграмму порошковой рентгеновской дифракции, включающую характеристический пик, выраженный в градусах  $2\theta$ , при около 21,0. В некоторых вариантах воплощения изобретения эта соль имеет диаграмму порошковой рентгеновской дифракции, включающую характеристический пик, выраженный в градусах  $2\theta$ , при около 23,3. В некоторых вариантах воплощения изобретения эта соль имеет диаграмму порошковой рентгеновской дифракции, включающую характеристический пик, выраженный в градусах  $2\theta$ , при около 6,9, 10,4, 21,0 и 23,3. В некоторых вариантах воплощения изобретения эта соль имеет диаграмму порошковой рентгеновской дифракции, в основном, такую, как показано на Фигуре 3.

Диаграмма отражений XRPD (пики) обычно считается

отпечатком конкретной кристаллической формы. Хорошо известно, что относительные интенсивности пиков XRPD могут широко варьироваться в зависимости, помимо прочего, от способа получения образца, распределения кристалла по размеру, различных используемых фильтров, процедуры закрепления образца и конкретного используемого прибора. В некоторых случаях могут наблюдаться новые пики или могут исчезать существующие пики, в зависимости от типа устройства или настроек (например, в зависимости от того, используется ли Ni фильтр или нет). При использовании в настоящем документе термин «пик» относится к отражению, имеющему относительно большую высоту/интенсивность, составляющую по меньшей мере 4% от высоты/интенсивности максимального пика. Кроме того, инструментальные отклонения и другие факторы могут влиять на значения 2-тета. Поэтому отнесение пиков, подобных тем, что предоставлены в настоящем документе, может варьироваться на плюс или минус около  $0,2^\circ$  (2-тета), и предполагается, что термин «в основном», используемый в описании в контексте XRPD, охватывает любые перечисленные выше варианты.

Таким же образом, значения температур в связи с DSC, ТГА или другими термическими экспериментами могут варьироваться около  $\pm 3^\circ\text{C}$  в зависимости от прибора, конкретных настроек, подготовки образца и так далее. Соответственно, кристаллическая форма, данная в настоящем документе, которая имеет термограмму DSC «в основном» такую, как показано на любой из Фигур, понимается как охватывающая такие вариации.

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

В различных местах настоящего описания заместители

соединений настоящего изобретения описаны в группах или в диапазонах. Особо подразумевается, что настоящее изобретение включает каждую и любую индивидуальную подкомбинацию членов таких групп и диапазонов. Например, термин «C<sub>1-6</sub> алкил» особо подразумевает индивидуальное описание метила, этила, C<sub>3</sub> алкила, C<sub>4</sub> алкила, C<sub>5</sub> алкила и C<sub>6</sub> алкила.

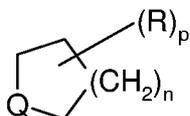
В различных местах описания настоящего изобретения описаны связывающие заместители. Особо предполагается, что каждый связывающий заместитель включает прямую и обратную формы связывающего заместителя. Например,  $-\text{NR}(\text{CR}'\text{R}'')_n-$  включает  $-\text{NR}(\text{CR}'\text{R}'')_n-$  и  $-(\text{CR}'\text{R}'')_n\text{NR}-$ . Если в структуре очевидно должна быть связывающая группа, то под связывающей группой подразумеваются переменные Маркуша, перечисленные для этой группы. Например, если в структуре должна быть связывающая группа, и в определение группы Маркуша для этой переменной входят «алкил» или «арил», то следует понимать, что «алкил» или «арил» представляет связывающую алкиленовую группу или ариленовую группу, соответственно.

В различных местах настоящего описания описываются кольца (например, «пиперидиновое кольцо»). Если не указано иное, то эти кольца могут быть присоединены к остатку молекулы по любому кольцевому члену, в пределах допуска валентности. Например, термин «пиридиновое кольцо» может относиться к пиридин-2-иловому, пиридин-3-иловому или пиридин-4-иловому кольцу.

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

Для соединений настоящего изобретения, в которых переменные возникают более одного раза, каждая переменная может быть другой группой, независимо выбранной из группы, определяющей эти переменные. Например, если структура

описывается как имеющая две группы R, которые одновременно присутствуют в одном и том же соединении, то эти две группы R могут представлять различные группы, независимо выбранные из группы, определенной для R. В другом примере, если необязательно сложный заместитель определяется в форме:



то следует понимать, что заместитель R может возникать в кольце  $p$  раз, и R может быть разной группой в каждом случае. Следует понимать, что каждая группа R может замещать любой атом водорода, присоединенный к кольцевому атому, включая один атом водорода в  $(\text{CH}_2)_n$  или оба. Далее, в представленном выше примере, если переменная Q определяется как включающая атомы водорода, а также если Q является  $\text{CH}_2$ , NH и так далее, то любой свободный заместитель, такой как R в представленном выше примере, может замещать водород переменной Q, а также водород в любом другом компоненте кольца, не являющемся переменным.

При использовании в настоящем документе фраза «необязательно замещенный» означает незамещенный или замещенный. Используемый в настоящем документе термин «замещенный» означает, что атом водорода удален и заменен заместителем. Следует понимать, что замещение у данного атома ограничено валентностью.

При использовании в настоящем документе термин « $\text{C}_{n-m}$  алкил», применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к насыщенной углеводородной группе, которая может быть прямого или разветвленного строения, имеющей от  $n$  до  $m$  углеродных атомов. В некоторых вариантах воплощения изобретения алкиловая группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 углеродных атомов. Примеры алкиловых групп включают, но не ограничиваясь этим, химические группы, такие как метил, этил,  $n$ -пропил, изопропил,  $n$ -бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил,  $n$ -пентил, 2-метил-1-бутил, 3-пентил,  $n$ -гексил, 1,2,2-триметилпропил,  $n$ -гептил,  $n$ -октил и тому подобные.

При использовании в настоящем документе «C<sub>n-m</sub> алкенил», применяемый самостоятельно или в комбинации с другими терминами, относится к алкиловой группе, имеющей одну или более двойных углерод-углеродных связей и от n до m углеродных атомов. В некоторых вариантах воплощения изобретения алкениловая группа содержит от 2 до 6 или от 2 до 4 углеродных атомов. Примеры алкениловых групп включают, но не ограничиваясь этим, этенил, н-пропенил, изопропенил, н-бутенил, втор-бутенил и тому подобные.

При использовании в настоящем документе, «C<sub>n-m</sub> алкинил», применяемый самостоятельно или в комбинации с другими терминами, относится к алкиловой группе, имеющей одну или более тройных углерод-углеродных связей и от n до m углеродных атомов. Примеры алкиниловых групп включают, но не ограничиваясь этим, этинил, пропин-1-ил, пропин-2-ил и тому подобные. В некоторых вариантах воплощения изобретения алкиниловая группа содержит от 2 до 6 или от 2 до 4 углеродных атомов.

При использовании в настоящем документе термин «галоген», применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, включает фтор, хлор, бром и йод.

При использовании в настоящем документе «гидроксил» или «гидрокси» относится к группе формулы -ОН.

Используемый в настоящем документе термин «C<sub>n-m</sub> галогеналкил», применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к C<sub>n-m</sub> алкиловой группе, имеющей до {2 (от n до m)+1} атомов галогена, которые могут быть одинаковыми или различными. В некоторых вариантах воплощения изобретения атомами галогена являются атомы фтора. В некоторых вариантах воплощения изобретения алкиловая группа имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 углеродных атомов. Примеры галогеналкиловых групп включают CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, CHF<sub>2</sub>, CCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>Cl<sub>5</sub> и тому подобные. В некоторых вариантах воплощения изобретения галогеналкиловая группа является фторалкиловой группой.

При использовании в настоящем документе термин «C<sub>n-m</sub> фторалкил», применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к C<sub>n-m</sub> галогеналкилу, в котором атомы

галогена выбраны из фтора. В некоторых вариантах воплощения изобретения  $C_{n-m}$  является фторметилом, дифторметилом или трифторметилом.

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

При использовании в настоящем документе термин « $C_{n-m}$  галогеналкокси», применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы -O- (галогеналкил), в которой галогеналкиловая группа имеет от  $n$  до  $m$  углеродных атомов. В некоторых вариантах воплощения изобретения алкиловая группа имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 углеродных атомов. Примером галогеналкоксигруппы является -OSF<sub>3</sub>. В некоторых вариантах воплощения изобретения галогеналкоксигруппа является фторалкоксигруппой.

При использовании в настоящем документе термин « $C_{n-m}$  фторалкокси», применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к  $C_{n-m}$  алкоксигруппе, в которой атомы галогена выбраны из фтора.

При использовании в настоящем документе «амино», применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к -NH<sub>2</sub>.

При использовании в настоящем документе термин « $C_{n-m}$  алкиламино», применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы -NH(алкил), в которой алкиловая группа имеет от  $n$  до  $m$  углеродных атомов. В некоторых вариантах воплощения изобретения алкиловая группа имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 углеродных атомов. Примеры  $C_{n-m}$  алкиламиногрупп включают метиламино, этиламино, пропиламино (например,  $n$ -пропиламино и изопропиламино) и тому подобные.

При использовании в настоящем документе термин «ди- $C_{n-m}$ -

алкиламино», применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы  $-N(\text{алкил})_2$ , в которой каждая алкиловая группа независимо имеет от  $n$  до  $m$  углеродных атомов. Примеры ди- $C_{n-m}$ -алкиламиногрупп включают диметиламино, диэтиламино, дипропиламино (например, ди( $n$ -пропил)амино и ди(изопропил)амино) и тому подобные. В некоторых вариантах воплощения изобретения каждая алкиловая группа независимо имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 углеродных атомов.

При использовании в настоящем документе термин «карбокси», применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы  $-C(O)OH$ .

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

При использовании в настоящем документе термин « $C_{n-m}$  алкилкарбонил», применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы  $-C(O)$ -алкил, в которой алкиловая группа имеет от  $n$  до  $m$  углеродных атомов. В некоторых вариантах воплощения изобретения алкиловая группа имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 углеродных атомов.

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

При использовании в настоящем документе термин «карбамил», применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы  $-C(O)-NH_2$ .

При использовании в настоящем документе термин « $C_{n-m}$  алкилкарбамил», применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы  $-C(O)-NH$ (алкил), в которой алкиловая группа имеет от  $n$  до  $m$  углеродных атомов. В

некоторых вариантах воплощения изобретения алкиловая группа имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 углеродных атомов.

При использовании в настоящем документе термин «ди- $C_{n-m}$  алкилкарбамил», применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы  $-C(O)-N(\text{алкил})_2$ , в которой каждая алкиловая группа независимо имеет от  $n$  до  $m$  углеродных атомов. В некоторых вариантах воплощения изобретения алкиловая группа независимо имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 углеродных атомов.

Используемый в настоящем документе термин «тио» относится к группе формулы  $-SH$ .

При использовании в настоящем документе термин « $C_{n-m}$  алкилтио», применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы  $-S\text{-алкил}$ , в которой алкиловая группа имеет от  $n$  до  $m$  углеродных атомов. В некоторых вариантах воплощения изобретения алкиловая группа имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 углеродных атомов.

При использовании в настоящем документе термин « $C_{n-m}$  алкилсульфинил», применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы  $-S(O)\text{-алкил}$ , в которой алкиловая группа имеет от  $n$  до  $m$  углеродных атомов. В некоторых вариантах воплощения изобретения алкиловая группа имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 углеродных атомов.

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

Используемый в настоящем документе термин «галогенсульфанил» относится к сульфогруппе, имеющей один или более галогеновых заместителей. Примеры галогенсульфаниловых групп включают пентагалогенсульфаниловые группы, такие как  $SF_5$ .

При использовании в настоящем документе термин «2- или 3-углеродный мостик» означает, что две различные R группы у различных кольцевых атомов образуют мостик ( $-CH_2-CH_2-$  или  $-CH_2-$

$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ ) между двумя кольцевыми атомами, где два или три углерода не включают кольцевые атомы. Неограничивающие примеры представлены в Примере 138, где две группы  $\text{R}^1$  образуют 2-углеродный мостик.

Используемый в настоящем документе термин «мостик формулы  $\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-}$ » означает, что две различные группы R у различных кольцевых атомов образуют мостик между двумя кольцевыми атомами формулы  $\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-}$ , где кольцевые атомы не являются частью формулы  $\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-}$ .

При использовании в настоящем документе термин «гидроксил- $\text{C}_{1-4}$  алкил» относится к группе формулы  $\text{-C}_{1-4}$  алкилен-ОН.

Используемый в настоящем документе термин « $\text{C}_{1-4}$  алкокси- $\text{C}_{1-4}$  алкил» относится к группе формулы  $\text{-C}_{1-4}$  алкилен-O- ( $\text{C}_{1-4}$  алкил).

При использовании в настоящем документе термин « $\text{C}_n\text{-m}$  циклоалкил», применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к неароматическому циклическому углеводороду, включая циклизованные алкиловые, алкениловые и алкиниловые группы, который имеет от n до m кольцевых атомов углерода. Циклоалкиловые группы могут включать моно- или полициклические (например, имеющие 2, 3 или 4 конденсированных, мостиковых или спирокольца) кольцевые системы. Также в определение циклоалкилов включены группы, имеющие одно или более ароматических колец (например, ариловых или гетероариловых колец), конденсированных (то есть, имеющих общую связь) с циклоалкиловым кольцом, например, бензопроизводные циклопентана, циклопентена, циклогексана и тому подобные. Образующие кольцо углеродные атомы циклоалкиловой группы могут необязательно быть замещены оксогруппой. Циклоалкиловые группы также включают циклоалкилидены. Термин «циклоалкил» также включает циклоалкиловые группы головы мостика и спироциклоалкиловые группы. При использовании в настоящем документе термин «циклоалкиловые группы головы мостика» относится к неароматическим циклическим углеводородным группам, содержащим по меньшей мере один углерод головы мостика, такой как адмантан-1-ил. Используемый в настоящем документе термин «спироциклоалкиловые группы» относится к неароматическим

углеводородным группам, содержащим по меньшей мере два кольца, конденсированных у одного углеродного атома, таким как спиро[2.5]октан и тому подобные. В некоторых вариантах воплощения изобретения циклоалкиловая группа имеет от 3 до 14 кольцевых членов, от 3 до 10 кольцевых членов или от 3 до 7 кольцевых членов. В некоторых вариантах воплощения изобретения циклоалкиловая группа является моноциклической, бициклической или трициклической. В некоторых вариантах воплощения изобретения циклоалкиловая группа является моноциклической. В некоторых вариантах воплощения изобретения циклоалкиловая группа является C<sub>3-7</sub> моноциклической циклоалкиловой группой. Один или более образующих кольцо атомов углерода циклоалкиловой группы может быть окислен с образованием карбонильных связей. Примеры циклоалкиловых групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентенил, циклогексенил, циклогексаденил, циклогептатриенил, норборнил, норпинил, норкарнил, адамантил, тетрагидронафталенил, октагидронафталенил, инданил и тому подобные.

При использовании в настоящем документе термин «C<sub>n-m</sub> циклоалкил-C<sub>o-p</sub> алкил», применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы -алкилен-циклоалкил, в которой циклоалкиловая часть имеет от n до m углеродных атомов, а алкиленовая часть имеет от o до p углеродных атомов. В некоторых вариантах воплощения изобретения алкиленовая часть содержит от 1 до 4, от 1 до 3, от 1 до 2 или 1 углеродный атом. В некоторых вариантах воплощения изобретения алкиленовая часть является метиленом. В некоторых вариантах воплощения изобретения циклоалкиловая часть имеет от 3 до 14 кольцевых членов, от 3 до 10 кольцевых членов или от 3 до 7 кольцевых членов. В некоторых вариантах воплощения изобретения циклоалкиловая группа является моноциклической или бициклической. В некоторых вариантах воплощения изобретения циклоалкиловая часть является моноциклической. В некоторых вариантах воплощения изобретения циклоалкиловая часть является C<sub>3-7</sub> моноциклической циклоалкиловой группой.

При использовании в настоящем документе термин «C<sub>n-m</sub>

гетероциклоалкил», «C<sub>n-m</sub> гетероциклоалкиловое кольцо» или «C<sub>n-m</sub> гетероциклоалкиловая группа», применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к неароматическому кольцу или кольцевой системе, которая может необязательно содержать одну или более алкениленовую или алкиниленовую группу в качестве части кольцевой структуры, которая имеет по меньшей мере один гетероатомный кольцевой член, независимо выбранный из азота, серы, кислорода и фосфора, и которая имеет от n до m кольцевых атомов углерода. Гетероциклоалкиловые группы могут включать моно- или полициклические (например, имеющие 2, 3 или 4 конденсированных, мостиковых или спирокольца) кольцевые системы. В некоторых вариантах воплощения изобретения гетероциклоалкиловая группа является моноциклической или бициклической группой, имеющей 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода. Также в определение гетероциклоалкилов включены группы, имеющие одно или более ароматических колец (например, ариловых или гетероариловых колец), конденсированных (то есть, имеющих общую связь) с неароматическим кольцом, например, 1,2,3,4-тетрагидрохиолин и тому подобные. Гетероциклоалкиловые группы также могут включать гетероциклоалкиловые группы головы мостика и спирогетероциклоалкиловые группы. Используемый здесь термин «гетероциклоалкиловая группа головы мостика» относится к гетероциклоалкиловой группе, содержащей по меньшей мере один атом головы мостика, такой как азаадмантан-1-ил и тому подобные. При использовании в настоящем документе термин «спирогетероциклоалкиловая группа» относится к гетероциклоалкиловой группе, содержащей по меньшей мере два кольца, конденсированных у одного атома, такой как [1,4-диокса-8-аза-спиро[4.5]декан-N-ил] и тому подобные. В некоторых вариантах воплощения изобретения гетероциклоалкиловая группа имеет от 3 до 20 образующих кольцо атомов, от 3 до 14 образующих кольцо атомов, от 3 до 10 образующих кольцо атомов или от около 3 до 8 образующих кольцо атомов. В некоторых вариантах воплощения изобретения гетероциклоалкиловая группа имеет от 2 до 20 углеродных атомов, от 2 до 15 углеродных

атомов, от 2 до 10 углеродных атомов или от около 2 до 8 углеродных атомов. В некоторых вариантах воплощения изобретения гетероциклоалкиловая группа имеет от 1 до 5 гетероатомов, от 1 до 4 гетероатомов, от 1 до 3 гетероатомов или от 1 до 2 гетероатомов. Атомы углерода или гетероатомы в кольце(ах) гетероциклоалкиловой группы могут быть окислены с образованием карбонила, N-оксида или сульфоново́й группы (или другой окисленной связи) или атом азота может быть кватернизован. В некоторых вариантах воплощения изобретения гетероциклоалкиловая часть является C<sub>2-7</sub> моноциклической гетероциклоалкиловой группой. Примеры гетероциклоалкиловых групп включают 1,2,3,4-тетрагидрохинолин, азетидин, азепан, пирролидин, пиперидин, пиперазин, морфолин, тиоморфолин и пиран.

При использовании в настоящем документе термин «C<sub>n-m</sub> гетероциклоалкил-C<sub>o-p</sub> алкил», применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы - алкилен-гетероциклоалкил, в которой гетероциклоалкиловая часть имеет от n до m углеродных атомов, а алкиленовая часть имеет от o до p углеродных атомов. В некоторых вариантах воплощения изобретения алкиленовая часть содержит от 1 до 4, от 1 до 3, от 1 до 2 или 1 углеродный атом. В некоторых вариантах воплощения изобретения алкиленовая часть является метиленом. В некоторых вариантах воплощения изобретения гетероциклоалкиловая часть имеет от 3 до 14 кольцевых членов, от 3 до 10 кольцевых членов или от 3 до 7 кольцевых членов. В некоторых вариантах воплощения изобретения гетероциклоалкиловая группа является моноциклической или бициклической. В некоторых вариантах воплощения изобретения гетероциклоалкиловая часть является моноциклической. В некоторых вариантах воплощения изобретения гетероциклоалкиловая часть является C<sub>2-7</sub> моноциклической гетероциклоалкиловой группой.

При использовании в настоящем документе термин «C<sub>n-m</sub> арил», применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к моноциклической или полициклической (например, имеющей 2, 3 или 4 конденсированных кольца) ароматической углеводородной группе, имеющей от n до m кольцевых атомов

углерода, такой как, но не ограничиваясь этим, фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, антраценил, фенантренил и тому подобные. В некоторых вариантах воплощения изобретения ариловые группы имеют от 6 до 20 углеродных атомов, от 6 до 14 углеродных атомов, от 6 до 10 углеродных атомов или 6 углеродных атомов. В некоторых вариантах воплощения изобретения ариловая группа является моноциклической или бициклической группой.

При использовании в настоящем документе термин «C<sub>n-m</sub> арил-C<sub>o-p</sub> алкил», применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы -алкилен-арил, в которой ариловая часть имеет от n до m углеродных атомов, а алкиленовая часть имеет от o до p углеродных атомов. В некоторых вариантах воплощения изобретения алкиленовая часть содержит от 1 до 4, от 1 до 3, от 1 до 2 или 1 углеродный атом. В некоторых вариантах воплощения изобретения алкиленовая часть является метиленом. В некоторых вариантах воплощения изобретения ариловая часть является фенилом. В некоторых вариантах воплощения изобретения ариловая группа является моноциклической или бициклической группой. В некоторых вариантах воплощения изобретения арилалкиловая группа является бензилом.

При использовании в настоящем документе термин «C<sub>n-m</sub> гетероарил», «C<sub>n-m</sub> гетероариловое кольцо» или «C<sub>n-m</sub> гетероариловая группа», применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к моноциклической или полициклической (например, имеющий 2, 3 или 4 конденсированных кольца) ароматической углеводородной группе, имеющей один или более гетероатомных кольцевых членов, независимо выбранных из азота, серы и кислорода, и имеющей от n до m кольцевых атомов углерода. В некоторых вариантах воплощения изобретения гетероариловая группа является моноциклической или бициклической группой, имеющей 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода. Примеры гетероариловых групп включают, но не ограничиваясь этим, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, фурил, тиенил, имидазоллил, тиазоллил, индолил, пиррил, оксазоллил, бензтиазоллил, изоксазоллил, пиразолил, триазолил, тетразолил,

индазолил, 1,2,4-тиадиазолил, изотиазолил, бензотиенил, пуринил, карбазолил, бензимидазолил, пирролил, азолил, оксазолил, хиолинил, изохиолинил, индолил, бензотиенил, бензофуранил, бензизоксазолил, имидазо[1,2-b]тиазолил и тому подобные. Атомы углерода или гетероатомы в кольце(ах) гетероариловой группы могут быть окислены с образованием карбонила, N-оксида или сульфоново́й группы (или другой окисленной связи) или атом азота может быть кватернизован, при условии, что сохранится ароматическая природа кольца. В некоторых вариантах воплощения изобретения гетероариловая группа имеет от 1 до 20 углеродных атомов, от 3 до 20 углеродных атомов, от 3 до 15 углеродных атомов, от 3 до 10 углеродных атомов, от 3 до 8 углеродных атомов, от 3 до 5 углеродных атомов, от 1 до 5 углеродных атомов или от 5 до 10 углеродных атомов. В некоторых вариантах воплощения изобретения гетероариловая группа содержит от 3 до 14, от 4 до 12, от 4 до 8, от 9 до 10 или от 5 до 6 образующих кольцо атомов. В некоторых вариантах воплощения изобретения гетероариловая группа имеет от 1 до 4, от 1 до 3 или от 1 до 2 гетероатомов.

При использовании в настоящем документе термин «C<sub>n-m</sub> гетероарил-C<sub>o-p</sub> алкил», применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы -алкилен-гетероарил, в которой гетероариловая часть имеет от n до m углеродных атомов, а алкиленовая часть имеет от o до p углеродных атомов. В некоторых вариантах воплощения изобретения алкиленовая часть содержит от 1 до 4, от 1 до 3, от 1 до 2 или 1 углеродный атом. В некоторых вариантах воплощения изобретения алкиленовая часть является метиленом. В некоторых вариантах воплощения изобретения гетероариловая часть является моноциклической или бициклической группой, имеющей 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода. В некоторых вариантах воплощения изобретения гетероариловая часть имеет от 5 до 10 углеродных атомов.

Используемый в настоящем документе термин «C<sub>n-m</sub> арилокси» относится к группе формулы -O-арил, в которой ариловое кольцо имеет от n до m углеродных атомов.

При использовании в настоящем документе появление термина «бициклический» перед названием группы указывает, что эта группа имеет два конденсированных кольца.

При использовании в настоящем документе появление термина «моноциклический» перед названием группы указывает, что эта группа имеет одно кольцо.

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

Разделение рацемических смесей соединений может быть выполнено одним из многочисленных способов, известных в данной области. Примеры таких способов включают фракционную перекристаллизацию с использованием хиральной разделительной кислоты, которая является оптически активной, солеобразующей органической кислотой. Пригодными разделительными агентами для способов фракционной перекристаллизации являются, например, оптически активные кислоты, такие как D и L формы винной кислоты, диацетилвинной кислоты, дибензоилвинной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты, молочной кислоты или различных оптически активных камфорсульфоновых кислот, таких как  $\beta$ -камфорсульфоновая кислота. Другие разделительные агенты, пригодные для способов фракционной кристаллизации, включают

стереоизомерно чистые формы  $\alpha$ -метилбензиламина (например, *S* и *R* формы или диастереомерно чистые формы), 2-фенилглицин, норфедрин, эфедрин, *N*-метилэфедрин, циклогексилэтиламин, 1,2-диаминоциклогексан и тому подобные.

Разделение рацемических смесей может быть выполнено также элюированием оптически активным разделительным агентом (например, динитробензоилфенилглицин) на колонке с наполнителем. Специалист в данной области может определить пригодную композицию элюирующих растворителей.

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

Соединения настоящего изобретения могут также включать все изотопы атомов, находящихся в промежуточных или конечных продуктах. Изотопы включают те атомы, которые имеют такой же атомный номер, но другое массовое число. Например, изотопы водорода включают тритий и дейтерий. В некоторых вариантах воплощения изобретения 1, 2 или 3 группы  $\text{CH}_2$  в азетидиновом кольце Формулы I замещены группой  $\text{CHD}$  или  $\text{CD}_2$ . В некоторых вариантах воплощения изобретения 1, 2 или 3 группы  $\text{CH}_2$  или  $\text{CH}$  в пиперидиновом кольце Формулы I замещены группой  $\text{CHD}$ ,  $\text{CD}_2$  или  $\text{CD}$ , соответственно. В некоторых вариантах воплощения изобретения 1, 2, 3, 4 или 5 групп  $\text{CH}_2$  или  $\text{CH}$  в пиперидиновом кольце Формулы I замещены группой  $\text{CHD}$ ,  $\text{CD}_2$  или  $\text{CD}$ ,

соответственно.

Термин «соединение», используемый в настоящем документе, включает все стереоизомеры, геометрические изомеры, таутомеры и изотопы изображенных структур.

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

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

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

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

В настоящее изобретение включены также фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в настоящем документе. Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к производным описанных соединений, где исходное соединение модифицировано превращением существующей кислотной или основной группы в ее солевую форму. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваясь этим, соли минеральных или органических кислот и основных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и тому подобные. Фармацевтически приемлемые соли настоящего изобретения включают нетоксичные соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Фармацевтически приемлемые соли настоящего изобретения могут быть синтезированы из исходного соединения, содержащего основную или кислотную группу, обычными химическими способами. Обычно такие соли могут быть получены при взаимодействии свободной кислотной или основной формы этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или органическом растворителе, или в смеси их обоих; как правило, предпочтительными являются такие неводные среды, как эфир, этилацетат, спирты (например, метанол, этанол, изопропанол или бутанол) или ацетонитрил (ACN). Списки пригодных солей представлены в публикациях *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 и *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977), каждая из которых включена в настоящую заявку путем ссылки в полном объеме. В некоторых вариантах воплощения изобретения соединения, описанные в настоящем документе, включают N-оксидные формы.

#### Синтез

Соединения настоящего изобретения, включая их соли и N-оксиды, могут быть получены по известным методикам синтеза и могут быть синтезированы одним из многочисленных возможных путей синтеза, таких как пути, показанные на Схемах ниже. Реакции получения соединений настоящего изобретения могут быть

выполнены в подходящих растворителях, которые специалист в области органического синтеза может легко подобрать. Подходящими растворителями могут быть растворители, по большей части не реагирующие с исходными материалами (реагентами), промежуточными соединениями или продуктами при температурах выполнения реакции, например, температурах, которые могут изменяться от температуры заморозки растворителя до температуры кипения растворителя. Данную реакцию можно выполнить в одном растворителе или в смеси из большего количества растворителей. В зависимости от конкретной стадии реакции пригодные растворители для конкретной стадии реакции могут быть подобраны специалистом в данной области.

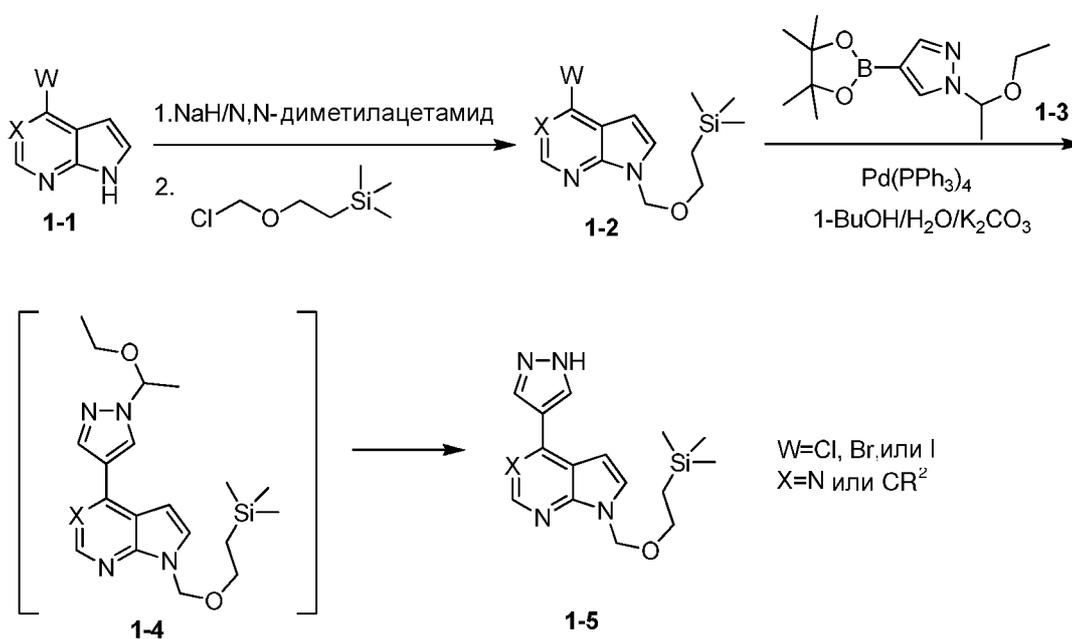
Получение соединений настоящего изобретения может включать защиту и снятие защиты с различных химических групп. Необходимость защиты или снятия защиты, а также выбор соответствующих защитных групп, могут быть легко установлены специалистом в данной области. Химия защитных групп представлена, например, в публикации *Wuts and Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, 4th ed., John Wiley & Sons: New Jersey, (2007)*, которая включена в настоящую заявку путем ссылки в полном объеме.

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

Соединения Формулы I могут быть получены по способам, представленным на Схемах 1-4. Промежуточные соединения формулы 1-5 могут быть синтезированы способами, описанными на Схеме 1. Имеющийся в продаже исходный материал пирроло[2,3-d]пиримидин-4-галогенид или 5-замещенный пирроло[2,3-b]пиримидин-4-галогенид (1-1) может быть превращен в SEM (2-

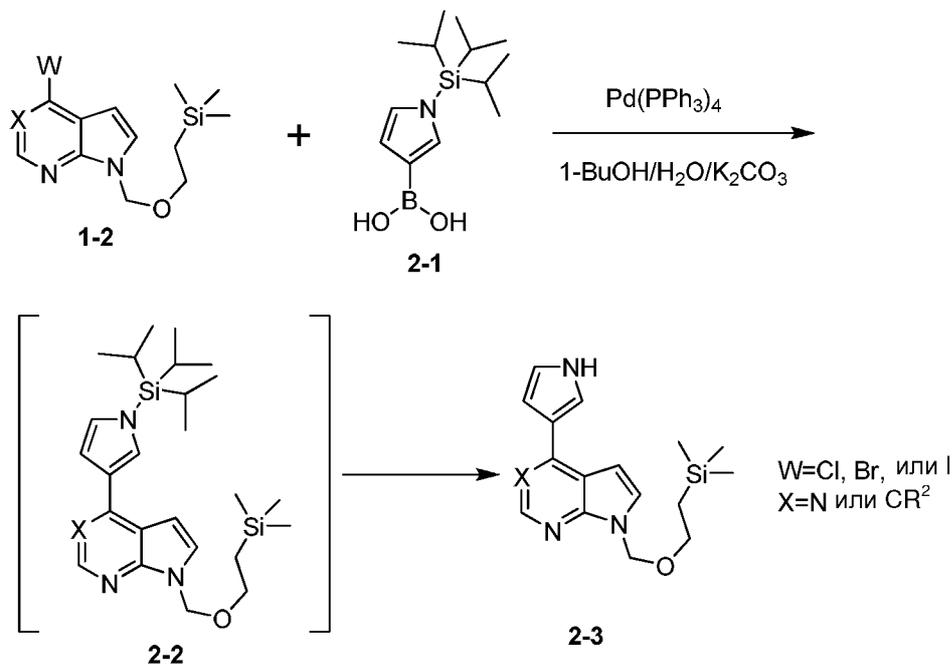
(триметилсилил)этоксиметил), защищенное промежуточное соединение формулы **1-2** путем обработки гидридом натрия, а затем 2-(триметилсилил)этоксиметилхлоридом. Связывание Сузуки соединения **1-2** с бороновой кислотой пиразола, такой как 1-(1-этоксиэтил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (**1-3**), с использованием палладиевого реагента, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), дает промежуточное соединение **1-4**, которое может быть превращено *in situ* в заданный продукт **1-5** после продолжения реакции.

Схема 1



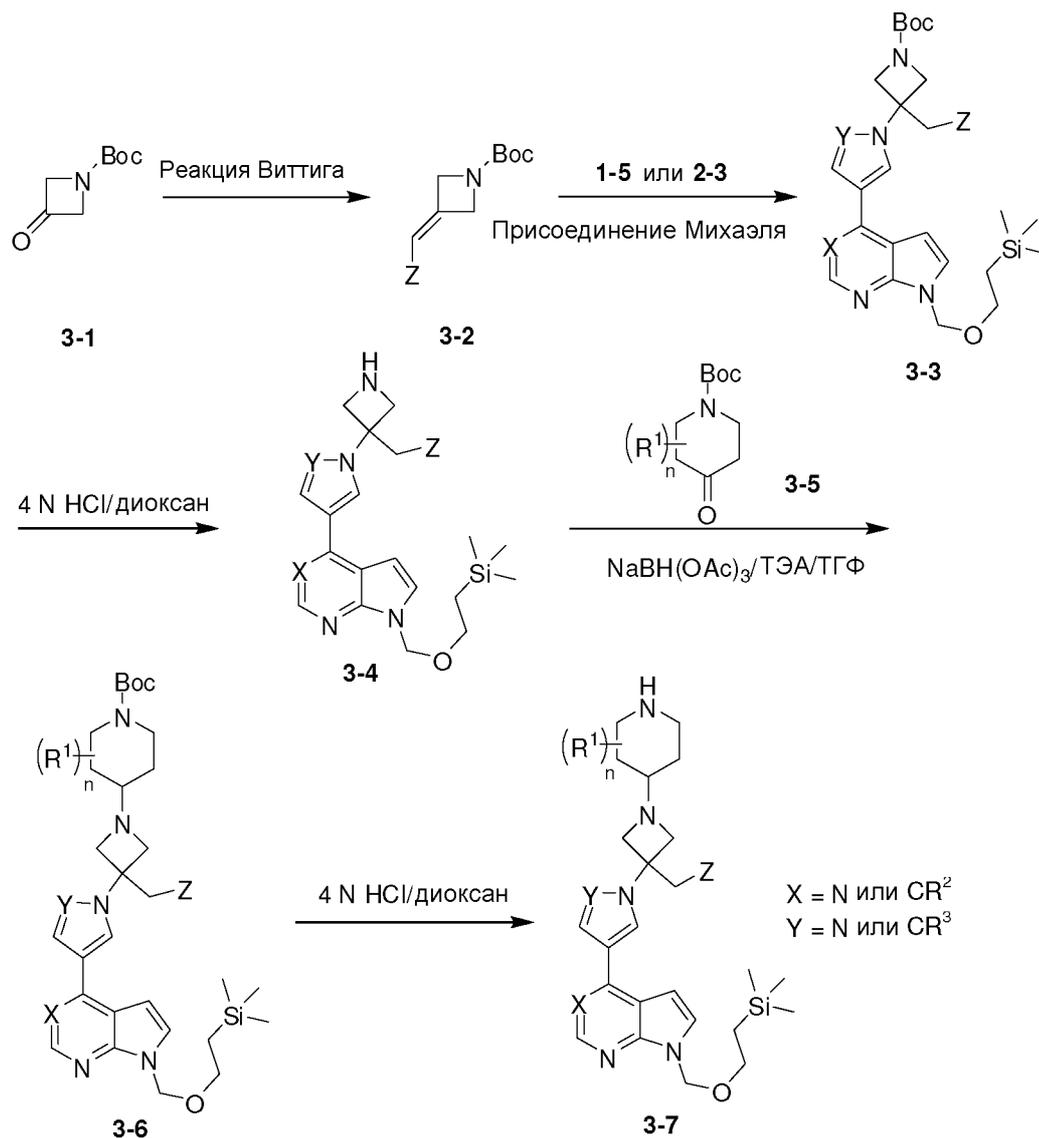
Промежуточные соединения формулы **2-3** могут быть синтезированы в соответствии с последовательностью, изображенной на Схеме 2. SEM-защищенное промежуточное соединение **1-2** подвергается связыванию Сузуки с бороновой кислотой защищенного пиррола, такой как 1-(триизопропилсилил)пиррол-3-бороновая кислота (**2-1**), с использованием палладиевого реагента, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), в присутствии основания. Продукт связывания формулы **2-2** может быть превращен в заданный продукт формулы **2-3** *in situ* путем выполнения реакции в течение ночи в той же среде.

Схема 2



Промежуточные соединения формулы **3-7** могут быть получены по методикам, представленным на Схеме 3. Вос-защищенный азетидион формулы **3-1** подвергается реакции Виттига с фосфонатом, таким как диэтил цианометилфосфонат, в присутствии основания, такого как гидрид натрия, с образованием цианопроизводного формулы **3-2**. Присоединение Михаэля промежуточных соединений формулы **1-5** или **2-3** к производному формулы **3-2** в присутствии основания, такого как DBU, дает продукт присоединения формулы **3-3**. После удаления группы Вос (например, используя кислоту, такую как 4 н. раствор HCl в диоксане) восстановительное аминирование полученного азетидина формулы **3-4** с N-Вос защищенным пиперидином формулы **3-5** с использованием восстановительного агента, такого как триацетоксиборгидрид натрия, дает соединение формулы **3-6**. Удаление группы Вос в соединении формулы **3-6** (например, используя кислоту, такую как 4 н. раствор HCl в диоксане) дает заданные промежуточные соединения формулы **3-7**.

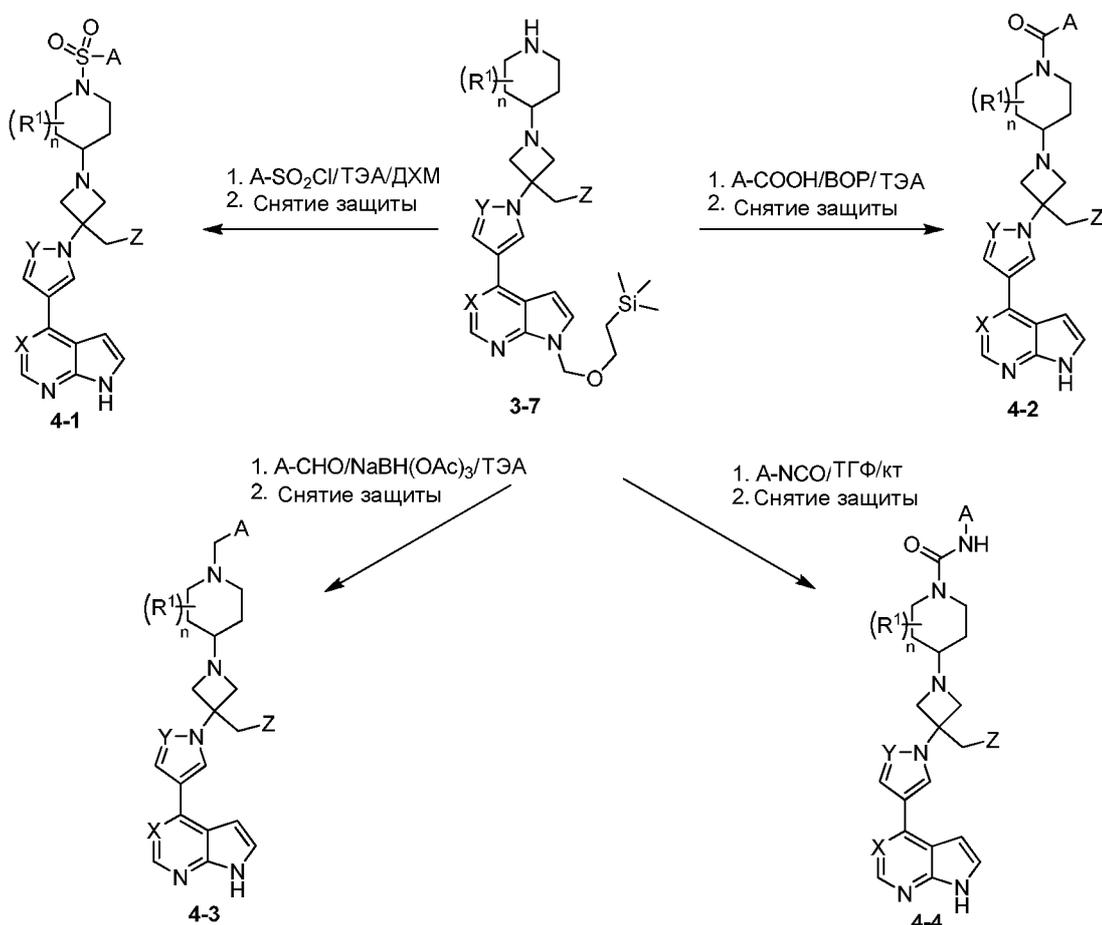
Схема 3



Промежуточные соединения формулы 3-7 могут быть дериватизованы по пиперидиновому азоту с получением ряда соединений Формулы I, как показано на Схеме 4. Реакция соединения формулы 3-7 с сульфонилхлоридом с последующей обработкой сначала ТФК, а затем этилендиамином для удаления группы SEM дает сульфонамидные производные формулы 4-1. Связывание соединения формулы 3-7 с карбоновой кислотой с использованием связывающего агента, такого как BOP или с ацилхлоридом, с последующим удалением группы SEM дает амидные соединения формулы 4-2. Восстановительное аминирование соединения формулы 3-7 альдегидом с использованием восстановительного агента, такого как триацетоксиборгидрид

натрия, с последующим удалением группы SEM дает N-алкиловые производные формулы 4-3. Реакция соединения формулы 3-7 с изоцианатом с последующим удалением группы SEM дает соединения мочевины формулы 4-4.

Схема 4



### Способы

Соединения настоящего изобретения являются ингибиторами JAK, и большинство соединений настоящего изобретения являются селективными ингибиторами JAK1. Селективный ингибитор JAK1 является соединением, которое ингибирует активность JAK1 предпочтительно по сравнению с другими Янус-киназами. Например, соединения настоящего изобретения предпочтительно ингибируют JAK1 по сравнению с одной или более из JAK2, JAK3 и TYK2. В некоторых вариантах воплощения изобретения эти соединения ингибируют JAK1 предпочтительно по сравнению с JAK2 (например, имеют отношение IC<sub>50</sub> JAK1/JAK2 >1). В некоторых вариантах воплощения изобретения эти соединения примерно в 10 раз более

селективны по отношению к JAK1, чем к JAK2. В некоторых вариантах воплощения изобретения эти соединения примерно в 3 раза, примерно в 5 раз, примерно в 10 раз, примерно в 15 раз или примерно в 20 раз более селективны по отношению к JAK1, чем к JAK2, что рассчитано по измерению IC<sub>50</sub> при 1 мМ АТФ (например, см. Пример А).

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

Селективные ингибиторы JAK1 по сравнению с другими JAK киназами могут иметь множественные терапевтические преимущества по сравнению с менее селективными ингибиторами. В отношении селективности против JAK2, ряд важных цитокинов и факторов роста передают сигнал через JAK2, включая, например, эритропоэтин (Еро) и тромбопоэтин (Тро) (Parganas E., et al. *Cell.* 93:385-95, 1998). Еро является ключевым фактором роста

для выработки красных кровяных телец; поэтому недостаточность Еро-зависимого сигналинга может привести к пониженному количеству красных кровяных телец и анемии (Kaushansky K., NEJM 354:2034-45, 2006). Тро, другой пример JAK2-зависимого фактора роста, играет центральную роль в контроле пролиферации и созревании мегакариоцитов - клеток, из которых вырабатываются тромбоциты (Kaushansky K., NEJM 354:2034-45, 2006). Поэтому пониженный сигналинг Тро снижает количество мегакариоцитов (мегакарицитопения) и понижает количество циркулирующих тромбоцитов (тромбоцитопения). Это может привести к нежелательному и/или неконтролируемому кровотечению. Пониженное ингибирование других JAK, таких как JAK3 и Тук2, также может быть желательным, поскольку было показано, что люди с недостатком функциональной версии этих киназ страдают от многих болезней, таких как сложный комбинированный иммунодефицит или синдром гипериммуноглобулина Е (Minegishi, Y., et al. Immunity 25:745-55, 2006; Macchi P., et al. Nature. 377:65-8, 1995). Поэтому ингибитор JAK1 с пониженным сродством к другим JAK обладает существенными преимуществами по сравнению с менее селективным ингибитором в отношении пониженного количества побочных эффектов, включая подавление иммунитета, анемию и тромбоцитопению.

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

Примеры JAK-связанных заболеваний включают заболевания,

затрагивающие иммунную систему, включая, например, отторжение трансплантата органа (например, отторжение аллотрансплантата и заболевание «трансплантат против хозяина»).

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

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

Дополнительные примеры JAK-связанных заболеваний включают болезни, связанные с обновлением хрящей, например, подагрический артрит, септический или инфекционный артрит, реактивный артрит, рефлекторная симпатическая дистрофия, альгодистрофия, синдром Титце, реберная атропатия, деформирующий эндемический остеоартрит, болезнь Мселени, болезнь Гандигоду, вырождение в результате фибромиалгии, системная красная волчанка, склеродермия или анкилозирующий спондилоартрит.

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

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

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

В некоторых вариантах воплощения изобретения ингибиторы JAK, описанные в настоящем документе, или в комбинации с другими ингибиторами JAK, такими как ингибиторы, описанные в публикации США, серийный № 11/637545, которая включена в настоящий документ путем ссылки в полном объеме, могут использоваться для лечения форм рака, связанных с воспалением. В некоторых вариантах воплощения изобретения рак связан с воспалительной болезнью кишечника. В некоторых вариантах воплощения изобретения воспалительная болезнь кишечника является неспецифическим язвенным колитом. В некоторых

вариантах воплощения изобретения воспалительная болезнь кишечника является болезнью Крона. В некоторых вариантах воплощения изобретения воспалительная болезнь кишечника является раком, связанным с колитом. В некоторых вариантах воплощения изобретения рак, связанный с колитом, является раком ободочной кишки или колоректальным раком. В некоторых вариантах воплощения рак является раком желудка, желудочно-кишечной карциноидной опухолью, желудочно-кишечной стромальной опухолью (GIST), аденокарциномой, раком тонкой кишки или ректальным раком.

JAK-связанные заболевания могут дополнительно включать заболевания, которые характеризуются экспрессией: мутантов JAK2, таких как мутанты, имеющие по меньшей мере одну мутацию в домене псевдокиназы (например, JAK2V617F); мутантов JAK2, имеющих по меньшей мере одну мутацию за пределами домена псевдокиназы; мутантов JAK1; мутантов JAK3; мутантов рецептора эритропоэтина (EPOR); или регулируемой экспрессией CRLF2.

JAK-связанные заболевания могут дополнительно включать миелопролиферативные нарушения (MPD), такие как истинная полицитемия (PV), эссенциальная тромбоцитемия (ET), миелоидная метаплазия с миелофиброзом (MMM), первичный миелофиброз (PMF), хронический миелолейкоз (CML), хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), гиперэозинофильный синдром (HES), системный мастоцитоз (SMCD) и тому подобные. В некоторых вариантах воплощения изобретения миелопролиферативное расстройство является миелофиброзом (например, первичным миелофиброзом (PMF) или эссенциальным миелофиброзом тромбоцитемии после истинной полицитемии (Post-PV/ET MF)). В некоторых вариантах воплощения изобретения миелопролиферативное расстройство является пост-эссенциальным миелофиброзом тромбоцитемии (Post-ET). В некоторых вариантах воплощения изобретения миелопролиферативное расстройство является пост-миелофиброзом после истинной полицитемии (Post-PV MF).

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

изобретения.

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

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

Дополнительно JAK-связанные заболевания включают воспаление и воспалительные заболевания. Примеры воспалительных заболеваний включают саркоидоз, воспалительные заболевания глаз (например, ирит, увеит, склерит, конъюнктивит или родственные заболевания), воспалительные заболевания дыхательных путей (например, верхних дыхательных путей, включая нос и пазухи, такие как ринит или синусит, или нижних дыхательных путей, включая бронхит, хроническое обструктивное заболевание легких и

тому подобное), воспалительную миопатию, такую как миокардит, и другие воспалительные заболевания. В некоторых вариантах воплощения изобретения воспалительное заболевание глаз является блефаритом.

Ингибиторы JAK, описанные в настоящем документе, могут дополнительно использоваться для лечения ишемических реперфузионных повреждений, или заболеваний или состояний, связанных с воспалительной ишемией, такой как приступ или остановка сердца. Ингибиторы JAK, описанные в настоящем документе, могут дополнительно использоваться для лечения эндотоксин-управляемых болезненных состояний (например, осложнений после шунтирования или хронических эндотоксиновых состояний, участвующих в хронической сердечной недостаточности). Ингибиторы JAK, описанные в настоящем документе, могут дополнительно использоваться для лечения анорексии, кахексии или истощения, такого как истощение, связанное с раком. Ингибиторы JAK, описанные в настоящем документе, могут дополнительно использоваться для лечения рестеноза, склеродермита или фиброза. Кроме того, описанные здесь ингибиторы JAK могут дополнительно использоваться для лечения состояний, связанных с гипоксией или астроглиозом, таких как, например, диабетическая ретинопатия, рак или нейродегенерация. См., например, публикацию Dudley, A.C. *et al. Biochem. J.* 2005, 390(Pt 2):427-36 и Sriram, K. *et al. J. Biol. Chem.* 2004, 279(19):19936-47. Epub 2004 Mar 2, которые обе включены в настоящий документ путем ссылки в полном объеме. Ингибиторы JAK, описанные в настоящем документе, могут использоваться для лечения болезни Альцгеймера.

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

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

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

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

В дополнительном аспекте настоящего изобретения представлен способ лечения конъюнктивита, увеита (в том числе хронического увеита), хориодита, ретинита, циклита, склерита,

эписклерита или ирита; лечения воспаления или боли, связанной с пересадкой роговицы, LASIK (кератомилез с помощью лазера *in situ*), фоторефракционной кератэктомией или LASEK (субэпителиальный кератомилез с помощью лазера); замедления потери остроты зрения, связанного с пересадкой роговицы, LASIK, фоторефракционной кератэктомией или LASEK; или ингибирования отторжения трансплантата у больных, нуждающихся в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемой соли.

Кроме того, соединения настоящего изобретения, или в комбинации в другими ингибиторами JAK, такими как ингибиторы, описанные в публикации США, серийный № 11/637545, которая включена в настоящий документ путем ссылки в полном объеме, могут использоваться для лечения респираторной дисфункции или недостаточности, связанной с вирусной инфекцией, такой как грипп и SARS.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения представлено соединение Формулы I, его фармацевтически приемлемая соль, как описано в любом из вариантов воплощения изобретения, представленных в настоящем документе, для применения в способе лечения любого из заболеваний или нарушений, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения представлено применение соединения Формулы I, как описано в любом из вариантов воплощения изобретения, представленных в настоящем документе, с получением лекарственного средства и применения его в способе лечения любого из заболеваний и нарушений здесь описанных.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения представлено соединение Формулы I, как описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе модулирования JAK1. В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения представлено также применение соединения Формулы I, как описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, с получением

лекарственного средства и применения его в способе модулирования JAK1.

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

Используемые в настоящем документе термины «субъект» или «пациент», которые применяются взаимозаменяемо, относятся к любому животному, включая млекопитающих, предпочтительно мышей, крыс, других грызунов, кроликов, собак, кошек, свиней, крупный рогатый скот, овец, лошадей или приматов, и наиболее предпочтительно людей.

Используемое в настоящем документе выражение «терапевтически эффективное количество» относится к такому количеству активного соединения или фармацевтического средства, которое вызывает биологическую или медицинскую реакцию, ожидаемую исследователем, ветеринаром, лечащим врачом или другим клиницистом, в ткани, системе, организме животного, субъекта или человека. В некоторых вариантах воплощения изобретения терапевтически эффективное количество составляет от около 5 мг до около 1000 мг или от около 10 мг до около 500 мг.

Используемый в настоящем документе термин «лечение» или «терапия» относится к одному или более из (1) предотвращение заболевания; например, предотвращение заболевания, состояния или нарушения у субъекта, который, возможно, является предрасположенным к этому заболеванию, состоянию или нарушению, но еще не болеет или не проявляет патологии или симптоматиологии этого заболевания; (2) ингибирование заболевания; например, ингибирование заболевания, состояния или нарушения у субъекта, который уже болеет или проявляет патологию или симптоматиологию этого заболевания, состояния или нарушения (то есть остановка дальнейшего развития патологии и/или симптоматиологии); и (3)

облегчение заболевания; например, облегчение заболевания, состояния или нарушения у субъекта, который уже болеет или проявляет патологию или симптоматологию заболевания, состояния или нарушения (то есть реверсирование патологии и/или симптоматологии), такое как уменьшение степени заболевания.

#### *Комплексные терапии*

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

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

Примеры стероидов включают кортикостероиды, такие как дексаметазон или преднизон.

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

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

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

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

В некоторых вариантах воплощения изобретения одно или более соединений настоящего изобретения могут использоваться в комбинации с другим ингибитором киназ или большим их количеством, включая иматиниб, в частности, для лечения пациентов, резистентных к иматинибу или другим ингибиторам киназ.

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

В некоторых вариантах воплощения изобретения кортикостероиды, такие как дексаметазон, вводятся пациенту в комбинации по меньшей мере с одним ингибитором JAK, где

дексаметазон вводится периодически, в противоположность непрерывному введению.

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

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

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

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

В некоторых вариантах воплощения изобретения дополнительное терапевтическое средство выбрано из Dehydrex™ (Hollis Labs), цивамида (Opko), гиалуроната натрия (Vismed, Lantibio/TRB Chemedica), циклоспорина (ST-603, Sirion Therapeutics), ARG101(T) (тестостерон, Argentis), AGR1012(P) (Argentis), экабета натрия (Senju-Ista), гефарната (Santen), 15-(s)-гидроксиэйкозатетраеновой кислоты (15(S)-HETE), цевилемина, доксициклина (ALTY-0501, Alacrity), миноциклина, iDestrin™ (NP50301, Nascent Pharmaceuticals), циклоспорина A (Nova22007, Novagali), окситетрациклина (Duramycin, MOLI1901, Lantibio), CF101 (2S,3S,4R,5R)-3,4-дигидрокси-5-[6-[(3-йодфенил)метиламино]пурин-9-ил]-N-метил-оксолан-2-карбамил, Can-Fite Biopharma), воклоспорина (LX212 или LX214, Lux Biosciences), ARG103 (Agentis), RX-10045 (синтетический аналог резолвина, Resolvux), DYN15 (Dyanmis Therapeutics), ривоглитазона (DE011, Daiichi Sanko), TB4 (RegeneRx), OPH-01 (Ophtalmis Monaco), PCS101 (Pericor Science), REV1-31 (Evolutec), лакритина (Senju), пебамипида (Otsuka-Novartis),

OT-551 (Othera), PAI-2 (Университет Пенсильвании и Университет Темпла), пилокарпина, такролимуса, пимекролимуса (AMS981, Novartis), лотепреднол этабоната, ритуксимаба, диквафозола тетранатрия (INS365, Inspire), KLS-0611 (Kissei Pharmaceuticals), дегидроэпиандростерона, анакинра, эфализумаба, микофенолята натрия, этанерцепта (Embrel®), гидроксихлорохина, NGX267 (TorreyPines Therapeutics), актепра, гемцитабина, оксалиплатина, L-аспарагиназы или талидомида.

В некоторых вариантах воплощения изобретения дополнительное терапевтическое средство является антиангиогенным средством, холинергическим агонистом, модулятором рецептора TRP-1, блокатором кальциевого канала, стимулятором секреции муцина, стимулятором MUC1, ингибитором кальциневрина, кортикостероидом, агонистом рецептора P2Y2, агонистом мускаринового рецептора, ингибитором mTOR, другим ингибитором JAK, ингибитором киназы Bcr-Abl, ингибитором киназы Flt-3, ингибитором киназы RAF и ингибитором киназы FAK, таким как, например, средства, описанные в публикации WO 2006/056399, которая включена в настоящий документ путем ссылки в полном объеме. В некоторых вариантах воплощения изобретения дополнительное терапевтическое средство является тетрациклиновым производным (например, миноциклином или доксициклином). В некоторых вариантах дополнительное терапевтическое средство связывается с FKBP12.

В некоторых вариантах воплощения изобретения дополнительное терапевтическое средство является алкилирующим агентом или поперечно сшивающим ДНК агентом; антиметаболитным/деметилирующим агентом (например, 5-фторурацил, капецитабин или азацитидин); антигормональной терапией (например, антагонисты рецепторов гормонов, SERM или ингибитор ароматазы); митотическим ингибитором (например, винкристин или паклитаксел); ингибитором топоизомеразы (I или II) (например, митоксантрон и иринотекан); апоптическими инициаторами (например, АВТ-737); нуклеинокислотной терапией (например, антисмысловой или РНКи); лигандами ядерных рецепторов (например, агонисты и/или антагонисты: полностью-

транс-ретиноевая кислота или бексаротен); эпигенетическими целевыми средствами, такими как ингибиторы гистон деацетилазы (например, вориностат), гипометилирующими средствами (например, децитабин); регуляторами белковой устойчивости, такими как ингибиторы Hsp90, убиквитин и/или убиквитинподобными конъюгирующими или деконъюгирующими молекулами; или ингибитором EGFR (эрлотиниб).

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

В некоторых вариантах воплощения изобретения дополнительное терапевтическое средство включает антибиотики, противовирусные, противогрибковые, анестезирующие, противовоспалительные средства, включая стероидные и нестероидные противовоспалительные средства, и противоаллергические средства. Примеры подходящих лекарственных средств включают аминогликозиды, такие как амикацин, гентамицин, тобрамицин, стрептомицин, нетилмицин и канамицин; фторхинолоны, такие как ципрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, trovафлоксацин, ломефлоксацин, левофлоксацин и эноксацин; нафтиридины; сульфонамиды; полимиксин; хлорамфеникол; неомицин; парамомицин; колистиметат; бацитрацин; ванкомицин; тетрациклины; рифампин и его производные («рифампины»); циклосерин; бета-лактамы; цефалоспорины; амфотерицины; флуконазол; флуцитозин; натамицин; миконазол;

кетоконазол; кортикостероиды; диклофенак; флурбипрофен; кеторолак; супрофен; кромолин; лодоксамид; левокабастин; нафазолин; антазолин; фенирамин или азалидные антибиотики.

*Фармацевтические композиции и лекарственные формы*

При использовании в качестве лекарственных средств соединения настоящего изобретения могут вводиться в форме фармацевтических композиций. Эти композиции могут быть получены хорошо известными в фармацевтике способами и могут вводиться различными путями, в зависимости от того, требуется ли локальное или системное лечение, а также от области, подлежащей лечению. Введение может быть местным (включая трансдермальное, эпидермальное, офтальмическое и в слизистые оболочки, включая интраназальную, вагинальную и ректальную доставку), пульмональным (например, при ингаляции или инсуффляции порошков или аэрозолей, включая через распылитель; внутритрахеально или интраназально), оральным или парентеральным. Парентеральное введение включает внутривенные, внутриартериальные, подкожные, интраперитонеальные, внутримышечные или внутрибрюшинные инъекции или инфузии, или внутрочерепное, например, интратекальное или внутрижелудочковое введение. Парентеральное введение может осуществляться в форме единого болюсного введения или, например, через непрерывный перфузионный дозатор. Фармацевтические композиции и рецептуры для локального применения могут включать трансдермальные пластыри, мази, лосьоны, кремы, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. Могут быть необходимы или желательны стандартные фармацевтические носители, водные, порошковые или масляные основы, загустители и тому подобное.

В настоящее изобретение включены также фармацевтические композиции, которые содержат в качестве активного ингредиента соединение настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с одним фармацевтически приемлемым носителем (эксципIENTы) или более. В некоторых вариантах воплощения изобретения композиция настоящего изобретения пригодна для местного применения. При приготовлении композиций настоящего изобретения активный ингредиент обычно смешивается с

эксципиентом, разбавляется эксципиентом или внедряется в такой носитель в форме, например, капсулы, саше, бумажной или другой упаковки. Если эксципиентом служит разбавитель, это может быть твердый, полутвердый или жидкий материал, который действует как наполнитель, носитель или среда для активного ингредиента. Таким образом, композиции настоящего изобретения могут быть в форме таблеток, пилюль, порошков, лепешек, саше, капсул, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в виде твердого вещества или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, до 10% по весу активного соединения, мягких или твердых желатиновых капсул, суппозиториев, стерильных растворов для инъекций или стерильных фасованных порошков.

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

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

Некоторые примеры пригодных носителей включают лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, гуммиарабик, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, воду, сироп и метилцеллюлозу. Композиции могут дополнительно включать смазывающие агенты, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; увлажняющие агенты, эмульгаторы и

суспенсирующие агенты; консервирующие агенты, такие как метил- и пропилгидроксibenзоаты, подсластители и ароматизаторы. Композиции настоящего изобретения могут состояться таким образом, чтобы обеспечивать быстрое, непрерывное или замедленное высвобождение активного ингредиента после введения пациенту путем использования известных в данной области способов.

В некоторых вариантах воплощения изобретения фармацевтическая композиция включает силикатированную микрокристаллическую целлюлозу (SMCC) и по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах воплощения изобретения силикатированная микрокристаллическая целлюлоза включает около 98% микрокристаллической целлюлозы и около 2% диоксида кремния, вес./вес.

В некоторых вариантах воплощения изобретения композиция является композицией с устойчивым высвобождением, включающей по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере один фармацевтически пригодный носитель. В некоторых вариантах воплощения изобретения композиция включает по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере один компонент, выбранный из микрокристаллической целлюлозы, моногидрата лактозы, гидроксипропилметилцеллюлозы и полиэтиленоксида. В некоторых вариантах воплощения изобретения композиция включает по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, и микрокристаллическую целлюлозу, моногидрат лактозы и гидроксипропилметилцеллюлозу. В некоторых вариантах воплощения изобретения композиция включает по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, и микрокристаллическую целлюлозу, моногидрат лактозы и полиэтиленоксид. В некоторых вариантах воплощения изобретения композиция дополнительно включает стеарат магния или диоксид кремния. В некоторых

вариантах воплощения изобретения микрокристаллической целлюлозой является Avicel PH102™. В некоторых вариантах воплощения изобретения моногидратом лактозы является Fast-flo 316™. В некоторых вариантах воплощения изобретения гидроксипропилметилцеллюлозой является гидроксипропилметилцеллюлоза 2208 K4M (например, Methocel K4 M Premier™) и/или гидроксипропилметилцеллюлоза 2208 K100LV (например, Methocel K00LV™). В некоторых вариантах воплощения изобретения полиэтиленоксидом является полиэтиленоксид WSR 1105 (например, Polyox WSR 1105™).

В некоторых вариантах воплощения изобретения с получением композиции используется процесс влажной грануляции. В некоторых вариантах воплощения изобретения с получением композиции используется процесс сухой грануляции.

Композиции могут состояться в виде единичных лекарственных форм, каждая форма содержит от около 5 до около 1000 мг (1 г), чаще от около 100 до около 500 мг активного ингредиента. В некоторых вариантах воплощения изобретения каждая доза содержит около 10 мг активного ингредиента. В некоторых вариантах воплощения изобретения каждая доза содержит около 50 мг активного ингредиента. В некоторых вариантах воплощения изобретения каждая доза содержит около 25 мг активного ингредиента. Термин «единичная лекарственная форма» относится к физически отдельной единице, пригодной в качестве однократной дозировки для организма человека или других млекопитающих, каждая единица содержит предварительно установленное количество активного материала, рассчитанное для обеспечения желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с пригодным фармацевтическим эксципиентом.

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

45 или от около 45 до около 50 мг активного ингредиента.

В некоторых вариантах воплощения изобретения композиции настоящего изобретения содержат от около 50 до около 500 мг активного ингредиента. Специалисту в данной области понятно, что соединения или композиции этих вариантов содержат от около 50 до около 100, от около 100 до около 150, от около 150 до около 200, от около 200 до около 250, от около 250 до около 300, от около 350 до около 400 или от около 450 до около 500 мг активного ингредиента.

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

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

С получением твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент смешивается с фармацевтическим эксципиентом с получением предварительно составленной твердой композиции, содержащей гомогенную смесь соединения настоящего изобретения. В таких предварительно составленных гомогенных композициях активный ингредиент обычно равномерно диспергируется по всей композиции, так что эту композицию можно легко разделить на равные эффективные единичные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы. Такие твердые

предварительно составленные композиции затем делятся на единичные лекарственные формы описанных выше типов, содержащие, например, от около 0,1 до около 1000 мг активного ингредиента настоящего изобретения.

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

Жидкие формы, в которых соединения и композиции настоящего изобретения могут использоваться для перорального или инъекционного введения, включают водные растворы, пригодные ароматизированные сиропы, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии со съедобными маслами, такими как хлопковое масло, кунжутное масло, кокосовое масло или арахисовое масло, а также эликсиры и аналогичные фармацевтические носители.

Композиции для ингаляции или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых, водных или органических растворителях, или их смесях, и порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые носители, как описано ранее. В некоторых вариантах воплощения изобретения композиции вводятся пероральным или назальным респираторным путем для местного или системного эффекта. Композиции могут распыляться при помощи инертных газов. Распыленные растворы могут вдыхаться непосредственно из распыляющего устройства, или распылительное

устройство может подключаться к маске для лица, тенту или дыхательному аппарату избыточного давления периодического действия. Композиции в растворах, суспензиях или порошках могут вводиться перорально или назально через устройства, которые обеспечивают доставку композиции соответствующим образом.

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

Количество соединения или композиции, вводимого пациенту, варьируется в зависимости от того, что именно вводится, цели введения, такой как профилактика или терапия, состояния пациента, способа введения и тому подобного. В терапевтических применениях соединения могут вводиться пациенту, страдающему заболеванием, в количестве, эффективном для лечения или по меньшей мере частичного прекращения симптомов заболевания и его осложнений. Эффективные дозы зависят от состояния заболевания, подлежащего лечению, а также от решения лечащего врача в зависимости от таких факторов, как серьезность заболевания,

возраст, вес и общее состояние пациента и тому подобного.

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

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

Композиции настоящего изобретения могут дополнительно включать один или более дополнительных фармацевтических агентов, таких как химиотерапевтические, стероидные, противовоспалительные соединения или иммунодепрессанты, примеры которых перечислены выше в настоящем документе.

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

В некоторых вариантах воплощения изобретения офтальмическая композиция является жидкой композицией. В некоторых вариантах воплощения изобретения офтальмическая композиция является полутвердой композицией. В некоторых вариантах воплощения изобретения офтальмическая композиция является композицией местного применения. Композиции местного применения включают, но не ограничиваясь этим, жидкие и полутвердые композиции. В некоторых вариантах воплощения изобретения офтальмическая композиция является композицией местного применения. В некоторых вариантах воплощения изобретения композиции местного применения включают водный раствор, водную суспензию, мазь или гель. В некоторых вариантах воплощения изобретения офтальмическая композиция наносится локально на переднюю часть глаза, под верхнее веко, на нижнее веко и в слепой мешок. В некоторых вариантах воплощения изобретения офтальмическая композиция является стерилизованной. Стерилизация может быть осуществлена известными способами, такими как стерилизующая фильтрация раствора, или путем нагревания раствора в ампуле, готовой к применению. Офтальмические композиции настоящего изобретения могут дополнительно включать фармацевтические эксципиенты, пригодные для составления офтальмических композиций. Примерами таких

эксципиентов являются консервирующие средства, буферные агенты, хелатирующие агенты, антиокислители и соли для регулирования осмотического давления.

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

В некоторых вариантах воплощения изобретения офтальмическая композиция может дополнительно включать одно или более из поверхностно-активных веществ, адъювантов, буферов, антиоксидантов, регуляторов тонуса, консервантов (например, ЭДТА, БАХ (бензалкония хлорид), хлорит натрия, перборат натрия, поликватериум-1), загустителей или модификаторов вязкости (например, карбоксиметилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, поливиниловый спирт, полиэтиленгликоль, гликоль 400, пропиленгликоль гидроксиметилцеллюлоза, гидроксипропил-гуар, гиалуроновая кислота и гидроксипропилцеллюлоза) и тому подобного. Добавки в композиции могут включать, но не ограничиваясь этим, хлорид натрия, бикарбонат натрия, сорбиновую кислоту, метилпарабен, пропилпарабен, хлоргексидин, касторовое масло и перборат натрия.

Водные офтальмические композиции (растворы или суспензии) обычно не содержат физиологически или офтальмически вредных

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

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

В некоторых вариантах воплощения изобретения

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

В некоторых вариантах воплощения изобретения офтальмическая композиция является офтальмической вставкой. В некоторых вариантах воплощения изобретения офтальмическая вставка является биологически инертной, мягкой, биоразлагаемой, вязкоэластичной, устойчивой к стерилизации после воздействия терапевтических средств, устойчивой к инфекциям от находящихся в воздухе бактерий, биоразлагаемой, биосовместимой и/или вязкоэластичной. В некоторых вариантах воплощения изобретения вставка включает офтальмически приемлемую матрицу, например, полимерную матрицу. Матрица обычно является полимером, а терапевтическое средство обычно диспергировано в нем или связано с полимерной матрицей. В некоторых вариантах воплощения изобретения терапевтическое средство может медленно высвобождаться из матрицы путем растворения или гидролиза ковалентной связи. В некоторых вариантах воплощения изобретения полимер является биоразлагаемым (растворимым), и скорость его растворения может регулировать скорость высвобождения терапевтического средства, диспергированного в нем. В другой форме полимерная матрица является биоразлагаемым полимером, который разрушается, например, гидролизом, высвобождая таким образом терапевтическое средство, связанное с ним, или диспергированное в нем. В дополнительных вариантах матрица и терапевтическое средство могут быть заключены в дополнительную полимерную оболочку для дополнительного регулирования высвобождения. В некоторых вариантах воплощения изобретения вставка включает биоразлагаемый полимер, такой как поликапролактон (PCL), этилен/винилацетатный сополимер (EVA),

полиалкил цианоакрилат, полиуретан, нейлон или поли(dl-лактид-со-гликолид) (PLGA), или их сополимеры. В некоторых вариантах воплощения изобретения терапевтическое средство диспергировано в материале матрицы или диспергировано в композиции мономеров, используемых с получением материала матрицы перед полимеризацией. В некоторых вариантах воплощения изобретения количество терапевтического средства составляет от около 0,1 до около 50% или от около 2 до около 20%. В дополнительных вариантах воплощения изобретения используется биоразлагаемая или биоразрушаемая полимерная матрица, чтобы отработавшую вставку не нужно было удалять. По мере разрушения или растворения биоразлагаемого или биоразрушаемого полимера высвобождается терапевтическое средство.

В дополнительных вариантах воплощения изобретения офтальмическая вставка содержит полимер, включая, но не ограничиваясь этим, полимеры, описанные в публикации Wagh, et al., "Polymers used in ocular dosage form and drug delivery systems", *Asian J. Pharm.*, страницы 12-17 (январь 2008 года), которая включена в настоящую заявку путем ссылки в полном объеме. В некоторых вариантах воплощения изобретения вставка включает полимер, выбранный из поливинилпирролидона (ПВП), полимера или сополимера акрилата или метакрилата (например, семейство полимеров Eudragit® компании Rohm или Degussa), гидроксиметилцеллюлозы, полиакриловой кислоты, поли(амидоамин) дендримеров, поли(диметилсилоксана), полиэтиленоксида, поли(лактид-со-гликолида), поли(2-гидроксиэтилметакрилата), поливинилового спирта или поли(пропиленфумарата). В некоторых вариантах воплощения изобретения вставка включает Gelfoam® R. В некоторых вариантах воплощения изобретения вставка является полиакриловой кислотой конъюгата цистеина 450 кДа.

В некоторых вариантах воплощения изобретения офтальмическая композиция является офтальмической пленкой. Полимеры, пригодные для таких пленок, включают, но не ограничиваясь этим, полимеры, описанные в публикации Wagh, et al. (*ibid*). В некоторых вариантах воплощения изобретения пленка является мягкой контактной линзой, такой как линзы, сделанные

из сополимеров N,N-диэтилакриламида и метакриловой кислоты, сшитой с диметилакрилатом этиленгликоля.

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

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

В некоторых вариантах воплощения изобретения офтальмическая композиция является водной полимерной суспензией. В некоторых вариантах воплощения изобретения терапевтическое средство или полимерный суспендирующий агент является суспендированным в водной среде. В некоторых вариантах

воплощения изобретения водная полимерная суспензия может быть составлена так, чтобы сохранять такую же или преимущественно такую же вязкость в глазу, которую она имела до введения в глаз. В некоторых вариантах воплощения изобретения они могут быть составлены так, чтобы при контакте со слезной жидкостью увеличивалось гелеобразование.

#### *Меченые соединения и способы анализа*

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

Настоящее изобретение дополнительно включает меченные изотопами соединения настоящего изобретения. «Меченное изотопом» или соединение «с радиоактивной меткой» является соединением настоящего изобретения, где один или более атомов замещены или заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающегося в природе (например, природного). Пригодные радионуклиды, которые могут встраиваться в соединения настоящего изобретения, включают, но не ограничиваются этим,  $^3\text{H}$  (также записывается как T для трития),  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  и  $^{131}\text{I}$ . Радионуклиды, которые встраиваются в быстрорастворимые соединения с радиоактивной меткой, зависят от конкретного применения этого соединения с радиоактивной меткой. Например, для маркировки JAK и конкурирующих анализов *in vitro* обычно более пригодны соединения, содержащие  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{35}\text{S}$ . С получением радиоизображения обычно более пригодны  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$  или  $^{77}\text{Br}$ .

Следует понимать, что «меченое соединение» или соединение

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

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

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

#### *Наборы*

Настоящее изобретение включает также фармацевтические наборы, пригодные, например, для лечения или предотвращения заболеваний или нарушений, связанных с JAK, таких как рак, которые включают одну или более упаковок, содержащих фармацевтическую композицию, включающую терапевтически

эффективное количество соединения настоящего изобретения. Такие наборы могут дополнительно включать, при необходимости, один или более различных компонентов обычных фармацевтических наборов, таких как, например, контейнеры для одного фармацевтически приемлемого носителя или более, дополнительные емкости и тому подобное, что очевидно для специалиста в данной области. Также в состав набора могут входить инструкции, как в виде вкладышей, так и в виде этикеток, указывающие количество компонентов, подлежащих введению, инструкции по введению и/или инструкции по смешиванию компонентов.

Настоящее изобретение будет более подробно описано на конкретных примерах. Следующие примеры служат для целей наглядности, и никоим образом не ограничивают настоящее изобретение. Специалисту в данной области понятны различные некритичные параметры, которые могут быть изменены или модифицированы с получением практически таких же результатов. Установлено, что соединения из Примеров являются ингибиторами JAK в соответствии по меньшей мере с одним анализом, описанным в настоящем документе.

#### ПРИМЕРЫ

Если не указано иное, соединения из представленных ниже примеров, содержащие один хиральный центр или более, были получены в энантиомерно чистой форме или в форме скалемических смесей.

Если не указано иное, то соединения примеров были очищены препаративной ВЭЖХ с использованием кислотных условий (способ А) и были получены в виде солей ТФК, или с использованием щелочных условий (способ В) и были получены в виде свободных оснований.

##### **Способ А:**

Колонка: Waters Sun Fire C18, размер частиц 5 мкм, 30×100 мм;

Подвижная фаза: вода (0,1% ТФК)/ацетонитрил

Скорость потока: 60 мл/мин

Градиент: 5 минут или 12 минут от 5% ацетонитрила/95% воды до 100% ацетонитрила

**Способ В:**

Колонка: Waters X Bridge C18, размер частиц 5 мкм, 30×100 мм;

Подвижная фаза: вода (0,15% NH<sub>4</sub>OH)/ацетонитрил

**Способ С:**

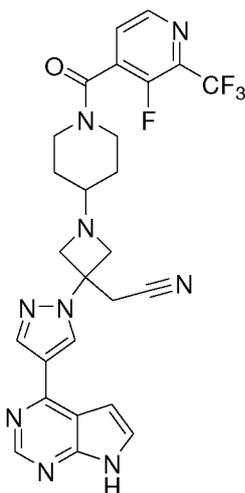
Колонка: колонка C18, OBD 5 мкм

Подвижная фаза: вода + 0,05% NH<sub>4</sub>OH (А), CH<sub>3</sub>CN + 0,05% NH<sub>4</sub>OH (В)

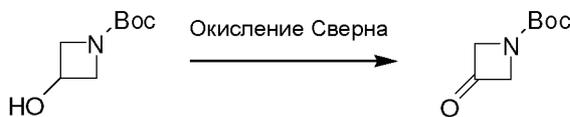
Градиент: от 5% В до 100% В за 15 минут

Скорость потока: 60 мл/мин.

**Пример 1.** {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил



*Стадия А: трет-Бутил 3-Оксоазетидин-1-карбоксилат*



К смеси *трет*-бутил 3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата (10,0 г, 57,7 ммоль), диметилсульфоксида (24,0 мл, 338 ммоль), триэтиламина (40 мл, 300 ммоль) и метиленхлорида (2,0 мл) по частям добавили комплекс триоксида серы и пиридина (40 г, 200 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 3 часов, погасили насыщенным соевым раствором и экстрагировали метиленхлоридом. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении.

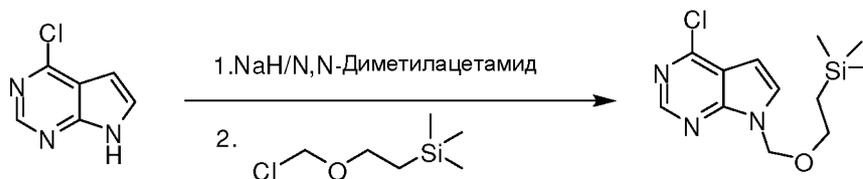
Остаток очистили на силикагелевой колонке (0–6% этилацетата (EtOAc) в гексанах) с получением трет-бутил 3-оксоазетидин-1-карбоксилата (5,1 г, выход 52%).

Стадия В: трет-Бутил 3-(цианометилен)азетидин-1-карбоксилат



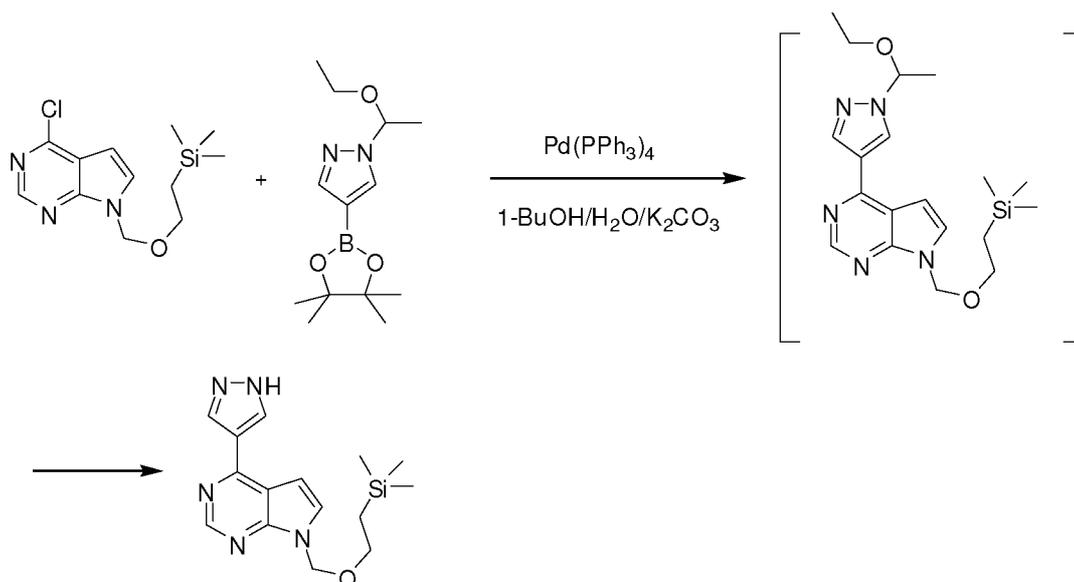
В высушенную в печи 1 л 4-горлую круглодонную колбу, оснащенную магнитной мешалкой, септой, подачей азота, 250 мл капельной воронкой и термопарой, поместили гидрид натрия (5,6 г, 0,14 моль) и тетрагидрофуран (ТГФ) (140 мл) в атмосфере азота. Смесь охладили до 3°C, а затем по каплям загрузили диэтил цианометилфосфонат (22,4 мл, 0,138 моль) шприцом, в течение 20 минут. Раствор превратился в светло-желтую взвесь. Затем реакционную смесь перемешивали в течение 75 минут по мере нагревания до 18,2°C. В высушенной в печи круглодонной колбе приготовили раствор трет-бутил 3-оксоазетидин-1-карбоксилата (20 г, 0,1 моль) в тетрагидрофуране (280 мл), загрузили в капельную воронку через канюлю, затем добавили к реакционной смеси, по каплям за 25 минут. Цвет реакционного раствора стал красным. Реакционную смесь оставили перемешиваться на ночь. Через 24 часа реакционную смесь проверили по ТСХ (70% гексан/EtOAc) и обнаружили завершение реакции. Реакционную смесь разбавили 200 мл 20% солевого раствора и 250 мл EtOAc. Раствор разделили, и водную фазу экстрагировали 250 мл EtOAc. Объединенную органическую фазу сушили над MgSO<sub>4</sub> и отфильтровали, выпарили при пониженном давлении и очистили флэш-хроматографией (от 0% до 20% EtOAc/гексаны, флэш-колонка 150 г) с получением заданного продукта, трет-бутил 3-(цианометилен)азетидин-1-карбоксилата (15 г, выход 66,1%).

Стадия С: 4-Хлор-7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин



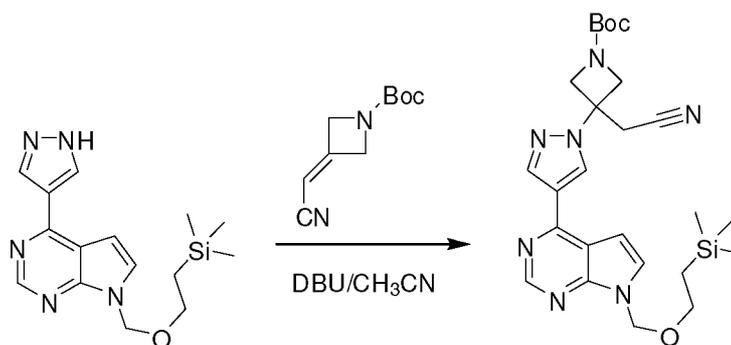
К суспензии гидроксида натрия (36,141 г, 903,62 ммоль) в *N,N*-диметилацетамиде (118 мл) при  $-5^{\circ}\text{C}$  (баня изо льда и соли) медленно добавили темный раствор 4-хлорпирроло[2,3-*d*]пиримидина (119,37 г, 777,30 ммоль) в *N,N*-диметилацетамиде (237 мл). Колбу и капельную воронку промыли *N,N*-диметилацетамидом (30 мл). Сразу выделилось большое количество газа. Смесь стала слегка мутной и окрасилась в оранжевый цвет. Смесь перемешивали при  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 60 минут пока она не стала светло-коричневой и мутной. К смеси медленно добавили [2-(триметилсилил)этоксид]метилхлорид (152,40 г, 914,11 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 1 часа. Реакцию погасили медленным добавлением 12 мл  $\text{H}_2\text{O}$ . Добавили дополнительное количество воды (120 мл), а затем метил трет-бутиловый эфир (МТБЭ) (120 мл). Смесь перемешивали в течение 10 минут. Органический слой отделили. Водный слой экстрагировали еще одной порцией МТБЭ (120 мл). Органические экстракты объединили, промыли насыщенным соевым раствором (120 мл  $\times$  2) и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, 4-хлор-7-{[2-(триметилсилил)этоксид]метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина в виде темного маслянистого вещества. Выход: 85,07 г (97%); ЖХ-МС: 284,1 (M+N)<sup>+</sup>. Его использовали для следующей реакции без очистки.

*Стадия D: 4-(1H-Пиразол-4-ил)-7-{[2-(триметилсилил)этоксид]метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин*



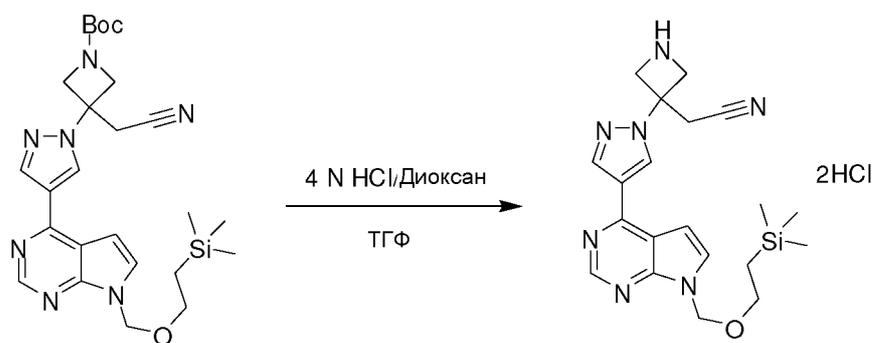
В 1000 мл круглодонную колбу загрузили 4-хлор-7-{{2-(триметилсилил)этоксидиметил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин (10,00 г, 35,23 ммоль), 1-бутанол (25,0 мл), 1-(1-этоксидиметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксоборолан-2-ил)-1Н-пиразол (15,66 г, 52,85 ммоль), воду (25,0 мл) и карбонат калия (12,17 г, 88,08 ммоль). Этот раствор дегазировали 4 раза, каждый раз наполняя азотом. К раствору добавили тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (4,071 г, 3,523 ммоль). Раствор дегазировали 4 раза, каждый раз наполняя азотом. Смесь перемешивали в течение ночи при 100°C. После охлаждения до комнатной температуры смесь отфильтровали через слой целита и промыли целит этилацетатом (42 мл). Фильтрат объединили и отделили органический слой. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединили и концентрировали при пониженном давлении с температурой бани 30-70°C с получением конечного соединения, 4-(1Н-пиразол-4-ил)-7-{{2-(триметилсилил)этоксидиметил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина. Выход: 78%. ЖХ-МС: 316,2 (М+Н)<sup>+</sup>.

*Стадия Е: трет-Бутил 3-(цианометил)-3-[4-(7-{{2-(триметилсилил)этоксидиметил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-карбоксилат*



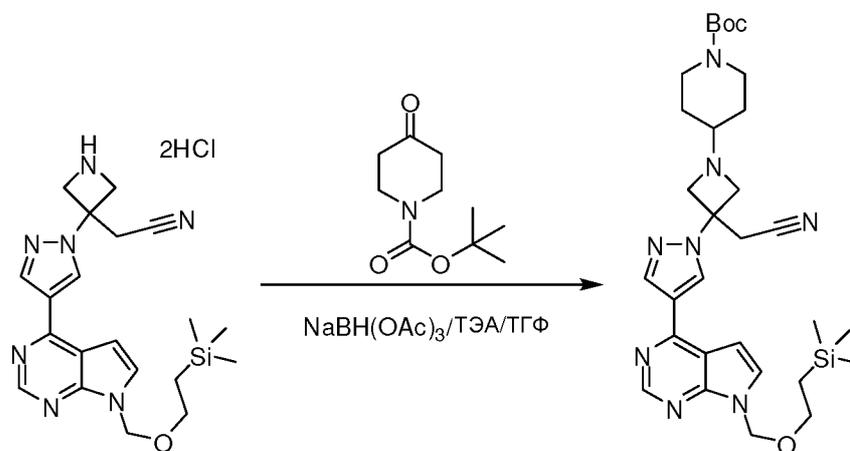
В 2 л круглодонную колбу, оснащенную в верхней части мешалкой, септой и подачей азота, загрузили трет-бутил 3-(цианометил)азетидин-1-карбоксилат (9,17 г, 0,0472 моль), 4-(1H-пиразол-4-ил)-7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин (14,9 г, 0,0472 моль) и ацетонитрил (300 мл). Полученный раствор был гетерогенным. К этому раствору частями шприцом за 3 минуты добавили 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (8,48 мл, 0,0567 моль) при комнатной температуре. Раствор медленно стал гомогенным и желтого цвета. Реакционную смесь оставили перемешиваться при комнатной температуре на 3 часа. Реакция завершилась по данным ВЭЖХ и ЖХ/МС, ее концентрировали на ротационном испарителе для удаления ацетонитрила (~150 мл). Добавили EtOAc (100 мл), а затем 100 мл 20% солевого раствора. Две фазы разделили. Водную фазу экстрагировали 150 мл EtOAc. Объединенные органические фазы сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровали и концентрировали с получением оранжевого маслянистого вещества. В результате очистки флэш-хроматографией (150 граммов диоксида кремния, 60% EtOAc/гексаны, загрузка с CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) получили указанное в заголовке соединение, трет-бутил 3-(цианометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-1-карбоксилат в виде желтого маслянистого вещества (21,1 г, выход 88%). ЖХ-МС: [M+H]<sup>+</sup> = 510,3.

Стадия F: {3-[4-(7-{[2-(Триметилсилил)этокси]метил}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила дигидрохлорид



К раствору трет-бутил 3-(цианометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-карбоксилата (2 г, 3,9 ммоль) в 10 мл ТГФ добавили 10 мл 4 н. HCl в диоксане. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и концентрировали *in vacuo* с получением 1,9 г (99%) указанного в заголовке соединения в виде твердого белого порошка, который использовали для следующей реакции без очистки. ЖХ-МС:  $[M+H]^+ = 410,3$ .

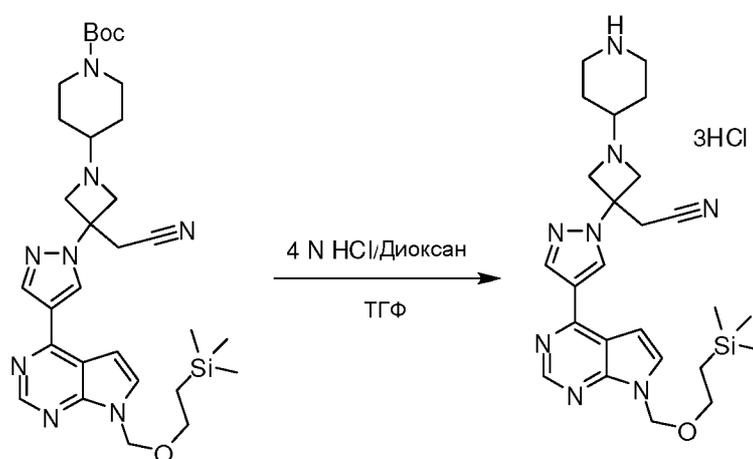
Стадия G: трет-Бутил 4-{3-(цианометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}пиперидин-1-карбоксилат



В раствор {3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила дигидрохлорида (2,6 г, 6,3 ммоль), трет-бутил 4-оксо-1-пиперидинкарбоксилата (1,3 г, 6,3 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавили N,N-диизопропилэтиламин (4,4 мл, 25 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (2,2 г, 10 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После добавления 20 мл насыщенного солевого раствора, этот раствор

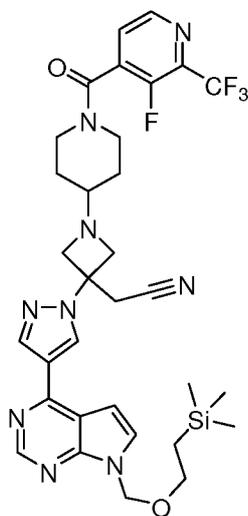
экстрагировали EtOAc. Экстракт сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очистили на комбинированной флэш-колонке, элюируя 30-80% EtOAc в гексанах с получением заданного продукта, *трет*-бутил 4-{3-(цианометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}пиперидин-1-карбоксилата. Выход: 3,2 г (86%); ЖХ-МС: [M+H]<sup>+</sup> = 593,3.

Стадия Н: {1-Пиперидин-4-ил-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила тригидрохлорид



К раствору *трет*-бутил 4-{3-(цианометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}пиперидин-1-карбоксилата (3,2 г, 5,4 ммоль) в 10 мл ТГФ добавили 10 мл 4 н. HCl в диоксане. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Удалив растворители при пониженном давлении, получили 3,25 г (100%) {1-пиперидин-4-ил-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила тригидрохлорида в виде твердого белого порошка, который использовали непосредственно в следующей реакции. ЖХ-МС: [M+H]<sup>+</sup> = 493,3. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,42 (с, 1H), 9,21 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,39 (д, 1H), 5,68 (с, 2H), 4,96 (д, 2H), 4,56 (м, 2H), 4,02-3,63 (м, 2H), 3,55 (с, 2H), 3,53 (т, 2H), 3,49-3,31 (3, 3H), 2,81 (м, 2H), 2,12 (д, 2H), 1,79 (м, 2H), 0,83 (т, 2H), -0,10 (с, 9H).

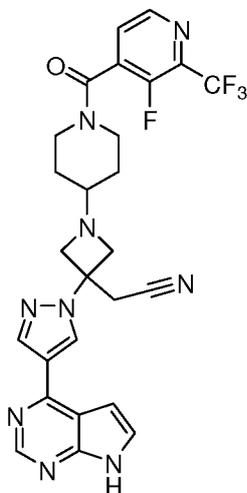
Стадия I: {1-{1-[3-Фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7-{2-(триметилсилил)этоксидиметил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил



Смесь {1-пиперидин-4-ил-3-[4-(7-{2-(триметилсилил)этоксидиметил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила тригидрохлорида (1,22 г, 2,03 ммоль), 3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиновой кислоты (460 мг, 2,2 ммоль), бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфата (1,07 г, 2,42 ммоль) и триэтиламина (2,0 мл, 14 ммоль) в диметилформамиде (DMF) (20,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Данные ЖХ-МС показали, что реакция завершена. К реакционной смеси добавили EtOAc (60 мл) и насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> (60 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 минут, органическую фазу отделили, а водный слой экстрагировали EtOAc три раза. Объединенную органическую фазу промыли насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровали и выпарили при пониженном давлении. В результате очистки флэш-хроматографией получили заданный продукт, {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7-{2-(триметилсилил)этоксидиметил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил. ЖХ-МС: 684,3 (M+N)<sup>+</sup>.

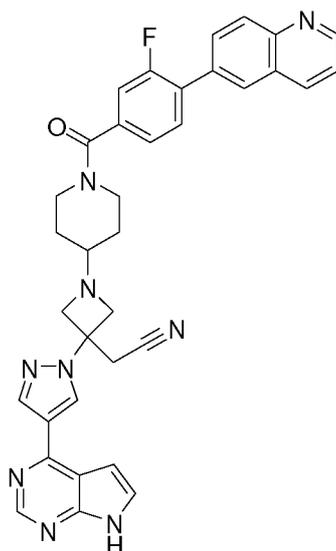
Стадия J: {1-{1-[3-Фтор-2-

(трифторметил) изоникотиноил] пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил

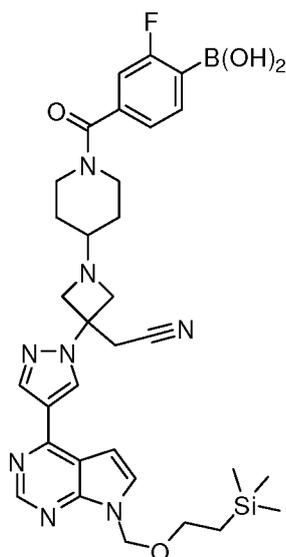


В раствор {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил) изоникотиноил] пиперидин-4-ил}-3-[4-(7-{2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила (56 мг, 0,1 ммоль) в метиленхлориде (1,5 мл) добавили трифторуксусную кислоту (1,5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После удаления растворителей в вакууме, остаток растворили в метанольном растворе, содержащем 20% этилендиамина. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа раствор очищали с использованием ВЭЖХ (способ В) с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС: 554,3 (М+Н)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 9,71 (с, 1Н), 8,82 (с, 1Н), 8,55 (д, J=4,6 Гц, 1Н), 8,39 (с, 1Н), 8,30 (с, 1Н), 7,52 (т, J=4,6 Гц, 1Н), 7,39 (дд, J<sub>1</sub>=3,4 Гц, J<sub>2</sub>=1,5 Гц, 1Н), 6,77 (дд, J<sub>1</sub>=3,6 Гц, J<sub>2</sub>=0,7 Гц, 1Н), 4,18 (м, 1Н), 3,75 (м, 2Н), 3,63 (дд, J<sub>1</sub>=7,8 Гц, J<sub>2</sub>=3,7 Гц, 2Н), 3,45 (м, 2Н), 3,38 (с, 2Н), 3,11 (м, 1Н), 2,57 (м, 1Н), 1,72 (м, 1Н), 1,60 (м, 1Н), 1,48 (м, 1Н), 1,40 (м, 1Н).

**Пример 2.** {1-[1-(3-фтор-4-хиолин-6-илбензоил) пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил



Стадия А: {4-[ (4-{3-(Цианометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}пиперидин-1-ил)карбонил]-2-фторфенил}бороновая кислота



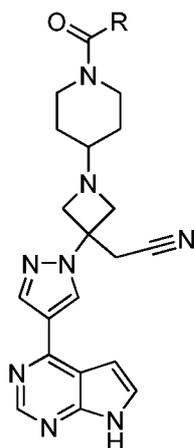
К раствору {1-пиперидин-4-ил-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила тригидрохлорида (1,0 г, 2,0 ммоль), в метиленхлориде (ДХМ) (10 мл) добавили бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат (1,2 г, 2,6 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (1,1 мл, 6,1 ммоль) и 4-(дигидроксборил)-3-фторбензойную кислоту (0,37 г, 2,0 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворители удалили при пониженном давлении, и очистили остаток при помощи ВЭЖХ с получением 0,54 г (41%)

соответствующего продукта, {4-[(4-{3-(цианометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}пиперидин-1-ил)карбонил]-2-фторфенил}бороновой кислоты. ЖХ-МС: 659,3 (М+Н)<sup>+</sup>.

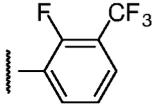
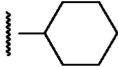
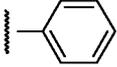
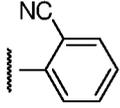
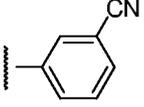
*Стадия В: {1-[1-(3-Фтор-4-хинолин-6-илбензоил)пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил*

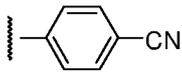
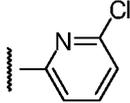
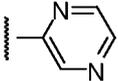
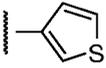
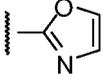
К раствору {4-[(4-{3-(цианометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}пиперидин-1-ил)карбонил]-2-фторфенил}бороновой кислоты (50 мг, 0,08 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавили 6-бромхинолин (15 мг, 0,076 ммоль), триэтиламин (0,021 мл, 0,15 ммоль) и 3 капли 2 н. водного раствора K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Смесь дегазировали и добавили бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (5,4 мг, 0,0076 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 140°С в микроволновой печи в течение 25 минут, затем охладили до комнатной температуры и отфильтровали. Фильтрат очистили при помощи ВЭЖХ с получением белого порошка. Белый порошок растворили в 5 мл ДХМ/ТФК (1:2). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа раствор концентрировали. Остаток растворили в 5 мл 10% этилендиамина в ТГФ. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов раствор концентрировали. Остаток очистили при помощи ВЭЖХ (способ В) с получением указанного в заголовке соединения, {1-[1-(3-фтор-4-хинолин-6-илбензоил)пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила. ЖХ-МС: 612,2 (М+Н)<sup>+</sup>.

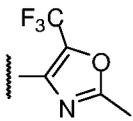
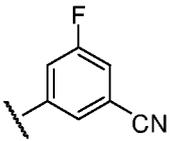
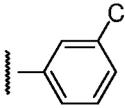
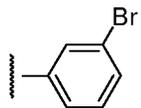
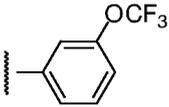
Следующие соединения были получены с помощью способов, аналогичных способу Примера 1 или Примера 2.

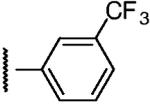
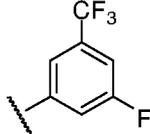
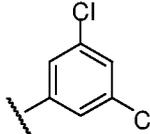
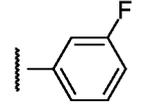
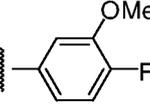


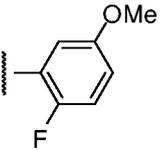
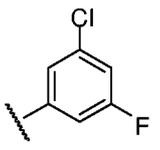
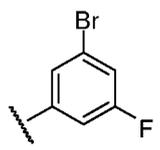
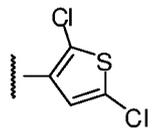
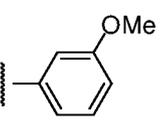
№ Примера	R	Соединение	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup>
3		{1-[1-(3,5-дифторбензоил) пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	503,2
4		{3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил]-1-[1-(3,4,5-трифторбензоил) пиперидин-4-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	521,2
5		{1-[1-(3-фтор-4-метоксибензоил) пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	515,2
6		{1-[1-(3-фтор-4-гидроксibenзоил) пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	501,2

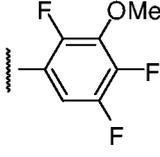
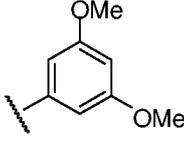
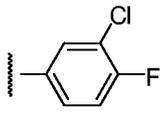
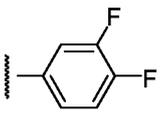
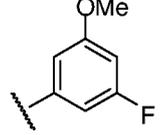
7		{1- {1- [2-фтор-3- (трифторметил) бензоил] - пиперидин-4-ил} -3- [4- (7Н- пирроло [2, 3-d] пиримидин-4- ил) -1Н-пиразол-1- ил] азетидин-3- ил} ацетонитрил	553, 2
8		{1- [1- (циклогексилкарбонил) - пиперидин-4-ил] -3- [4- (7Н- пирроло [2, 3-d] пиримидин-4- ил) -1Н-пиразол-1- ил] азетидин-3- ил} ацетонитрил	473, 2
9		{1- (1-бензоилпиперидин-4- ил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3- d] пиримидин-4-ил) -1Н- пиразол-1-ил] азетидин-3- ил} ацетонитрил	467, 2
10		2- [ (4- {3- (цианометил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3- d] пиримидин-4-ил) -1Н- пиразол-1-ил] азетидин-1- ил} пиперидин-1- ил) карбонил] бензонитрил	492, 2
11		3- [ (4- {3- (цианометил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3- d] пиримидин-4-ил) -1Н- пиразол-1-ил] азетидин-1- ил} пиперидин-1- ил) карбонил] бензонитрил	492, 2

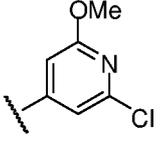
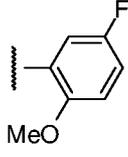
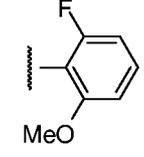
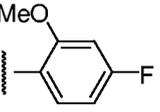
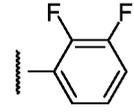
12		4- [ (4- {3- (цианометил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-ил) карбонил] бензонитрил	492,2
13		{1- {1- [ (6-хлорпиридин-2-ил) карбонил] пиперидин-4-ил} -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	502,2
14		{1- [1- (пиразин-2-илкарбонил) пиперидин-4-ил] -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	469,2
15		{3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] -1- [1- (3-тиенилкарбонил) пиперидин-4-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	473,2
16		{1- [1- (1, 3-оксазол-2-илкарбонил) пиперидин-4-ил] -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	458,2

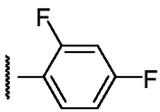
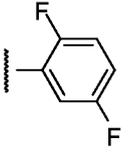
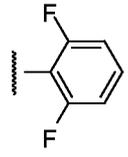
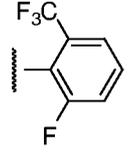
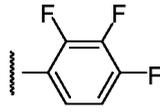
17		{1-(1-{[2-метил-5-(трифторметил)-1,3-оксазол-4-ил] карбонил} пиперидин-4-ил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	540,2
18		3-[4-(3-(3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-ил) карбонил]-5-фторбензонитрил	510,2
19		{1-[1-(3-хлорбензоил) пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	501,1
20		{1-[1-(3-бромбензоил) пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	545,1 547,1
21		(3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-1-{1-[3-(трифторметокси) бензоил]-пиперидин-4-ил} азетидин-3-ил) ацетонитрил	551,2

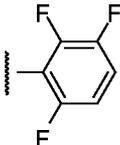
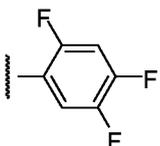
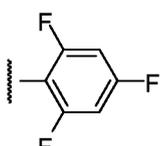
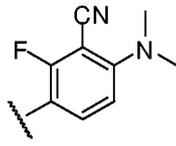
22		(3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] -1-{1-[3-(трифторметил) бензоил] -пиперидин-4-ил} азетидин-3-ил) ацетонитрил	535,2
23		{1-[1-[3-фтор-5-(трифторметил) бензоил] -пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	553,2
24		{1-[1-(3,5-дихлорбензоил) пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	535,1
25		{1-[1-(3-фторбензоил) пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	485,1
26		{1-[1-(4-фтор-3-метоксибензоил) пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	515,2

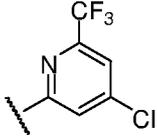
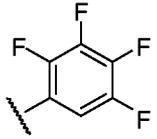
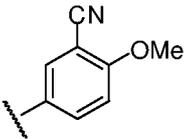
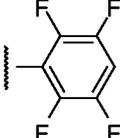
27		{1-[1-(2-фтор-5-метоксибензоил) пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	515,2
28		{1-[1-(3-хлор-5-фторбензоил) пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	519,1
29		{1-[1-(3-бром-5-фторбензоил) пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	563,1 565,1
30		{1-{1-[(2,5-дихлор-3-тиенил) карбонил] пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	541,1
31		{1-[1-(3-метоксибензоил) пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	497,2

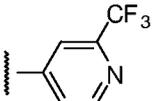
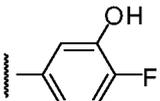
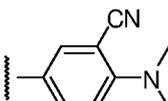
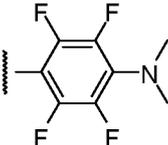
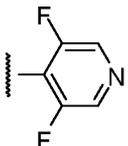
32		<p>{3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] -1-[1-(2,4,5-трифтор-3-метоксибензоил) пиперидин-4-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил</p>	551,2
33		<p>{1-[1-(3,5-диметоксибензоил) пиперидин-4-ил] -3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил</p>	527,2
34		<p>{1-[1-(3-хлор-4-фторбензоил) пиперидин-4-ил] -3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил</p>	519,1
35		<p>{1-[1-(3,4-дифторбензоил) пиперидин-4-ил] -3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил</p>	503,1
36		<p>{1-[1-(3-фтор-5-метоксибензоил) пиперидин-4-ил] -3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил</p>	515,2

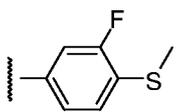
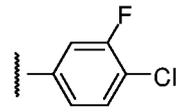
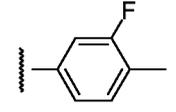
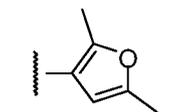
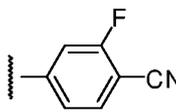
37		{1-[1-(2-хлор-6-метоксиизоникотиноил)-пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил	532,1
38		{1-[1-(5-фтор-2-метоксибензоил) пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил	515,2
39		{1-[1-(2-фтор-6-метоксибензоил) пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил	515,2
40		{1-[1-(4-фтор-2-метоксибензоил) пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил	515,2
41		{1-[1-(2,3-дифторбензоил) пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил	503,2

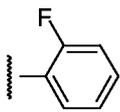
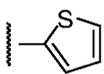
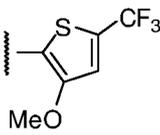
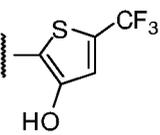
42		<p>{1-[1-(2,4-дифторбензоил) пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил</p>	503,2
43		<p>{1-[1-(2,5-дифторбензоил) пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил</p>	503,2
44		<p>{1-[1-(2,6-дифторбензоил) пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил</p>	503,2
45		<p>{1-{1-[2-фтор-6-(трифторметил) бензоил] - пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил</p>	553,2
46		<p>{3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил]-1-[1-(2,3,4-трифторбензоил) пиперидин-4-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил</p>	521,1

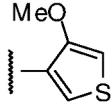
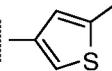
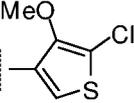
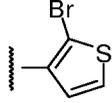
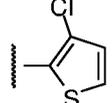
47		{3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] -1-[1-(2,3,6-трифторбензоил) пиперидин-4-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	521,1
48		{3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] -1-[1-(2,4,5-трифторбензоил) пиперидин-4-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	521,1
49		{3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] -1-[1-(2,4,6-трифторбензоил) пиперидин-4-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	521,1
50		{1-[1-(3,5-дибром-4-метоксибензоил) пиперидин-4-ил] -3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	653,0 655,0 657,0
51		3-[ (4-{3-(цианометил) -3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-ил) карбонил] -6-(диметиламино) -2-фторбензонитрил	553,2

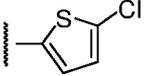
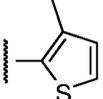
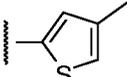
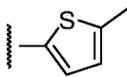
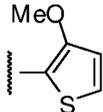
52		{1- {1- [3-фтор-4- (трифторметил) бензоил] - пиперидин-4-ил} -3- [4- (7Н- пирроло [2, 3-d] пиримидин-4- ил) -1Н-пиразол-1- ил] азетидин-3- ил} ацетонитрил	553, 2
53		{1- (1- { [4-хлор-6- (трифторметил) пиридин-2- ил] карбонил} пиперидин-4- ил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3- d] пиримидин-4-ил) -1Н- пиразол-1-ил] азетидин-3- ил} ацетонитрил	570, 1
54		{3- [4- (7Н-пирроло [2, 3- d] пиримидин-4-ил) -1Н- пиразол-1-ил] -1- [1- (2, 3, 4, 5- тетрафторбензоил) пиперидин- 4-ил] азетидин-3- ил} ацетонитрил	539, 1
55		5- [ (4- {3- (цианометил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3- d] пиримидин-4-ил) -1Н- пиразол-1-ил] азетидин-1- ил} пиперидин-1- ил) карбонил] -2- метоксибензонитрил	522, 2
56		{3- [4- (7Н-пирроло [2, 3- d] пиримидин-4-ил) -1Н- пиразол-1-ил] -1- [1- (2, 3, 5, 6- тетрафторбензоил) пиперидин- 4-ил] азетидин-3- ил} ацетонитрил	539, 1

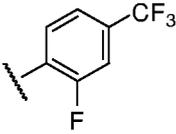
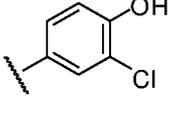
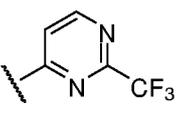
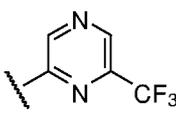
57		(3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] -1-{1-[2-(трифторметил) изоникотиноил] пиперидин-4-ил} азетидин-3-ил) ацетонитрил	536,2
58		{1-[1-(4-фтор-3-гидроксибензоил) пиперидин-4-ил] -3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	501,2
59		5-[4-{3-(цианометил) -3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-ил) карбонил] -2-(диметиламино) бензонитрил	535,2
60		{1-{1-[4-(диметиламино) -2,3,5,6-тетрафторбензоил] пиперидин-4-ил} -3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	582,2
61		{1-[1-(3,5-дифторизоникотиноил) -пиперидин-4-ил] -3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	504,1

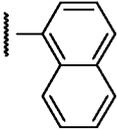
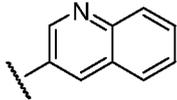
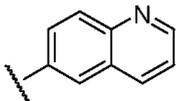
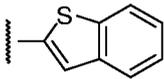
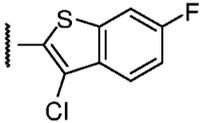
62		{1- {1- [3-фтор-4-(метилтио) бензоил] пиперидин-4-ил} -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	531, 1
63		{1- [1- (4-хлор-3-фторбензоил) пиперидин-4-ил] -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	519, 1
64		{1- [1- (3-фтор-4-метилбензоил) пиперидин-4-ил] -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	499, 2
65		{1- [1- (2, 5-диметил-3-фууроил) пиперидин-4-ил] -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	485, 2
66		4- [ (4- {3- (цианометил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-ил) карбонил] -2-фторбензонитрил	510, 2

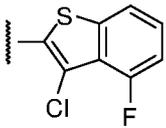
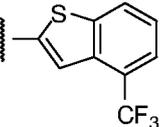
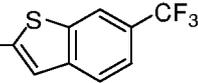
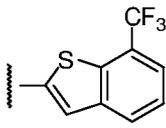
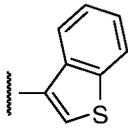
67		{1-[1-(2-фторбензоил) пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	485,1
68		{1-[1-(4-фторбензоил) пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	485,1
69		{1-[1-(2-тиенилкарбонил) пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	473,1
70		{1-{1-[3-метокси-5-(трифторметил)-2-тиенилкарбонил] пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	571,1
71		{1-{1-[3-гидрокси-5-(трифторметил)-2-тиенилкарбонил] пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	557,1

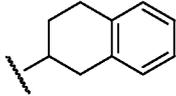
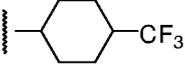
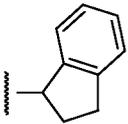
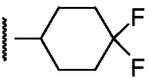
72		{1-{1-[ (4-метокси-3-тиенил) карбонил] пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	503,1
73		{1-{1-[ (5-метил-3-тиенил) карбонил] пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	487,1
74		{1-{1-[ (5-хлор-4-метокси-3-тиенил) карбонил] пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	537,1
75		{1-{1-[ (2-бром-3-тиенил) карбонил] пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	551,0 553,0
76		{1-{1-[ (3-хлор-2-тиенил) карбонил] пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	507,1

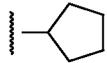
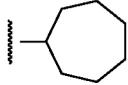
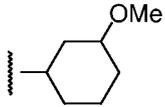
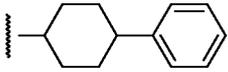
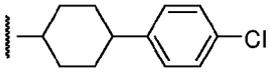
77		{1-{1-[ (5-хлор-2-тиенил) карбонил] пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	507,1
78		{1-{1-[ (3-метил-2-тиенил) карбонил] пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	487,1
79		{1-{1-[ (4-метил-2-тиенил) карбонил] пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	487,1
80		{1-{1-[ (5-метил-2-тиенил) карбонил] пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	487,1
81		{1-{1-[ (3-метокси-2-тиенил) карбонил] пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	503,1

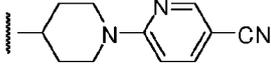
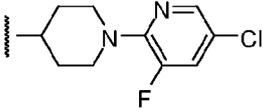
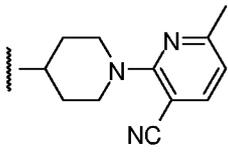
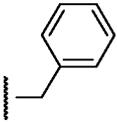
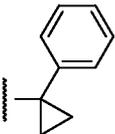
82		{1- {1- [2-фтор-4- (трифторметил) бензоил] - пиперидин-4-ил} -3- [4- (7Н- пирроло [2, 3-d] пиримидин-4- ил) -1Н-пиразол-1- ил] азетидин-3- ил} ацетонитрил	553, 2
83		4- [ (4- {3- (цианометил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3- d] пиримидин-4-ил) -1Н- пиразол-1-ил] азетидин-1- ил} пиперидин-1- ил) карбонил] -3, 5- дифторбензонитрил	528, 2
84		{1- [1- (3-хлор-4- гидроксibenзоил) пиперидин- 4-ил] -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3- d] пиримидин-4-ил) -1Н- пиразол-1-ил] азетидин-3- ил} ацетонитрил	517, 1
85		[3- [4- (7Н-пирроло [2, 3- d] пиримидин-4-ил) -1Н- пиразол-1-ил] -1- (1- { [2- (трифторметил) пиримидин-4- ил] карбонил} пиперидин-4- ил) азетидин-3- ил] ацетонитрил	537, 2
86		[3- [4- (7Н-пирроло [2, 3- d] пиримидин-4-ил) -1Н- пиразол-1-ил] -1- (1- { [6- (трифторметил) пиразин-2- ил] карбонил} пиперидин-4- ил) азетидин-3- ил] ацетонитрил	537, 2

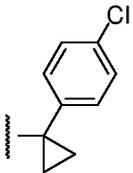
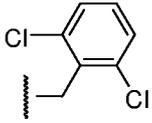
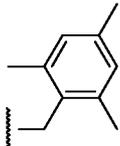
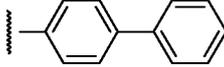
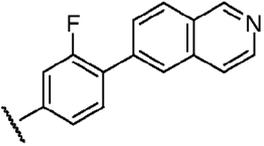
87		{1-[1-(1-нафтоил) пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	517,2
88		{3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] -1-[1-(хинолин-3-илкарбонил) пиперидин-4-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	518,2
89		{3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] -1-[1-(хинолин-6-илкарбонил) пиперидин-4-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	518,2
90		{1-[1-(1-бензотиен-2-илкарбонил) пиперидин-4-ил] -3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	523,2
91		{1-{1-[ (3-хлор-6-фтор-1-бензотиен-2-ил) карбонил] пиперидин-4-ил} -3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	575,1

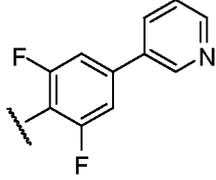
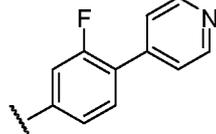
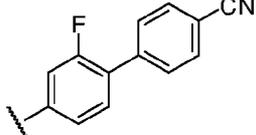
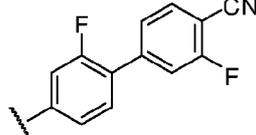
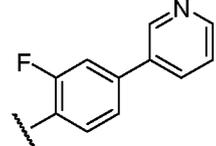
92		<p>{1-[1-[(3-хлор-4-фтор-1-бензотиен-2-ил) карбонил] пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил</p>	575, 1
93		<p>[3-[4-(7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-1-(1-{[4-(трифторметил)-1-бензотиен-2-ил] карбонил} пиперидин-4-ил) азетидин-3-ил] ацетонитрил</p>	591, 1
94		<p>[3-[4-(7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-1-(1-{[6-(трифторметил)-1-бензотиен-2-ил] карбонил} пиперидин-4-ил) азетидин-3-ил] ацетонитрил</p>	591, 1
95		<p>[3-[4-(7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-1-(1-{[7-(трифторметил)-1-бензотиен-2-ил] карбонил} пиперидин-4-ил) азетидин-3-ил] ацетонитрил</p>	591, 1
96		<p>{1-[1-(1-бензотиен-3-илкарбонил) пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил</p>	523, 2

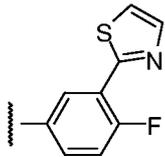
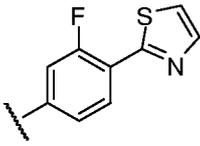
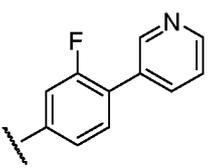
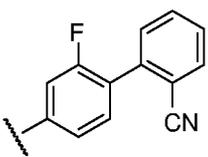
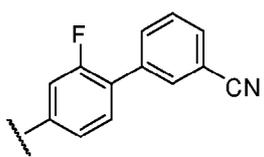
97		<p>{3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пириимидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] -1-[1-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-илкарбонил) пиперидин-4-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил</p>	521,2
98		<p>[3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пириимидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] -1-(1-{[4-(трифторметил) циклогексил] карбонил} пиперидин-4-ил) азетидин-3-ил] ацетонитрил</p>	541,2
99		<p>{1-[1-(2,3-дигидро-1Н-инден-2-илкарбонил) пиперидин-4-ил] -3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пириимидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил</p>	507,2
100		<p>{1-{1-[ (4,4-дифторциклогексил) карбонил] пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пириимидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил</p>	509,2

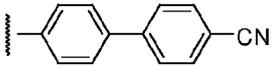
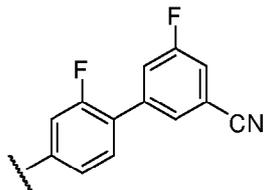
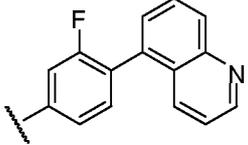
101		{1-[1-(циклопентилкарбонил)-пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил	459,2
102		{1-[1-(циклогептилкарбонил)-пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил	487,2
103		{1-{1-[ (3-метоксициклогексил) карбонил ] пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил	503,2
104		{1-{1-[ (4-фенилциклогексил) карбонил]-пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил	549,2
105		{1-(1-{ [4-(4-хлорфенил) циклогексил]-карбонил} пиперидин-4-ил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил	583,2

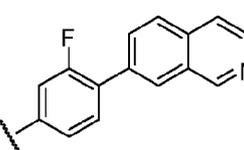
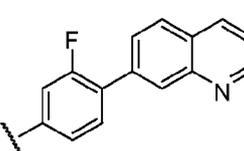
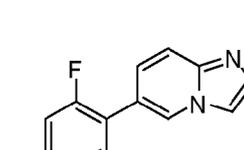
106		6- { 4- [ ( 4- { 3- (цианометил) -3- [ 4- (7Н-пирроло [ 2, 3- d] пиримидин-4-ил) -1Н- пиразол-1-ил] азетидин-1- ил } пиперидин-1- ил) карбонил] пиперидин-1- ил } никотинонитрил	576, 2
107		{ 1- ( 1- { [ 1- ( 5-хлор-3- фторпиридин-2-ил) пиперидин- 4-ил] карбонил } пиперидин-4- ил) - 3- [ 4- ( 7Н-пирроло [ 2, 3- d] пиримидин-4-ил) - 1Н- пиразол-1-ил] азетидин-3- ил } ацетонитрил	603, 2
108		2- { 4- [ ( 4- { 3- (цианометил) -3- [ 4- (7Н-пирроло [ 2, 3- d] пиримидин-4-ил) -1Н- пиразол-1-ил] азетидин-1- ил } пиперидин-1- ил) карбонил] пиперидин-1- ил } - 6-метилникотинонитрил	590, 2
109		{ 1- [ 1- ( фенилацетил) пиперидин-4- ил] - 3- [ 4- ( 7Н-пирроло [ 2, 3- d] пиримидин-4-ил) - 1Н- пиразол-1-ил] азетидин-3- ил } ацетонитрил	481, 2
110		{ 1- { 1- [ ( 1- фенилциклопропил) карбонил] - пиперидин-4-ил } - 3- [ 4- ( 7Н- пирроло [ 2, 3- d] пиримидин-4- ил) - 1Н-пиразол-1- ил] азетидин-3- ил } ацетонитрил	507, 2

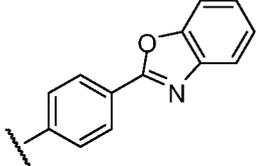
111		{1-(1-([1-(4-хлорфенил)циклопропил]-карбонил)пиперидин-4-ил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил	541,2
112		{1-{1-[(2,6-дихлорфенил)ацетил]-пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил	549,1
113		{1-[1-(мезитилацетил)пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил	523,2
114		{1-[1-(бифенил-4-илкарбонил)пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил	543,2
115		{1-[1-(3-фтор-4-изохинолин-6-илбензоил)пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил	612,2

116		{1-[1-(2,6-дифтор-4-пиридин-3-илбензоил) пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	580,2
117		{1-[1-(3-фтор-4-пиридин-4-илбензоил) пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	562,2
118		4'-[(4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-ил) карбонил]-2'-фторбифенил-4-карбонитрил	586,2
119		4'-[(4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-ил) карбонил]-2',3-дифторбифенил-4-карбонитрил	604,2
120		{1-[1-(2-фтор-4-пиридин-3-илбензоил) пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	562,2

121		{1-{1-[4-фтор-3-(1,3- тиазол-2- ил) бензоил] пиперидин-4-ил}- 3-[4-(7Н-пирроло [2,3- d] пиримидин-4-ил) -1Н- пиразол-1-ил] азетидин-3- ил} ацетонитрил	568,1
122		{1-{1-[3-фтор-4-(1,3- тиазол-2- ил) бензоил] пиперидин-4-ил}- 3-[4-(7Н-пирроло [2,3- d] пиримидин-4-ил) -1Н- пиразол-1-ил] азетидин-3- ил} ацетонитрил	568,1
123		{1-[1-(3-фтор-4-пиридин-3- илбензоил) пиперидин-4-ил]- 3-[4-(7Н-пирроло [2,3- d] пиримидин-4-ил) -1Н- пиразол-1-ил] азетидин-3- ил} ацетонитрил	562,2
124		4'-[(4-{3-(цианометил)-3- [4-(7Н-пирроло [2,3- d] пиримидин-4-ил) -1Н- пиразол-1-ил] азетидин-1- ил} пиперидин-1- ил) карбонил]-2'- фторбифенил-2-карбонитрил	586,2
125		4'-[(4-{3-(цианометил)-3- [4-(7Н-пирроло [2,3- d] пиримидин-4-ил) -1Н- пиразол-1-ил] азетидин-1- ил} пиперидин-1- ил) карбонил]-2'- фторбифенил-3-карбонитрил	586,2

126		4'-[4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}пиперидин-1-ил)карбонил]бифенил-4-карбонитрил	568,2
127		(3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-1-{1-[(2,3',4'-трифторбифенил-4-ил)карбонил]пиперидин-4-ил}азетидин-3-ил)ацетонитрил	597,2
128		4'-[4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}пиперидин-1-ил)карбонил]-2',5-дифторбифенил-3-карбонитрил	604,2
129		{1-[1-(3-фтор-4-хинолин-5-илбензоил)пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил	612,2
130		{1-[1-(3-фтор-4-изохинолин-5-илбензоил)пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил	612,2

131		{1-[1-(3-фтор-4-изохинолин-8-илбензоил) пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	612,2
132		{1-[1-(3-фтор-4-хинолин-8-илбензоил) пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	612,2
133		{1-[1-(3-фтор-4-изохинолин-7-илбензоил) пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	612,2
134		{1-[1-(3-фтор-4-хинолин-7-илбензоил) пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	612,2
135		{1-[1-(3-фтор-4-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илбензоил) пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	601,2

136		{1-{1-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил) бензоил] пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	584,2
137		{1-{1-[4-(1,3-бензоксазол-2-ил)-3-фторбензоил] пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	602,2

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Примера 3: δ 12,26 (ушир.с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,72 (дд, 1H), 7,43 (дд, 1H), 7,26 (д, 2H), 7,17 (дд, 1H), 4,13 (м, 1H), 3,85 (д, 2H), 3,62 (д, 2H), 3,58 (м, 2H), 3,44 (с, 2H), 3,21 (м, 2H), 1,80 (м, 2H), 1,34 (м, 2H).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Примера 9: δ 12,13 (ушир.с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,53-7,30 (м, 5H), 7,07 (с, 1H), 4,13 (м, 1H), 3,75 (д, 2H), 3,55 (д, 2H), 3,45 (м, 2H), 3,33 (с, 2H), 3,10 (м, 2H), 1,71 (м, 2H), 1,25 (м, 2H).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Примера 15: δ 12,26 (ушир.с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,72 (дд, 1H), 7,69 (дд, 1H), 7,28 (дд, 1H), 7,18 (д, 1H), 4,15 (м, 1H), 3,87 (д, 2H), 3,69 (д, 2H), 3,61 (м, 1H), 3,43 (с, 2H), 3,22 (м, 2H), 2,61 (м, 1H), 1,82 (м, 2H), 1,33 (м, 2H).

$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 18: $\delta$ 12,03 (ушир.с, 1H), 9,32 (с, 1H), 9,22 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,12 (д, 1H), 6,99 (д, 2H), 4,10 (м, 1H), 3,65 (д, 2H), 3,60 (д, 2H), 3,35 (с, 2H), 3,34 (м, 2H), 3,20 (м, 1H), 2,59 (м, 1H), 1,86-1,63 (м, 2H), 1,32 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 25: $\delta$ 12,09 (ушир.с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,55 (дд, 1H), 7,42 (дд, 1H), 7,26 (дд, 1H), 7,21 (дд, 1H), 7,15 (дд, 1H), 7,01 (дд, 1H), 4,02 (м, 1H), 3,70 (д, 2H), 3,51 (д, 2H), 3,44 (м, 2H), 3,29 (с, 2H), 3,04 (м, 2H), 1,62 (м, 2H), 1,19 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 30: $\delta$ 12,08 (ушир.с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,54 (д, $J=3,60$ Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,00 (д, $J=3,60$ Гц, 1H), 3,98 (м, 1H), 3,69 (м, 2H), 3,52 (м, 2H), 3,48 (с, 2H), 3,41 (м, 1H), 3,06 (м, 2H), 2,47 (м, 1H), 1,65 (м, 2H), 1,17 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 36 (соль ТФК): $\delta$ 12,28 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,67 (м, 1H), 7,11 (м, 1H), 6,92 (м, 1H), 6,75 (м, 2H), 4,01-4,85 (м, 6H), 3,78 (с, 3H), 3,73 (с, 2H), 3,61 (м, 1H), 3,03 (м, 2H), 2,81 (м, 1H), 2,21 (м, 1H), 1,32 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 37 (соль ТФК): $\delta$ 12,12 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,52 (м, 1H), 6,94 (м, 2H), 6,67 (м, 1H), 4,34-4,82 (м, 6H), 3,72 (с, 3H), 3,57 (с, 2H), 3,39 (м, 1H), 2,91 (т, 1H), 2,65 (т, 1H), 1,90 (м, 1H), 1,74 (м, 1H), 1,17 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 38 (соль ТФК): $\delta$ 12,24 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,52 (м, 1H), 7,03-7,09 (м, 3H), 4,34-4,82 (м, 2H), 3,76 (с, 7H), 3,38 (с, 1H), 3,03 (м, 4H), 2,73 (м, 1H), 2,05 (м, 1H), 1,89 (м, 1H), 1,38 (м, 1H).

$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 39 (соль ТФК): $\delta$ 12,24 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,66 (т, 1H), 7,41 (м, 1H), 7,09 (м, 1H), 6,94 (дд, 1H), 6,87 (т, 1H), 4,36-5,07 (м, 4H), 3,78 (с, 3H), 3,70 (с, 2H), 3,41 (д, 2H), 3,00 (м, 2H), 2,77 (м, 1H), 2,06 (м, 1H), 1,91 (м, 1H), 1,27 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 40 (соль ТФК): $\delta$ 12,24 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,67 (т, 1H), 7,19 (т, 1H), 7,09 (с, 1H), 7,01 (д, 1H), 6,83 (т, 1H), 3,98-4,90 (м, 4H), 3,79 (с, 3H), 3,71 (с, 2H), 3,38 (д, 2H), 2,95 (м, 1H), 2,75 (м, 1H), 2,06 (м, 1H), 2,05 (м, 1H), 1,90 (м, 1H), 1,29 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 59 (соль ТФК): $\delta$ 12,25 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,67 (т, 1H), 7,58 (т, 1H), 7,49 (дд, 1H), 7,10 (д, 1H), 7,02 (дд, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,07 (с, 6H), 2,95 (м, 3H), 2,51 (м, 3H), 1,98 (м, 3H), 1,31 (м, 3H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 60 (соль ТФК): $\delta$ 12,20 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,91 (м, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,08 (м, 1H), 4,9 (м, 2H), 3,68 (с, 3H), 3,46 (с, 6H), 2,92 (с, 6H), 2,00 (м, 2H), 1,22 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 68: $\delta$ 12,11 (ушир.с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,39 (дд, 1H), 7,15 (дд, 2H), 6,98 (дд, 2H), 6,80 (дд, 1H), 3,98 (м, 1H), 3,60 (д, 2H), 3,41 (д, 2H), 3,35 (м, 1H), 3,18 (с, 2H), 3,13 (м, 1H), 3,00 (м, 1H), 2,57 (м, 1H), 1,73-1,55 (м, 2H), 1,22 (м, 2H).

$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 69 (соль ТФК): $\delta$ 12,04 (ушир.с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,67 (дд, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,31 (дд, 1H), 7,05 (д, 1H), 7,00 (с, 1H), 3,92 (д, 2H), 3,69 (д, 2H), 3,52 (д, 2H), 3,27 (с, 2H), 3,18 (м, 2H), 2,53 (м, 1H), 1,67 (м, 2H), 1,18 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 70 (соль ТФК): $\delta$ 12,35 (ушир.с, 1H), 9,06 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,76 (д, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 4,95 (м, 2H), 4,72 (м, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,89 (д, 2H), 3,74 (д, 2H), 3,62 (с, 2H), 2,91 (м, 2H), 2,05 (м, 2H), 1,36 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 72: $\delta$ 12,08 (ушир.с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,54 (т, 1H, $J=3,0$ Гц), 7,47 (д, 1H, $J=3,0$ Гц), 7,00 (м, 1H), 6,60 (д, 1H, $J=3,30$ Гц), 4,00 (м, 1H), 3,69 (м, 5H), 3,49 (м, 4H), 2,95 (м, 3H), 2,45 (м, 1H), 1,64 (м, 2H), 1,11 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 73: $\delta$ 12,15 (ушир.с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,54 (д, 1H, $J=3,60$ Гц), 7,39 (д, 1H, $J=1,80$ Гц), 7,00 (д, 1H, $J=3,90$ Гц), 6,80 (т, 1H, $J=1,2$ Гц), 3,99 (м, 1H), 3,69 (м, 2H), 3,51 (м, 2H), 3,48 (с, 2H), 3,05 (м, 3H), 2,45 (м, 1H), 2,37 (с, 3H), 1,62 (м, 2H), 1,14 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 74: $\delta$ 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,54 (д, 1H, $J=3,60$ Гц), 7,45 (с, 1H), 7,00 (д, 1H, $J=3,90$ Гц), 3,99 (м, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,69 (м, 2H), 3,52 (м, 4H), 3,49 (с, 2H), 3,06 (м, 1H), 2,55 (м, 1H), 1,65 (м, 2H), 1,16 (м, 2H).

$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 75: $\delta$ 8,75 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,60 (д, 1H, $J=5,40$ Гц), 7,54 (д, 1H, $J=3,60$ Гц), 7,00 (д, 1H, $J=3,90$ Гц), 6,95 (д, 1H, $J=5,70$ Гц), 4,03 (м, 1H), 3,68 (д, 2H, $J=8,1$ Гц), 3,51 (м, 2H), 3,48 (с, 2H), 3,06 (м, 3H), 2,46 (м, 1H), 1,62 (м, 2H), 1,16 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 76: $\delta$ 12,07 (с, 1H), 8,75 (д, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,35 (д, 1H), 7,73 (д, 1H), 7,54 (т, 1H), 7,05 (д, 1H), 6,99 (дд, 1H), 3,68 (м, 2H), 3,49 (м, 4H), 3,43 (с, 2H), 3,11 (м, 2H), 2,46 (м, 1H) 1,65 (м, 2H), 1,17 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 77: $\delta$ 12,08 (с, 1H), 8,77 (д, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (д, 1H), 7,54 (дд, 1H), 7,22 (т, 1H), 7,07 (м, 1H), 6,99 (м, 1H), 3,91 (м, 2H), 3,69 (м, 2H), 3,49 (м, 4H), 3,19 (м, 2H), 2,49 (м, 1H), 1,67 (м, 2H), 1,19 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 78: $\delta$ 12,07 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,63 (д, 1H), 8,35 (д, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,49 (д, 1H), 7,01 (м, 1H), 6,87 (м, 1H), 3,69 (м, 3H), 3,51 (м, 4H), 3,27 (с, 2H), 3,07 (м, 2H), 2,10 (с, 3H), 1,62 (м, 2H), 1,12 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 79: $\delta$ 12,07 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,63 (д, 1H), 8,35 (д, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,49 (д, 1H), 7,01 (м, 1H), 6,87 (м, 1H), 3,92 (м, 2H), 3,69 (м, 2H), 3,45 (м, 3H), 3,27 (с, 2H), 3,10 (м, 2H), 2,15 (д, 3H), 1,65 (м, 2H), 1,16 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 80: $\delta$ 12,08 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (д, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,11 (д, 1H), 7,01 (м, 1H), 6,73 (м, 1H), 3,92 (м, 2H), 3,69 (м, 2H), 3,51 (м, 3H), 3,27 (с, 2H), 3,10 (м, 2H), 2,19 (с, 3H), 1,65 (м, 2H), 1,16 (м, 2H).

$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 81: $\delta$ 12,07 (ушир.с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,00 (д, 1H), 6,95 (д, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,72 (м, 1H), 3,68 (д, 2H), 3,51 (д, 2H), 3,50 (м, 2H), 3,27 (с, 2H), 3,04 (м, 2H), 1,65 (м, 2H), 1,14 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 82: $\delta$ 11,89 (ушир.с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,65 (с, 2H), 7,61 (д, 1H), 7,06 (д, 1H), 4,10 (м, 1H), 3,75 (д, 2H), 3,58 (д, 2H), 3,37 (м, 1H), 3,33 (с, 2H), 3,22 (м, 1H), 3,03 (м, 1H), 2,55 (м, 1H), 1,70 (м, 2H), 1,22 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 83: $\delta$ 12,01 (ушир.с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,89 (дд, 2H), 7,53 (д, 1H), 6,99 (д, 1H), 4,03 (м, 1H), 3,70 (дд, 2H), 3,51 (дд, 2H), 3,50 (м, 1H), 3,35 (м, 1H), 3,25 (с, 2H), 3,22 (м, 1H), 3,02 (м, 1H), 1,62 (м, 2H), 1,15 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 85: $\delta$ 12,09 (ушир.с, 1H), 9,10 (д, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,03 (д, 1H), 4,02 (м, 1H), 3,75 (д, 2H), 3,54 (д, 2H), 3,45 (м, 1H), 3,31 (с, 2H), 3,25 (м, 1H), 3,10 (м, 1H), 2,53 (м, 1H), 1,80-1,61 (м, 2H), 1,23 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 86: $\delta$ 12,01 (ушир.с, 1H), 9,23 (с, 1H), 9,12 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (д, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,00 (д, 1H), 4,03 (м, 1H), 3,70 (д, 2H), 3,51 (д, 2H), 3,45 (м, 1H), 3,28 (с, 2H), 3,23 (м, 1H), 3,11 (м, 1H), 2,56 (м, 1H), 1,80-1,55 (м, 2H), 1,22 (м, 2H).

$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 90 (соль ТФК): $\delta$ 12,33 (ушир.с, 1H), 9,06 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,02 (дд, 1H), 7,92 (дд, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,69 (дд, 1H), 7,47 (дд, 1H), 7,45 (дд, 1H), 7,12 (д, 1H), 4,95 (м, 1H), 4,82 (м, 1H), 4,41 (м, 1H), 3,75 (с, 4H), 3,65 (м, 1H), 3,31 (с, 2H), 3,05 (м, 1H), 2,08 (м, 2H), 1,39 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 91: $\delta$ 12,13 (ушир.с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,08 (дд, 1H), 7,85 (дд, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,46 (м, 1H), 7,06 (дд, 1H), 4,07 (м, 1H), 3,74 (д, 2H), 3,57 (д, 2H), 3,50 (м, 1H), 3,33 (с, 2H), 3,22 (м, 2H), 2,55 (м, 1H), 1,74 (м, 2H), 1,27 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 92: $\delta$ 12,12 (ушир.с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,94 (д, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,55 (м, 1H), 7,34 (дд, 1H), 7,06 (д, 1H), 4,08 (м, 1H), 3,74 (д, 2H), 3,58 (д, 2H), 3,52 (м, 1H), 3,33 (с, 2H), 3,24 (м, 2H), 2,56 (м, 1H), 1,78 (м, 1H), 1,62 (м, 1H), 1,28 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 93: $\delta$ 12,13 (ушир.с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,40 (д, 1H), 7,84 (д, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,62 (дд, 2H), 7,06 (д, 1H), 3,95 (м, 1H), 3,76 (д, 2H), 3,58 (д, 2H), 3,54 (м, 1H), 3,33 (с, 2H), 3,31 (м, 2H), 2,57 (м, 1H), 1,74 (м, 2H), 1,29 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 94: $\delta$ 12,13 (ушир.с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,74 (дд, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,06 (д, 1H), 4,00 (м, 1H), 3,76 (д, 2H), 3,59 (д, 2H), 3,56 (м, 1H), 3,33 (с, 2H), 3,31 (м, 2H), 2,58 (м, 1H), 1,76 (м, 2H), 1,30 (м, 2H).

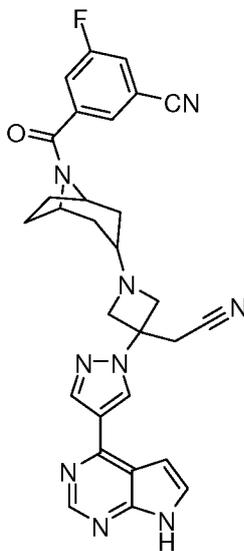
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Примера 95: δ 12,12 (ушир.с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,65 (дд, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,06 (д, 1H), 4,04 (м, 1H), 3,77 (д, 2H), 3,59 (д, 2H), 3,56 (м, 1H), 3,33 (с, 2H), 3,31 (м, 2H), 2,58 (м, 1H), 1,77 (м, 2H), 1,31 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Примера 96: δ 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,99 (м, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,66 (м, 1H), 7,54 (д, J=3,60 Гц, 1H), 7,37 (м, 2H), 7,00 (д, J=3,90 Гц, 1H), 4,12 (м, 1H), 3,69 (м, 2H), 3,52 (м, 2H), 3,48 (с, 2H), 3,08 (м, 3H), 2,48 (м, 1H), 1,69 (м, 2H), 1,16 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) Примера 100: δ 10,14 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,41 (дд, J <sub>1</sub> =3,5 Гц, J <sub>2</sub> =2,4 Гц, 1H), 6,78 (дд, J <sub>1</sub> =2,4 Гц, J <sub>2</sub> =1,8 Гц, 1H), 4,16 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,78 (м, 1H), 3,75 (д, J=7,9 Гц, 2H), 3,37 (с, 2H), 3,16 (т, J=11,5 Гц, 1H), 3,02 (т, J=10,8 Гц, 1H), 2,54 (м, 1H), 2,47 (м, 1H), 2,18 (м, 2H), 1,74 (9м, 2H), 1,71-1,60 (м, 6H), 1,31 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Примера 129 (соль ТФК): δ 12,50 (с, 1H), 9,12 (с, 1H), 9,04 (дд, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,18 (м, 2H), 7,95 (дд, 1H), 7,75 (дд, 1H), 7,68 (дд, 1H), 7,64 (дд, 1H), 7,60 (дд, 1H), 7,41 (дд, 1H), 7,40 (дд, 1H), 7,18 (дд, 1H), 5,00 (д, 2H), 4,76 (м, 2H), 4,59 (м, 1H), 3,85 (м, 2H), 3,69 (м, 2H), 3,17 (м, 1H), 2,85 (м, 1H), 2,10 (м, 2H), 1,43 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Примера 130 (соль ТФК): δ 12,50 (с, 1H), 9,72 (с, 1H), 9,12 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,59 (м, 2H), 8,45 (д, 1H), 8,00 (м, 2H), 7,75 (м, 2H), 7,61 (т, 1H), 7,48 (дд, 1H), 7,46 (дд, 1H), 7,18 (д, 1H), 5,00 (д, 2H), 4,75 (м, 2H), 4,59 (м, 1H), 3,83 (м, 2H), 3,69 (м, 2H), 3,16 (м, 1H), 2,85 (м, 1H), 2,12 (м, 1H), 2,02 (м, 1H), 1,43 (м, 2H).

$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 131 (соль ТФК): $\delta$ 12,35 (с, 1H), 9,12 (с, 1H), 9,07 (с, 1H), 8,77 (д, 1H), 8,62 (м, 2H), 8,57 (с, 1H), 8,19 (м, 1H), 8,15 (м, 1H), 8,01 (м, 1H), 7,76 (м, 1H), 7,71 (м, 1H), 7,65 (т, 1H), 7,47 (дд, 1H), 7,13 (с, 1H), 4,96 (д, 2H), 4,75 (м, 2H), 4,59 (м, 1H), 3,85 (м, 2H), 3,67 (м, 2H), 3,16 (м, 1H), 2,85 (м, 1H), 2,22 (м, 1H), 2,00 (м, 1H), 1,42 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 132 (соль ТФК): $\delta$ 12,40 (с, 1H), 9,12 (с, 1H), 9,08 (с, 1H), 8,87 (дд, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,46 (дд, 1H), 8,01 (дд, 1H), 7,78 (дд, 1H), 7,72 (м, 2H), 7,58 (м, 2H), 7,73 (м, 2H), 7,13 (м, 1H), 4,96 (д, 2H), 4,75 (м, 2H), 4,59 (м, 1H), 3,85 (м, 2H), 3,67 (м, 2H), 3,16 (м, 1H), 2,85 (м, 1H), 2,05 (м, 2H), 1,40 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 133 (соль ТФК): $\delta$ 12,33 (с, 1H), 9,62 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,64 (д, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,23 (д, 1H), 8,15 (д, 2H), 7,79 (т, 1H), 7,68 (т, 1H), 7,45 (дд, 1H), 7,38 (дд, 1H), 7,11 (дд, 1H), 4,94 (д, 2H), 4,69 (м, 2H), 4,55 (м, 1H), 3,75 (м, 2H), 3,63 (м, 2H), 3,14 (м, 1H), 2,83 (м, 1H), 2,20 (м, 1H), 1,96 (м, 1H), 1,39 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 134 (соль ТФК): $\delta$ 12,42 (с, 1H), 9,09 (с, 1H), 9,04 (дд, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,58 (м, 2H), 8,26 (с, 1H), 8,18 (д, 1H), 7,88 (д, 1H), 7,81 (т, 1H), 7,73 (дд, 1H), 7,68 (дд, 1H), 7,45 (дд, 1H), 7,38 (дд, 1H), 7,15 (дд, 1H), 4,98 (д, 2H), 4,73 (м, 2H), 4,56 (м, 1H), 3,78 (м, 2H), 3,67 (м, 2H), 3,24 (м, 1H), 2,68 (м, 1H), 2,20 (м, 1H), 1,98 (м, 1H), 1,40 (м, 2H).

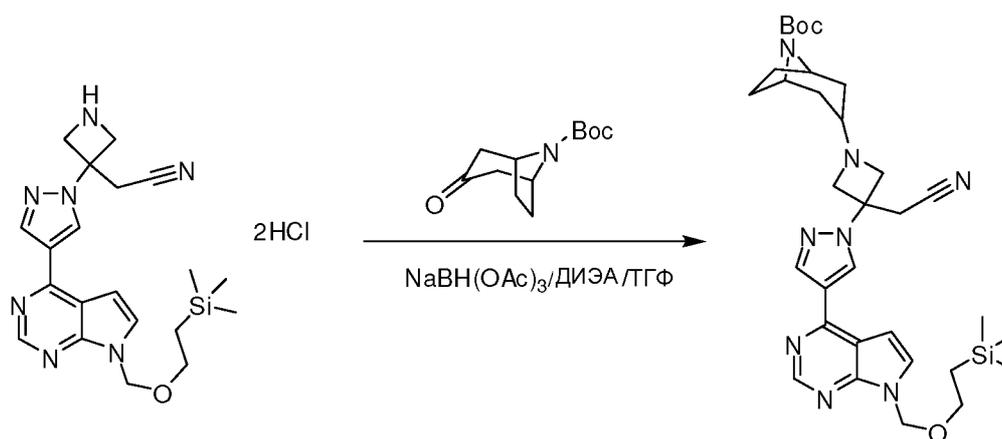
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Примера 136 (соль ТФК): δ 12,31 (ушир.с, 1H), 9,06 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,27 (д, 2H), 7,78 (м, 2H), 7,69 (дд, 1H), 7,53 (д, 2H), 7,46 (дд, 2H), 7,11 (дд, 1H), 4,94 (м, 2H), 4,73 (м, 2H), 4,56 (м, 1H), 3,74 (с, 2H), 3,67 (м, 2H), 3,13 (м, 1H), 2,84 (м, 1H), 2,09 (м, 1H), 1,96 (м, 1H), 1,37 (м, 2H).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Примера 137 (соль ТФК): δ 12,32 (ушир.с, 1H), 9,07 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,30 (дд, 1H), 7,87 (дд, 2H), 7,70 (дд, 1H), 7,55 (дд, 2H), 7,45 (дд, 2H), 7,12 (дд, 1H), 4,94 (м, 2H), 4,73 (м, 2H), 4,54 (м, 1H), 3,74 (с, 2H), 3,67 (м, 2H), 3,13 (м, 1H), 2,84 (м, 1H), 2,10 (м, 1H), 1,96 (м, 1H), 1,37 (м, 2H).

**Пример 138. 3-[(3-{3-(Цианометил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-ил)карбонил]-5-фторбензонитрил**

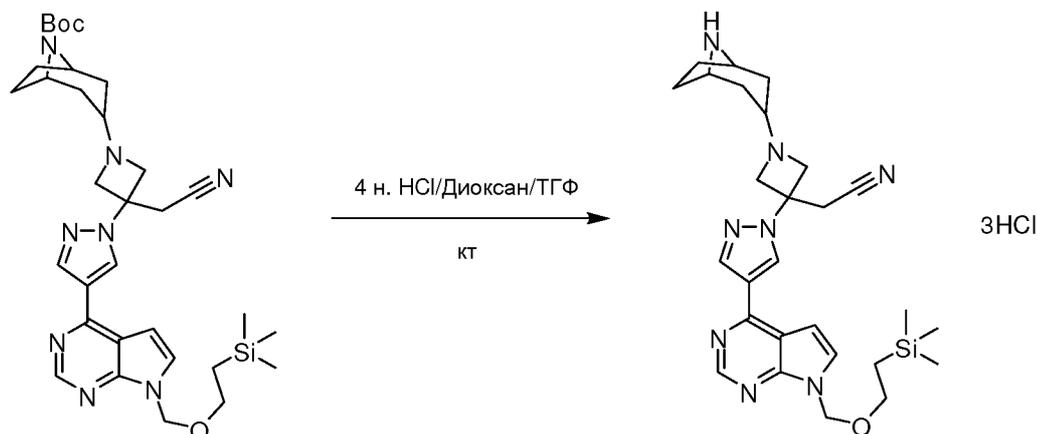


*Стадия А: трет-Бутил 3-{3-(цианометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этоксидиметил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат*



К раствору 3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила дигидрохлорида (2,6 г, 6,3 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавили *трет*-бутил 3-оксо-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (1,3 г, 6,3 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (4,4 мл, 25 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (2,2 г, 10 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и погасили добавлением 20 мл насыщенного солевого раствора. Раствор экстрагировали EtOAc. Экстракт сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После удаления растворителя остаток очистили на комбинированной флэш-колонке, элюируя 30-80% EtOAc в гексанах с получением заданного продукта, *трет*-бутил 3-{3-(цианометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата. ЖХ-МС: 619,3 (M+N)<sup>+</sup>.

*Стадия В:* {1-(8-Азабицикло[3.2.1]окт-3-ил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила тригидрохлорид

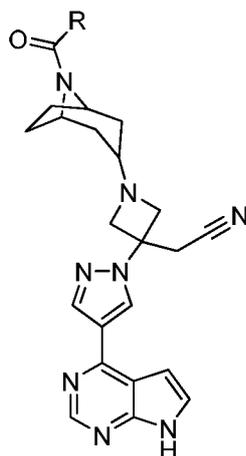


К раствору трет-бутил 3-{3-(цианометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этоксидиметил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (123 мг, 0,2 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавили 4 н. раствор HCl в диоксане (3 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов раствор концентрировали. Полученный остаток использовали для следующей реакции. ЖХ-МС: 519,3 (M+H)<sup>+</sup>.

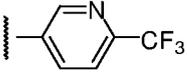
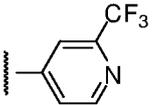
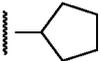
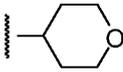
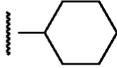
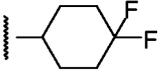
Стадия С: 3-[(3-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-ил)карбонил]-5-фторбензонитрил

Смесь {1-(8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этоксидиметил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила (100,0 мг, 0,193 ммоль), 3-циано-5-фторбензойной кислоты (31,8 мг, 0,193 ммоль), бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфата (93,8 мг, 0,212 ммоль) и триэтиламина (0,108 мл, 0,771 ммоль) в ДМФ (3,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. В результате очистки ВЭЖХ получили продукт связывания в виде белого порошка. Найденное ЖХМС: 666,3 (M+1)<sup>+</sup>. Белый порошок растворили в трифторуксусной кислоте (2 мл) и метиленхлориде (2 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворители выпарили до сухости. Остаток обрабатывали метанолом (3 мл) и этилендиамином (0,3 мл, 4 ммоль) в течение 1 часа при комнатной температуре. В результате очистки с использованием ВЭЖХ по способу А получили указанное в заголовке соединение, 3-[(3-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-ил)карбонил]-5-фторбензонитрил в виде соли ТФК. Найденное ЖХМС: 536,3 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,93 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,72 (м, 3H), 7,18 (с, 1H), 4,53 (м, 2H), 3,80 (м, 1H), 3,57 (м, 6H), 1,55-2,08 (м, 8H).

Следующие соединения были получены с помощью способов, аналогичных способу Примера 138.

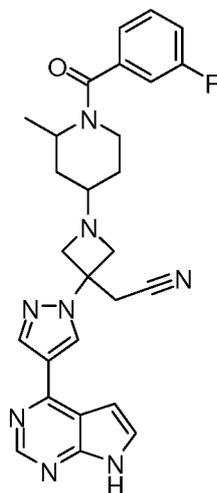


№ Примера	R	Соединение	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup>
139		{1-[8-(3,4-дифторбензоил)-8-азабicyclo[3.2.1]окт-3-ил]-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил	529,2
140		4-[(3-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-8-азабicyclo[3.2.1]окт-8-ил)carbonyl]-2-фторбензонитрил	536,2
141		{1-[8-(4-хлор-3-фторбензоил)-8-азабicyclo[3.2.1]окт-3-ил]-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил	545,1
142		{1-{8-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]-8-азабicyclo[3.2.1]окт-3-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил	580,2

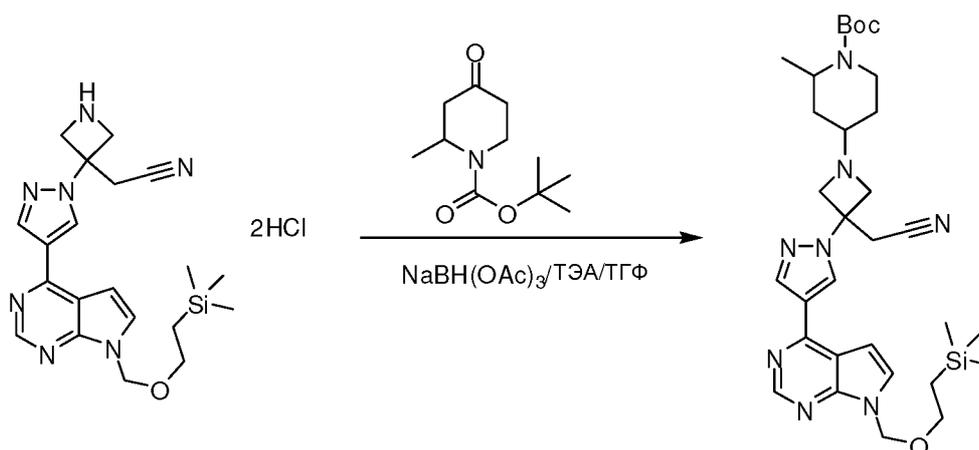
143		[3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил]-1-(8-{[6-(трифторметил) пиридин-3-ил] карбонил}-8-азабицикло [3.2.1] окт-3-ил) азетидин-3-ил] ацетонитрил	562,2
144		(3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил]-1-{8-[2-(трифторметил) изоникотиноил]-8-азабицикло [3.2.1] окт-3-ил} азетидин-3-ил) ацетонитрил	562,2
145		{1-[8-(циклопентилкарбонил)-8-азабицикло [3.2.1] окт-3-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	485,2
146		{3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил]-1-[8-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илкарбонил)-8-азабицикло [3.2.1] окт-3-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	501,2
147		{1-[8-(циклогексилкарбонил)-8-азабицикло [3.2.1] окт-3-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	499,2
148		{1-{8-[(4,4-дифторциклогексил) карбонил]-8-азабицикло [3.2.1] окт-3-ил}-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	535,2

<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Примера 139 (соль ТФК): δ 8,93 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,54 (м, 3H), 7,34 (с, 1H), 7,17 (с, 1H), 4,50-5,00 (м, 2H), 3,88 (м, 1H), 3,57 (м, 6H), 1,55-2,08 (м, 8H).
<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Примера 143: δ 12,18 (ушир.с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,91 (д, 1H), 7,55 (д, 1H), 6,99 (д, 1H), 4,50 (с, 1H), 3,78 (с, 1H), 3,43 (с, 2H), 3,23 (с, 4H), 2,62 (м, 1H), 2,05 (м, 2H), 1,91-1,59 (м, 4H), 1,50 (м, 1H).
<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Примера 144: δ 12,11 (ушир.с, 1H), 8,81 (дд, 1H), 8,73 9 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,22 (дд, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,99 (д, 1H), 4,49 (м, 1H), 3,70 (м, 1H), 3,50 (д, 4H), 3,28 (с, 2H), 2,64 (м, 1H), 2,05 (м, 2H), 1,90-1,60 (м, 4H), 1,49 (м, 2H).

**Примеры 149 и 150. Диастереомеры {1-[1-(3-фторбензоил)-2-метилпиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила**

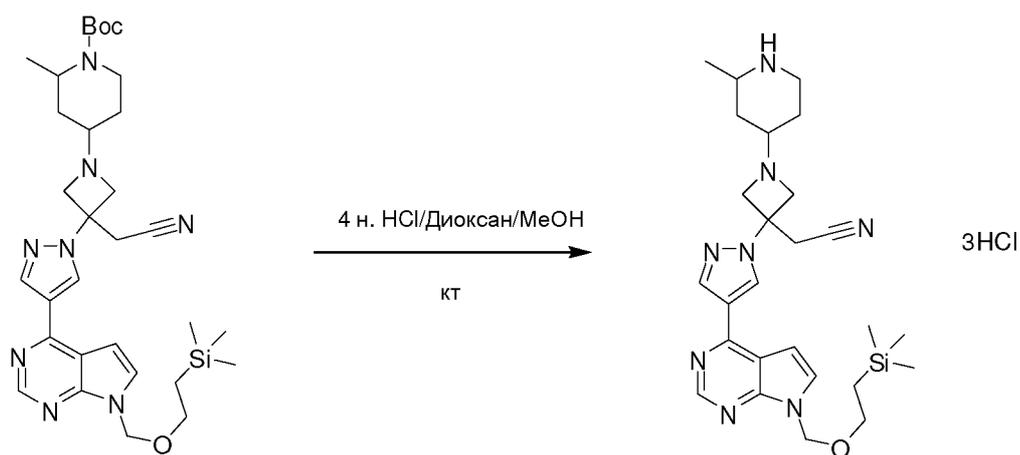


*Стадия А: трет-Бутил 4-{3-(цианометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-2-метилпиперидин-1-карбоксилат*



К раствору {3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил дигидрохлорида (2,6 г, 6,3 ммоль) и *трет*-бутил 2-метил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (1,3 г, 6,3 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавили *N,N*-диизопропилэтиламин (4,4 мл, 25 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (2,2 г, 10 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После добавления 20 мл насыщенного солевого раствора, этот раствор экстрагировали EtOAc. Экстракт сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и отфильтровали. После удаления растворителя остаток очистили на комбинированной флэш-колонке, элюируя 30-80% EtOAc в гексанах с получением 2,6 г (81%) заданного продукта, *трет*-бутил 4-{3-(цианометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-2-метилпиперидин-1-карбоксилата. ЖХ-МС: 607,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия В: {1-(2-Метилпиперидин-4-ил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил



К раствору трет-бутил 4- {3- (цианометил) -3- [4- (7- { [2- (триметилсилил) этокси] метил} -7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} -2-метилпиперидин-1-карбоксилата (0,5 г) в метаноле (2 мл) добавили 10 мл 4,0 н. раствора хлороводорода в 1,4-диоксане (40 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. Растворители удалили при пониженном давлении с получением 0,5 г (99%) {1- (2-метилпиперидин-4-ил) -3- [4- (7- { [2- (триметилсилил) этокси] метил} -7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС: 507,1 (M+H)<sup>+</sup>.

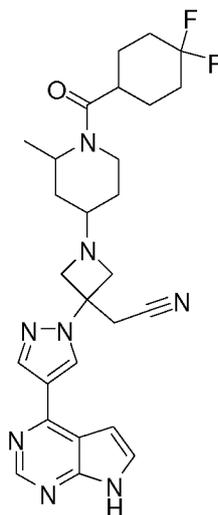
*Стадия С:* {1- [1- (3-Фторбензоил) -2-метилпиперидин-4-ил] -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил

К раствору {1- (2-метилпиперидин-4-ил) -3- [4- (7- { [2- (триметилсилил) этокси] метил} -7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила (40 мг, 0,08 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавили 3-фторбензойную кислоту (12,51 мг, 0,0893 ммоль), бензотриазол-1-илокситрис (диметиламино) фосфония гексафторфосфат (53,86 мг, 0,122 ммоль) и триэтиламин (0,0396 мл, 0,284 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и очистили препаративной ЖХ-МС с получением 20 мг {1- [1- (3-фторбензоил) -2-метилпиперидин-4-ил] -3- [4- (7- { [2- (триметилсилил) этокси] метил} -7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрила в виде белого порошка. Найденное ЖХ/МС: 629,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Полученный выше белый порошок (20 мг, 0,03 ммоль)

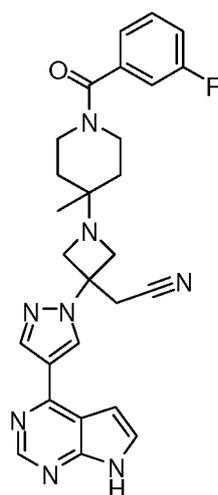
растворили в 2 мл трифторуксусной кислоты и 2 мл метиленхлорида. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. Растворители удалили при пониженном давлении. Остаток растворили в метаноле (2 мл) и этилендиамина (0,03 мл, 0,4 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. В результате очистки ВЭЖХ (способ В) получили 4,5 мг диастереомера 1 (Пример 149) и 4,5 мг диастереомера 2 (Пример 150) в виде твердого белого вещества. Оба диастереомера были смесью 2 энантиомеров. Найденное ЖХ/МС: 499,3 (M+N)<sup>+</sup> для обоих диастереомеров.

**Пример 151.** {1-[1-[(4,4-дифторциклогексил)карбонил]-2-метилпиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил

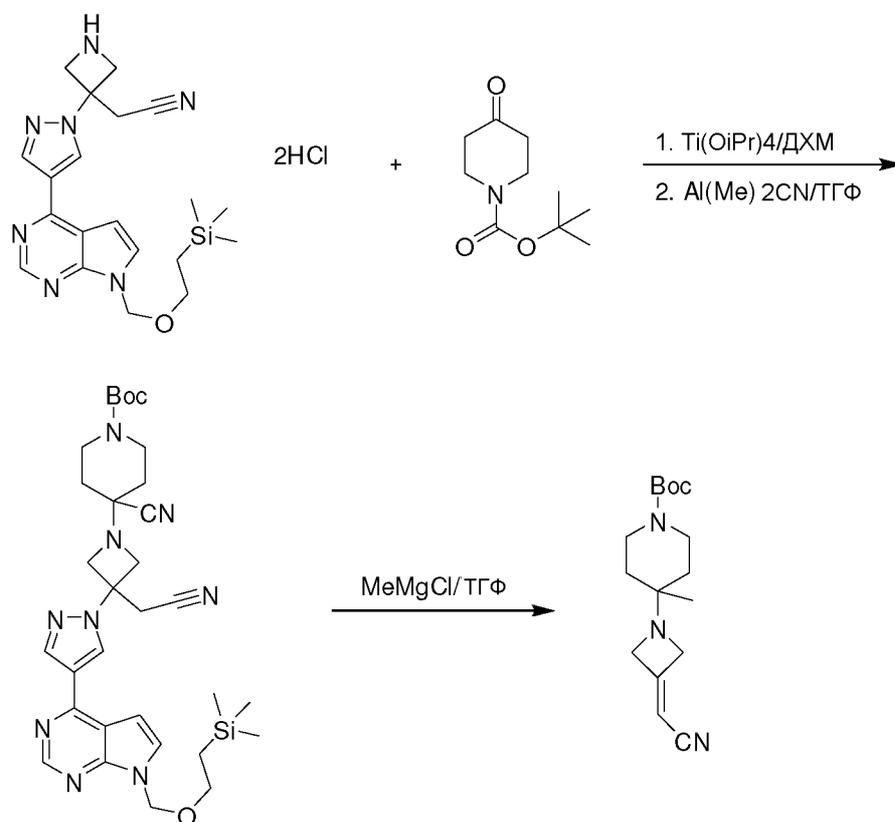


Указанное в заголовке соединение получили в виде смеси 4 изомеров по способу, аналогичному способу Примеров 149 и 150. ЖХ-МС: 523,2 (M+N)<sup>+</sup>.

**Пример 152.** {1-[1-(3-Фторбензоил)-4-метилпиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил



Стадия А: трет-Бутил 4-[3-(цианометил)азетидин-1-ил]-4-метилпиперидин-1-карбоксилат



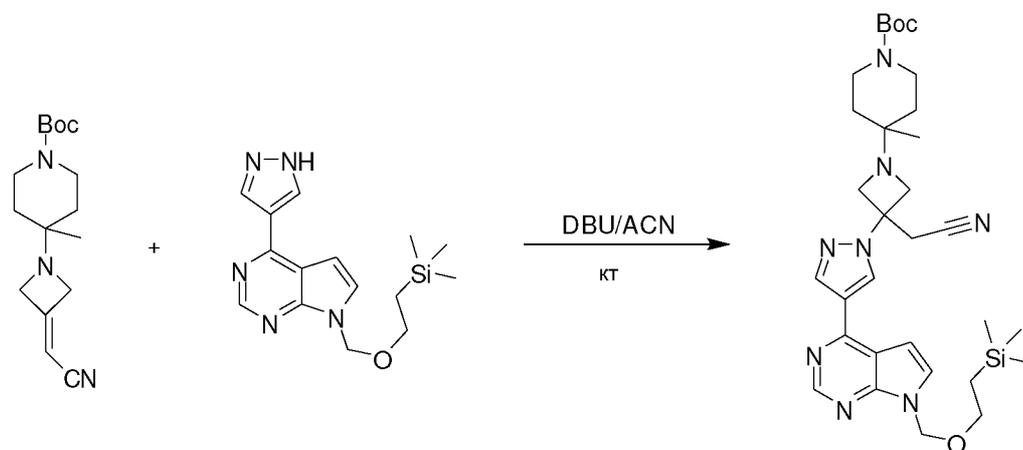
В круглодонную колбу загрузили {3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пирозол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила тригидрохлорид (1,0 г, 2,4 ммоль), трет-бутил 4-оксо-1-пиперидинкарбоксилат (0,49 г, 2,4 ммоль), тетраизопропоксид титана (0,72 мл, 2,4 ммоль), триэтиламин (1,0 мл, 7,3 ммоль) и 10 мл дихлорметана. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем выпарили до сухости на ротационном

испарителе и получили маслянистый остаток, который использовали напрямую на следующей стадии.

Полученный выше остаток растворили в 25 мл ТГФ. К полученному раствору добавили 1,0 М раствор цианида диэтилалюминия в толуоле (8,4 мл, 8,4 ммоль). Смесь перемешивали при 30°C в течение 5 часов. Реакцию погасили 1 мл воды и 20 мл EtOAc, перемешивали в течение 30 минут и отфильтровали через целит. Целит промыли 20 мл EtOAc. Фильтрат сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали до сухости с получением 1,3 г заданного продукта в виде бесцветного маслянистого вещества. Найденное МС: 618 (М+Н)<sup>+</sup>.

Бесцветное маслянистое вещество растворили в ТГФ (20 мл) и добавили 3 М раствор метилмагния бромида в ТГФ (0,45 мл, 1,3 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию погасили добавлением 15 мл воды и 25 мл EtOAc. После перемешивания в течение 30 минут, раствор отфильтровали через слой целита. Органический слой отделили, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпарили при пониженном давлении. В результате очистки ВЭЖХ получили заданный продукт, *трет*-бутил 4-[3-(цианометил) азетидин-1-ил]-4-метилпиперидин-1-карбоксилат. ЖХ-МС: 292,1 (М+Н)<sup>+</sup>.

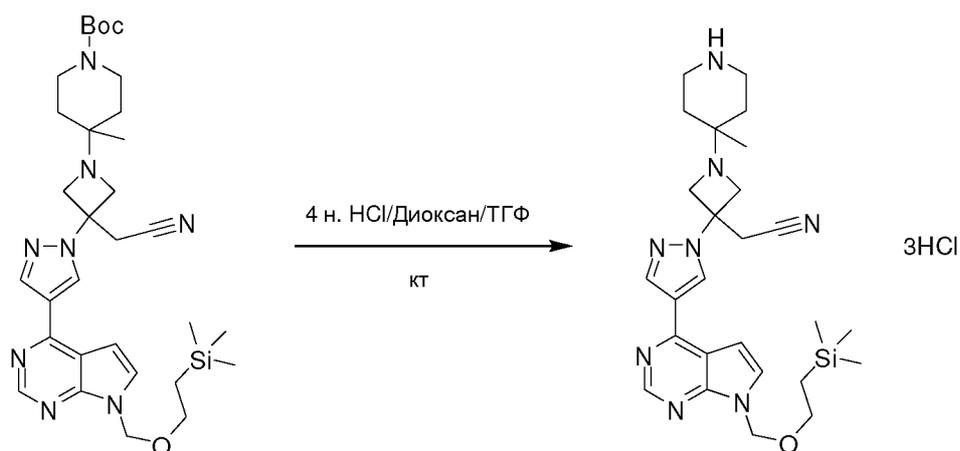
*Стадия В: трет-Бутил 4-{3-(цианометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксилат*



В 2 л круглодонную колбу, оснащенную верхней мешалкой, септой и подачей азота, загрузили *трет*-бутил 4-[3-

(цианометил) азетидин-1-ил]-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (9,17 г, 0,0472 моль), 4-(1Н-пиразол-4-ил)-7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (14,9 г, 0,0472 моль) и ацетонитрил (300 мл). Полученный раствор был гетерогенным. К этому раствору частями шприцом за 3 минуты добавили 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (8,48 мл, 0,0567 моль) при комнатной температуре. Раствор медленно стал гомогенным и желтого цвета. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Раствор концентрировали на ротационном испарителе для удаления ~150 мл ацетонитрила. После добавления 100 мл EtOAc и 100 мл 20% солевого раствора, отделили органическую фазу. Водный слой экстрагировали 150 мл EtOAc. Объединенную органическую фазу сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровали и концентрировали с получением оранжевого маслянистого вещества. В результате очистки флэш-хроматографией (150 граммов диоксида кремния, 60% EtOAc/гексаны, загрузка с CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) получили указанное в заголовке соединение в виде белого пенистого вещества. ЖХ-МС: 607,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия С: {1-(4-Метилпиперидин-4-ил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил



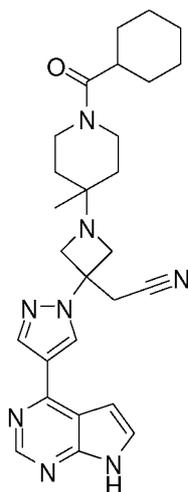
К раствору трет-бутил 4-{3-(цианометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (30 мг, 0,05 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавили 4 н. раствор HCl в

диоксане (2 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакционную смесь выпарили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (31 мг, 99%), которое использовали для следующей реакции. Найденное ЖХ-МС: 507,2 (M+N)<sup>+</sup>.

*Стадия D: {1-[1-(3-Фторбензоил)-4-метилпиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил*

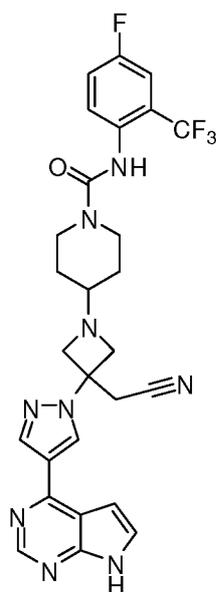
К раствору {1-(4-метилпиперидин-4-ил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила (40 мг, 0,08 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавили бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат (45 мг, 0,10 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (0,041 мл, 0,24 ммоль) и 3-фторбензойную кислоту (11 мг, 0,079 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. В результате очистки ВЭЖХ получили заданное промежуточное соединение в виде белого порошка, которое затем обрабатывали ТФК (1 мл) и ДХМ (1 мл) в течение 1 часа при комнатной температуре. После удаления растворителей остаток обрабатывали этилендиамином (1 мл) в метаноле (5 мл) в течение 2 часов. В результате очистки ВЭЖХ по способу А получили конечный продукт, {1-[1-(3-фторбензоил)-4-метилпиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил в виде соли ТФК. Найденное ЖХ-МС: 499,3 (M+N)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 12,36 (с, 1H), 8,81-9,11 (м, 2H), 8,77 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,71 (т, 1H), 7,31 (м, 1H), 7,25 (дд, 2H), 7,17 (с, 1H), 4,5-4,85 (м, 4H), 3,82 (м, 2H), 3,56 (с, 4H), 3,21 (м, 1H), 2,60 (м, 1H), 1,55-1,75 (м, 2H), 1,37 (с, 3H).

**Пример 153. {1-[1-(Циклогексилкарбонил)-4-метилпиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил**



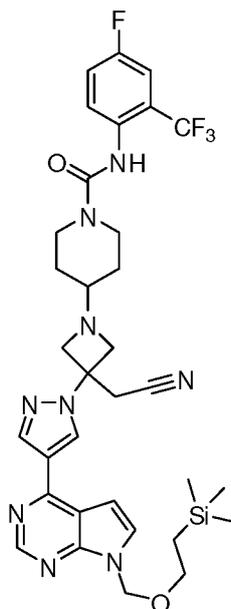
Указанное в заголовке соединение получили способом, аналогичным способу примера 152, в виде соли ТФК с использованием ВЭЖХ способом А для очистки. ЖХ-МС: 487,2 (М+Н)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 12,28 (с, 1Н), 8,81-9,11 (м, 1Н), 8,74 (с, 1Н), 8,55 (с, 1Н), 7,68 (т, 1Н), 7,11 (м, 1Н), 4,40-4,85 (м, 4Н), 3,80-3,95 (м, 1Н), 3,56 (с, 2Н), 3,15 (м, 1Н), 2,60 (м, 1Н), 1,63 (м, 10Н), 1,43 (с, 3Н), 1,12-1,28 (м, 6Н).

**Пример 154.** 4-{3-(Цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-N-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]пиперидин-1-карбоксамид



Стадия А: 4-{3-(Цианометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-N-[4-фтор-2-

(трифторметил) фенил] пиперидин-1-карбоксамид



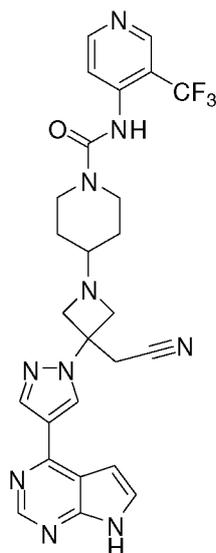
К раствору {1-пиперидин-4-ил-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этоксид]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила тригидрохлорида (500 мг, 1 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) добавили триэтиламин (0,29 г, 2,8 ммоль) и 4-фтор-1-изоцианато-2-(трифторметил)бензол (190 мг, 0,95 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удалили при пониженном давлении. В результате комбинированной флэш-очистки с использованием 30-100% EtOAc/гексаны получили 4-{3-(цианометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этоксид]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-N-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]пиперидин-1-карбоксамид в виде порошка. ЖХ-МС: 698,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия В: 4-{3-(Цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-N-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]пиперидин-1-карбоксамид

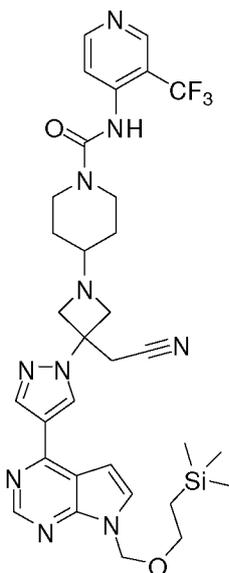
4-{3-(Цианометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этоксид]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-N-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]пиперидин-1-карбоксамид (210 мг, 0,3 ммоль) растворили в 50 М растворе трифторуксусной кислоты в метиленхлориде (20 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение одного часа растворители удалили при

пониженном давлении. Остаток растворили в метаноле (20 мл) и этилендиамина (1,0 г, 17 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение одного часа смесь очистили при помощи ВЭЖХ (способ В) с получением 4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-N-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]пиперидин-1-карбоксамида в виде белого порошка. ЖХ-МС: 568,1 (M+N) <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 12,10 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,55 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,50 (м, 1H), 7,43 (м, 1H), 7,34 (м, 1H), 7,01 (д, J=3,6 Гц, 1H), 3,79 (м, 2H), 3,67 (д, J=8 Гц, 2H), 3,51 (м, 4H), 2,92 (м, 2H), 2,38 (м, 1H), 1,62 (м, 2H), 1,09 (м, 2H).

**Пример 155.** 4-{3-(Цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-N-[3-(трифторметил)пиридин-4-ил]пиперидин-1-карбоксамид



**Стадия А:** 4-{3-(Цианометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-N-[3-(трифторметил)пиридин-4-ил]пиперидин-1-карбоксамид



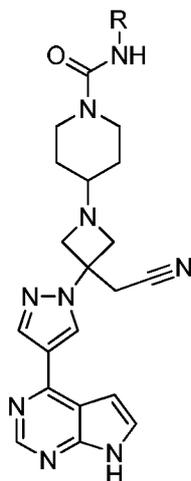
В 20 мл пробирку загрузили 4-(трифторметил)пиридин-3-амин (15,6 мг, 0,0963 ммоль), ТГФ (2 мл), 20 М раствор фосгена в толуоле (0,50 мг, 1 ммоль) и триэтиламин (0,017 мл, 0,12 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа и концентрировали. В пробирку добавили {1-пиперидин-4-ил-3-[3-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиррол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила тригидрохлорид (40 мг, 0,08 ммоль), ТГФ (2 мл) и триэтиламин (0,025 г, 0,24 ммоль). Смесь перемешивали в течение двух часов и очистили при помощи ВЭЖХ с получением 4-{3-(цианометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-N-[3-(трифторметил)пиридин-4-ил]пиперидин-1-карбоксамида в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС: 681,3 (M+H)<sup>+</sup>.

*Стадия В:* 4-{3-(Цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-N-[3-(трифторметил)пиридин-4-ил]пиперидин-1-карбоксамид

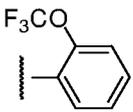
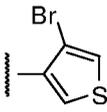
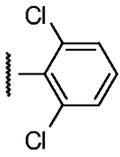
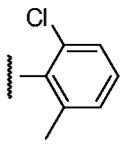
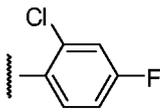
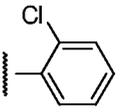
В 20 мл пробирку загрузили 4-{3-(цианометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-N-[3-(трифторметил)пиридин-4-ил]пиперидин-1-карбоксамид (56 мг, 0,1 ммоль), трифторуксусную кислоту (1,5 мл, 19 ммоль) и метиленхлорид (1,5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и концентрировали в вакууме. Остаток растворили в 3 мл

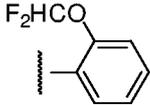
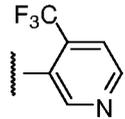
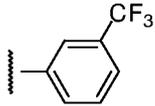
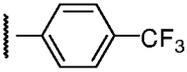
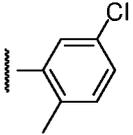
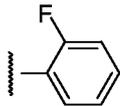
метанольного раствора, содержащего 20% этилендиамина. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа, ВЭЖХ очистки (способ В) получили указанное в заголовке соединение, 4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-N-[3-(трифторметил)пиридин-4-ил]пиперидин-1-карбоксамид. ЖХ-МС: 551,2 (M+H)<sup>+</sup>.

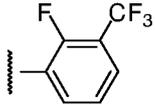
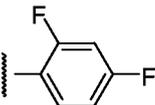
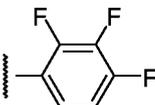
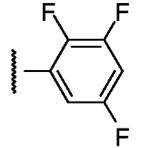
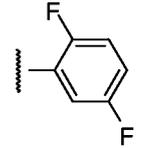
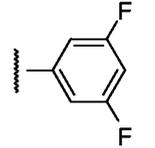
Следующие соединения были получены с помощью способов, аналогичных способу Примера 154 или Примера 155.

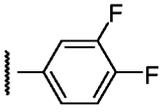
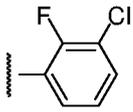
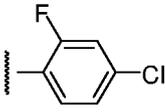
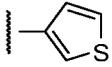
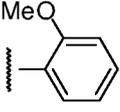
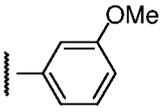


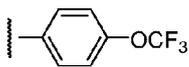
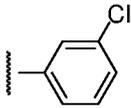
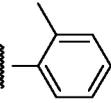
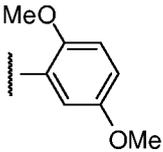
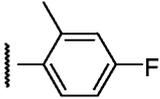
№ Примера	R	Соединение	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup>
156		4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-N-(2,6-дифторфенил)пиперидин-1-карбоксамид	518,2
157		4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-N-[2-(трифторметил)фенил]пиперидин-1-карбоксамид	550,2

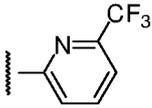
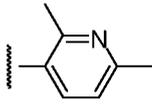
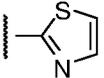
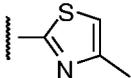
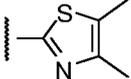
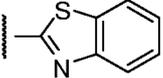
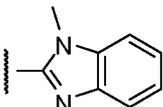
158		4- { 3- (цианометил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) - 1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил } - N- [2- (трифторметокси) фенил] пиперидин-1-карбоксамид	566, 2
159		N- (4-бром-3-тиенил) -4- { 3- (цианометил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) - 1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил } пиперидин-1-карбоксамид	566, 1 568, 1
160		4- { 3- (цианометил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) - 1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил } - N- (2, 6-дихлорфенил) пиперидин-1-карбоксамид	550, 1
161		N- (2-хлор-6-метилфенил) -4- { 3- (цианометил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) - 1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил } пиперидин-1-карбоксамид	530, 1
162		N- (2-хлор-4-фторфенил) -4- { 3- (цианометил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) - 1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил } пиперидин-1-карбоксамид	534, 1
163		N- (2-хлорфенил) -4- { 3- (цианометил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) - 1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил } пиперидин-1-карбоксамид	516, 2

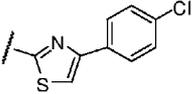
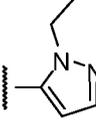
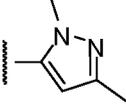
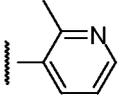
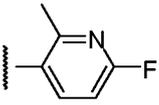
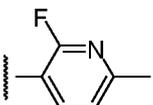
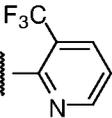
164		4- { 3- (цианометил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) - 1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} - N- [2- (дифторметокси) фенил] пиперидин-1-карбоксамид	548, 2
165		4- { 3- (цианометил) -3- [3- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) - 1Н-пиррол-1-ил] азетидин-1-ил} - N- [4- (трифторметил) пиридин-3-ил] пиперидин-1-карбоксамид	551, 2
166		4- { 3- (цианометил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) - 1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} - N- [3- (трифторметил) фенил] пиперидин-1-карбоксамид	550, 2
167		4- { 3- (цианометил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) - 1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} - N- [4- (трифторметил) фенил] пиперидин-1-карбоксамид	550, 2
168		N- (5-хлор-2-метилфенил) -4- { 3- (цианометил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) - 1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-карбоксамид	530, 2
169		4- { 3- (цианометил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) - 1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} - N- (2-фторфенил) пиперидин-1-карбоксамид	500, 2

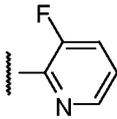
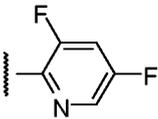
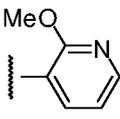
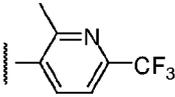
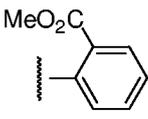
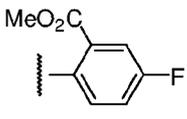
170		4- { 3- (цианометил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) - 1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} - N- [2-фтор-3- (трифторметил) фенил] пиперидин-1-карбоксамид	568, 2
171		4- { 3- (цианометил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) - 1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} - N- (2, 4-дифторфенил) пиперидин-1-карбоксамид	518, 2
172		4- { 3- (цианометил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) - 1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} - N- (2, 3, 4-трифторфенил) пиперидин-1-карбоксамид	536, 2
173		4- { 3- (цианометил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) - 1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} - N- (2, 3, 5-трифторфенил) пиперидин-1-карбоксамид	536, 2
174		4- { 3- (цианометил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) - 1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} - N- (2, 5-дифторфенил) пиперидин-1-карбоксамид	518, 2
175		4- { 3- (цианометил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) - 1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} - N- (3, 5-дифторфенил) пиперидин-1-карбоксамид	518, 2

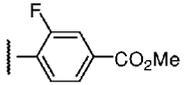
176		4- { 3- (цианометил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) - 1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил } - N- (3, 4-дифторфенил) пиперидин-1-карбоксамид	518, 2
177		N- (3-хлор-2-фторфенил) -4- {3- (цианометил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) - 1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил } пиперидин-1-карбоксамид	534, 1
178		N- (4-хлор-2-фторфенил) -4- {3- (цианометил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) - 1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил } пиперидин-1-карбоксамид	534, 1
179		4- { 3- (цианометил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) - 1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил } - N-3-тиенилпиперидин-1-карбоксамид	488, 1
180		4- { 3- (цианометил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) - 1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил } - N- (2-метоксифенил) пиперидин-1-карбоксамид	512, 2
181		4- { 3- (цианометил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) - 1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил } - N- (3-метоксифенил) пиперидин-1-карбоксамид	512, 2

182		4- { 3- (цианометил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) - 1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} - N- [4- (трифторметокси) фенил] пиперидин-1-карбоксамид	566, 2
183		N- (3-хлорфенил) -4- { 3- (цианометил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) - 1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-карбоксамид	516, 1
184		N- (4-хлорфенил) -4- { 3- (цианометил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) - 1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-карбоксамид	516, 1
185		4- { 3- (цианометил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) - 1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} - N- (2-метилфенил) пиперидин-1-карбоксамид	496, 2
186		4- { 3- (цианометил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) - 1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} - N- (2, 5-диметоксифенил) пиперидин-1-карбоксамид	542, 2
187		4- { 3- (цианометил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) - 1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} - N- (4-фтор-2-метилфенил) пиперидин-1-карбоксамид	514, 2

188		4- { 3- (цианометил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) - 1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} - N- [6- (трифторметил) пиридин-2-ил] пиперидин-1-карбоксамид	551, 2
189		4- { 3- (цианометил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) - 1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} - N- (2, 6-диметилпиридин-3-ил) пиперидин-1-карбоксамид	511, 2
190		4- { 3- (цианометил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) - 1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} - N-1, 3-тиазол-2-илпиперидин-1-карбоксамид	489, 1
191		4- { 3- (цианометил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) - 1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} - N- (4-метил-1, 3-тиазол-2-ил) пиперидин-1-карбоксамид	503, 1
192		4- { 3- (цианометил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) - 1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} - N- (4, 5-диметил-1, 3-тиазол-2-ил) пиперидин-1-карбоксамид	517, 2
193		N-1, 3-бензотиазол-2-ил-4- { 3- (цианометил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) - 1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-карбоксамид	539, 1
194		4- { 3- (цианометил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) - 1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} - N- (1-метил-1Н-бензимидазол-2-ил) пиперидин-1-карбоксамид	536, 2

195		N-[4-(4-хлорфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}пиперидин-1-карбоксамид	599,1
196		4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-N-(1-этил-1Н-пиразол-5-ил)пиперидин-1-карбоксамид	500,2
197		4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-N-(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)пиперидин-1-карбоксамид	500,2
198		4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-N-(2-метилпиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид	497,2
199		4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-N-(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид	515,2
200		4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-N-(2-фтор-6-метилпиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид	515,2
201		4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-N-[3-(трифторметил)пиридин-2-ил]пиперидин-1-карбоксамид	551,2

202		4- { 3- (цианометил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) - 1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} - N- (3-фторпиридин-2-ил) пиперидин-1-карбоксамид	501, 2
203		4- { 3- (цианометил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) - 1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} - N- (3, 5-дифторпиридин-2-ил) пиперидин-1-карбоксамид	519, 2
204		4- { 3- (цианометил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) - 1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} - N- (2-метоксипиридин-3-ил) пиперидин-1-карбоксамид	513, 2
205		4- { 3- (цианометил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) - 1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} - N- [2-метил-6- (трифторметил) пиридин-3-ил] пиперидин-1-карбоксамид	565, 2
206		метил 2- { [ (4- { 3- (цианометил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) - 1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-ил) карбонил] amino } бензоат	540, 2
207		метил 2- { [ (4- { 3- (цианометил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) - 1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-ил) карбонил] amino } -5-фторбензоат	558, 2

208		метил 4- { [ (4- { 3- (цианометил) -3- [4- (7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил } пиперидин-1-ил) карбонил] amino } -3-фторбензоат	558,2
-----	---	---	-------

<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Примера 156: δ 12,10 (ушир., 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,21 (м, 1H), 7,01 (м, 3H), 3,82 (дд, 2H), 3,70 (д, 2H), 3,54 (м, 4H), 2,94 (т, 2H), 2,38 (м, 1H), 1,64 (м, 2H), 1,11 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Примера 157: δ 12,10 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,60 (д, J=8 Гц, 1H), 7,55 (м, 2H), 7,34 (м, 2H), 7,01 (д, J=3,6 Гц, 1H), 3,80 (м, 2H), 3,69 (д, J=8,4 Гц, 2H), 3,51 (м, 4H), 2,92 (м, 2H), 2,38 (м, 1H), 1,62 (м, 2H), 1,09 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Примера 158: δ 12,10 (ушир., 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,43 (дд, 1H), 7,26 (дд, 2H), 7,12 (т, 1H), 7,01 (д, 1H), 3,81 (дд, 2H), 3,67 (д, 2H), 3,51 (м, 4H), 2,95 (т, 2H), 2,40 (м, 1H), 1,64 (м, 2H), 1,11 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Примера 159: δ 12,10 (ушир., 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,43 (дд, 1H), 7,00 (д, 1H) 6,96 (д, 1H), 3,80 (дд, 2H), 3,67 (д, 2H), 3,51 (м, 4H), 2,95 (т, 2H), 2,38 (м, 1H), 1,64 (м, 2H), 1,11 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Примера 160: δ 12,10 (ушир., 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,43 (д, 2H), 7,21 (т, 1H), 7,01 (д, 1H), 3,85 (дд, 2H), 3,70 (д, 2H), 3,52 (м, 4H), 2,94 (т, 2H), 2,40 (м, 1H), 1,65 (м, 2H), 1,12 (м, 2H).

$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 161: $\delta$ 12,10 (ушир., 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,24 (дд, 1H), 7,05-7,13 (м, 2H), 7,01 (д, 1H), 3,87 (дд, 2H), 3,70 (д, 2H), 3,52 (м, 4H), 2,92 (т, 2H), 2,40 (м, 1H), 2,11 (с, 3H), 1,65 (м, 2H), 1,11 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 162: $\delta$ 12,10 (ушир., 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,38 (м, 2H), 7,12 (т, 1H), 7,01 (д, 1H), 3,82 (дд, 2H), 3,70 (д, 2H), 3,52 (м, 4H), 2,94 (т, 2H), 2,40 (м, 1H), 1,65 (м, 2H), 1,12 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 163: $\delta$ 12,10 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,55 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 7,40 (м, 4H), 7,21 (м, 1H), 7,05 (м, 1H), 7,01 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 3,81 (м, 2H), 3,69 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,51 (м, 4H), 2,95 (м, 2H), 2,37 (м, 1H), 1,62 (м, 2H), 1,10 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 164: $\delta$ 12,10 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,60 (т, 1H), 7,46 (м, 1H), 7,15 (м, 3H), 7,06 (м, 1H), 6,96 (с, 1H), 3,83 (м, 2H), 3,74 (д, $J=8$ Гц, 2H), 3,55 (м, 4H), 3,00 (м, 2H), 2,40 (м, 1H), 1,65 (м, 2H), 1,15 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 166: $\delta$ 12,10 (ушир., 1H), 8,76 (с, 2H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,67 (д, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,38 (т, 1H), 7,19 (д, 1H), 7,01 (д, 1H), 3,85 (дд, 2H), 3,70 (д, 2H), 3,52 (м, 4H), 2,97 (т, 2H), 2,39 (м, 1H), 1,66 (м, 2H), 1,13 (м, 2H).

$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 167: $\delta$ 12,10 (ушир., 1H), 8,82 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,62 (д, 2H), 7,55 (д, 1H), 7,51 (д, 2H), 7,01 (д, 1H), 3,86 (дд, 2H), 3,70 (д, 2H), 3,52 (м, 4H), 2,97 (т, 2H), 2,39 (м, 1H), 1,66 (м, 2H), 1,13 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 168: $\delta$ 12,10 (ушир., 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,22 (д, 1H), 7,12 (д, 1H), 6,99 (м, 2H), 3,82 (дд, 2H), 3,70 (д, 2H), 3,51 (м, 4H), 2,94 (т, 2H), 2,39 (м, 1H), 2,06 (с, 3H), 1,65 (м, 2H), 1,12 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 169: $\delta$ 12,10 (ушир., 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,33 (м, 1H), 7,11 (м, 1H), 7,03 (м, 3H), 3,83 (дд, 2H), 3,70 (д, 2H), 3,52 (м, 4H), 2,93 (т, 2H), 2,39 (м, 1H), 1,65 (м, 2H), 1,13 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 170: $\delta$ 12,10 (ушир., 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,52 (ушир., 1H), 8,36 (с, 1H), 7,65 (т, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,39 (т, 1H), 7,24 (т, 1H), 7,01 (д, 1H), 3,83 (дд, 2H), 3,70 (д, 2H), 3,52 (м, 4H), 2,97 (т, 2H), 2,40 (м, 1H), 1,66 (м, 2H), 1,13 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 171: $\delta$ 12,10 (ушир., 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,30 (м, 1H), 7,18 (м, 1H), 7,01 (д, 1H), 6,95 (м, 1H), 3,80 (дд, 2H), 3,70 (д, 2H), 3,51 (м, 4H), 2,95 (т, 2H), 2,39 (м, 1H), 1,64 (м, 2H), 1,11 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 172: $\delta$ 12,10 (ушир., 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,45 (ушир., 1H), 8,36 (с, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,12 (м, 2H), 7,01 (д, 1H), 3,81 (дд, 2H), 3,70 (д, 2H), 3,51 (м, 4H), 2,95 (т, 2H), 2,39 (м, 1H), 1,65 (м, 2H), 1,12 (м, 2H).

$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 173: $\delta$ 12,10 (ушир., 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,40 (ушир., 1H), 8,36 (с, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,12 (м, 2H), 7,01 (д, 1H), 3,80 (дд, 2H), 3,70 (д, 2H), 3,53 (м, 4H), 2,97 (т, 2H), 2,39 (м, 1H), 1,64 (м, 2H), 1,12 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 174: $\delta$ 12,10 (ушир., 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,30 (ушир., 1H), 7,55 (д, 1H), 7,32 (м, 1H), 7,16 (м, 1H), 7,01 (д, 1H), 6,82 (м, 1H), 3,80 (дд, 2H), 3,70 (д, 2H), 3,53 (м, 4H), 2,98 (т, 2H), 2,39 (м, 1H), 1,63 (м, 2H), 1,13 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 175: $\delta$ 12,10 (ушир., 1H), 8,80 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,16 (м, 2H), 7,01 (д, 1H), 6,64 (м, 1H), 3,82 (дд, 2H), 3,70 (д, 2H), 3,53 (м, 4H), 2,96 (т, 2H), 2,39 (м, 1H), 1,63 (м, 2H), 1,12 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 176: $\delta$ 12,10 (ушир., 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (д, 2H), 8,36 (с, 1H), 7,55 (м, 2H), 7,20 (м, 2H), 7,01 (д, 1H), 3,83 (дд, 2H), 3,70 (д, 2H), 3,53 (м, 4H), 2,96 (т, 2H), 2,39 (м, 1H), 1,63 (м, 2H), 1,12 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 181: $\delta$ 12,15 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,60 (м, 3H), 7,06 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,96 (с, 2H), 6,81 (м, 1H), 3,83 (м, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,74 (д, $J=8$ Гц, 2H), 3,56 (м, 4H), 3,01 (м, 2H), 2,42 (м, 1H), 1,68 (м, 2H), 1,17 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 184: $\delta$ 12,10 (ушир., 1H), 8,81 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,62 (м, 2H), 7,38 (д, 1H), 7,22 (м, 1H), 7,06 (д, 1H), 6,95 (м, 1H), 3,88 (м, 2H), 3,75 (д, 2H), 3,58 (м, 4H), 2,99 (т, 2H), 2,39 (м, 1H), 1,67 (м, 2H), 1,12 (м, 2H).

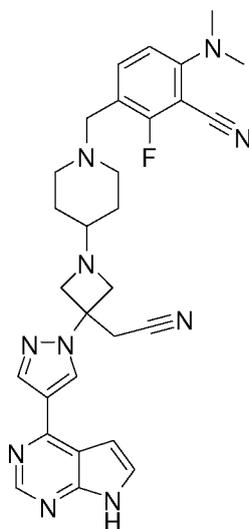
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 185: $\delta$ 12,10 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,55 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 7,10 (м, 3H), 7,05 (м, 1H), 6,95 (м, 1H), 3,81 (м, 2H), 3,68 (м, 2H), 3,50 (м, 4H), 2,90 (м, 2H), 2,45 (м, 1H), 2,05 (с, 3H), 1,62 (м, 2H), 1,10 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 186: $\delta$ 12,05 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,54 (д, $J=7$ Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,34 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,00 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,82 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,45 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,75 (м, 2H), 3,69 (с, 3H), 3,68 (м, 2H), 3,60 (с, 3H), 3,52 (м, 4H), 2,95 (м, 2H), 2,42 (м, 1H), 1,62 (м, 2H), 1,11 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 187: $\delta$ 12,05 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,54 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 7,06 (м, 1H), 7,01 (м, 1H), 6,90 (м, 1H), 6,84 (м, 1H), 3,81 (м, 2H), 3,69 (м, 2H), 3,52 (м, 4H), 2,90 (м, 2H), 2,42 (м, 1H), 2,07 (с, 3H), 1,62 (м, 2H), 1,10 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 188: $\delta$ 8,81 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,95 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,90 (дд, $J_1=3,6$ Гц, $J_2=8,4$ Гц, 1H), 7,60 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 7,40 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,05 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 3,90 (м, 2H), 3,75 (м, 2H), 3,55 (м, 4H), 3,02 (м, 2H), 2,42 (м, 1H), 1,65 (м, 2H), 1,10 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 189: $\delta$ 12,10 (ушир., 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,32 (д, 1H), 7,01 (д, 1H), 6,94 (д, 1H), 3,83 (дд, 2H), 3,70 (д, 2H), 3,53 (м, 4H), 2,92 (т, 2H), 2,39 (м, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 1,63 (м, 2H), 1,12 (м, 2H).

$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 190: $\delta$ 12,10 (ушир., 1H), 8,75 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,30 (ушир., 1H), 7,55 (д, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,00 (д, 1H), 6,93 (с, 1H), 3,86 (дд, 2H), 3,69 (д, 2H), 3,53 (м, 4H), 2,98 (т, 2H), 2,39 (м, 1H), 1,64 (м, 2H), 1,11 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 191: $\delta$ 12,10 (ушир., 1H), 8,75 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,00 (д, 1H), 6,50 (с, 1H), 3,86 (дд, 2H), 3,69 (д, 2H), 3,53 (м, 4H), 2,98 (т, 2H), 2,39 (м, 1H), 2,10 (с, 3H), 1,64 (м, 2H), 1,11 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 196: $\delta$ 12,10 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,55 (дд, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,00 (дд, 1H), 5,90 (с, 1H), 3,83 (м, 4H), 3,76 (д, 2H), 3,52 (м, 4H), 2,96 (м, 2H), 2,42 (м, 1H), 1,67 (м, 2H), 1,20 (т, 3H), 1,10 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 197: $\delta$ 12,08 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,55 (дд, 1H), 7,00 (дд, 1H), 5,68 (с, 1H), 3,78 (м, 2H), 3,76 (д, 2H), 3,52 (м, 4H), 3,39 (с, 3H), 2,92 (м, 2H), 2,42 (м, 1H), 2,00 (с, 3H), 1,62 (м, 2H), 1,10 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 198: $\delta$ 12,06 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,13 (т, 2H), 7,55 (м, 1H), 7,45 (м, 1H), 7,09 (м, 1H), 7,00 (т, 1H), 3,83 (м, 2H), 3,70 (д, 2H), 3,52 (м, 4H), 2,92 (м, 2H), 2,42 (м, 1H), 2,28 (с, 3H), 1,64 (м, 2H), 1,11 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 199: $\delta$ 12,08 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,62 (т, 1H), 7,55 (м, 1H), 7,00 (м, 1H), 6,85 (м, 1H), 3,83 (м, 2H), 3,69 (д, 2H), 3,50 (м, 4H), 2,94 (м, 2H), 2,42 (м, 1H), 2,20 (с, 3H), 1,64 (м, 2H), 1,11 (м, 2H).

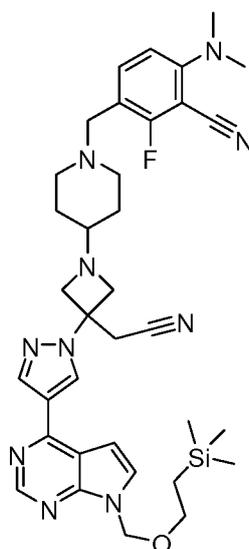
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 200: $\delta$ 12,09 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,70 (м, 1H), 7,55 (м, 1H), 7,04 (м, 1H), 7,00 (м, 1H), 3,80 (м, 2H), 3,68 (д, 2H), 3,50 (м, 4H), 2,92 (м, 2H), 2,45 (м, 1H), 2,30 (с, 3H), 1,63 (м, 2H), 1,11 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 204: $\delta$ 12,09 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,87 (м, 1H), 7,74 (м, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,55 (м, 1H), 7,01 (м, 1H), 6,85 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,80 (м, 2H), 3,68 (д, 2H), 3,51 (м, 4H), 2,94 (м, 2H), 2,40 (м, 1H), 1,63 (м, 2H), 1,11 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 205: $\delta$ 12,08 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 2H), 7,81 (д, J=8 Гц, 1H), 7,60 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,55 (м, 1H), 7,01 (м, 1H), 3,83 (м, 2H), 3,70 (д, J=8 Гц, 2H), 3,52 (м, 4H), 3,00 (м, 2H), 2,42 (м, 1H), 2,36 (с, 3H), 1,66 (м, 2H), 1,14 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 206: $\delta$ 12,07 (с, 1H), 10,33 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,25 (дд, 1H), 7,85 (дд, 1H), 7,55 (м, 1H), 7,50 (м, 1H), 7,00 (м, 1H), 6,98 (м, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,76 (м, 2H), 3,70 (д, 2H), 3,52 (м, 4H), 3,05 (м, 2H), 2,44 (м, 1H), 1,68 (м, 2H), 1,17 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 207: $\delta$ 12,06 (с, 1H), 10,05 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,20 (м, 1H), 7,60 (м, 2H), 7,40 (м, 1H), 7,00 (м, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,76 (м, 2H), 3,70 (д, 2H), 3,52 (м, 4H), 3,05 (м, 2H), 2,43 (м, 1H), 1,68 (м, 2H), 1,16 (м, 2H).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 208:  $\delta$  12,08 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,60 (м, 3H), 7,55 (м, 1H), 7,00 (м, 1H), 3,81 (м, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,70 (д, 2H), 3,52 (м, 4H), 3,00 (м, 2H), 2,40 (м, 1H), 1,64 (м, 2H), 1,15 (м, 2H).

**Пример 209.** 3-[4-{3-(Цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}пиперидин-1-ил)метил]-6-(диметиламино)-2-фторбензонитрил



*Стадия А:* 3-[4-{3-(Цианометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}пиперидин-1-ил)метил]-6-(диметиламино)-2-фторбензонитрил



К

раствору

{1-пиперидин-4-ил-3-[4-(7-{[2-

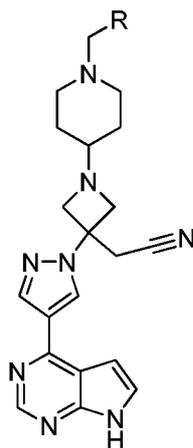
(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила тригидрохлорида (200 мг, 0,4 ммоль) в ТГФ (10 мл) и триэтиламина (0,1643 мл, 1,179 ммоль) добавили 6-(диметиламино)-2-фтор-3-формилбензонитрил (75,52 мг, 0,3929 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, а затем добавили триацетоксиборгидрид натрия (249,8 мг, 1,179 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После добавления водного раствора NaHCO<sub>3</sub> и EtOAc органический слой отделили, промыли насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. В результате очистки ВЭЖХ получили 150 мг продукта, 3-[(4-{3-(цианометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}пиперидин-1-ил)метил]-6-(диметиламино)-2-фторбензонитрила в виде твердого белого вещества. ЖХ/МС: 669,2 (М+Н)<sup>+</sup>.

*Стадия В: 3-[(4-{3-(Цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}пиперидин-1-ил)метил]-6-(диметиламино)-2-фторбензонитрил*

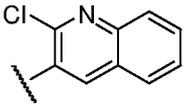
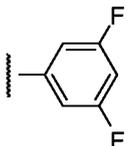
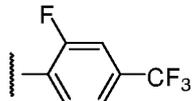
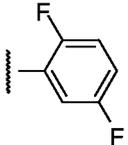
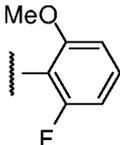
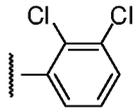
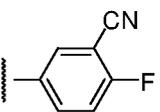
В реакционную пробирку поместили 3-[(4-{3-(цианометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}пиперидин-1-ил)метил]-6-(диметиламино)-2-фторбензонитрил (56 мг, 0,1 ммоль), трифторуксусную кислоту (1,5 мл) и метиленхлорид (1,5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и концентрировали в вакууме. Остаток растворили в 5 мл метанольного раствора, содержащего 20% этилендиамина. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа смесь очистили ВЭЖХ (способ В) с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС: 539,2 (М+Н)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 12,10 (с, 1Н), 8,79 (с, 1Н), 8,67 (с, 1Н), 8,39 (с, 1Н), 7,59 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 7,42 (т, J=8,8 Гц, 1Н), 7,05 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 6,78 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 3,68 (д, J=8,4 Гц, 2Н), 3,51 (м, 4Н), 3,38 (с, 2Н), 3,01 (с, 6Н), 2,67 (м, 2Н), 2,17 (м, 1Н), 1,97 (м, 2Н), 1,63 (м, 2Н), 1,15 (м, 2Н).

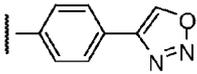
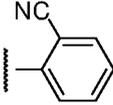
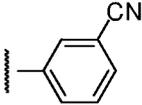
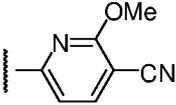
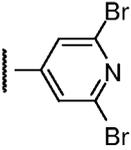
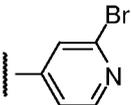
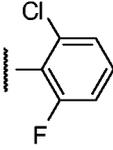
Следующие соединения были получены способом, аналогичным

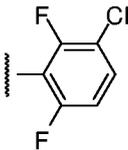
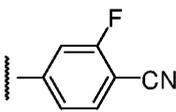
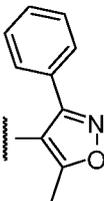
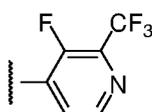
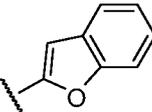
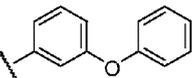
способу Примера 209.

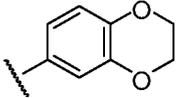
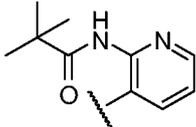
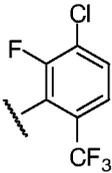
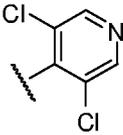
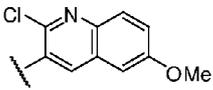
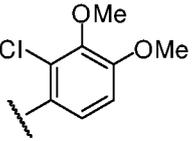


№ Примера	R	Соединение	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup>
210		{1-[1-(3,5-дихлорбензил) пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	521,1
211		{1-{1-[2-хлор-5-(трифторметил) бензил] пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	555,1
212		{1-{1-[2-фтор-3-(трифторметил) бензил] пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	539,2
213		{1-{1-[2-фтор-6-(трифторметил) бензил] пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	539,2

214		{1- {1- [ (2-хлорхинолин-3-ил) метил] пиперидин-4-ил} -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	538, 2
215		{1- [1- (3, 5-дифторбензил) пиперидин-4-ил] -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	489, 2
216		{1- {1- [2-фтор-4- (трифторметил) бензил] пиперидин-4-ил} -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	539, 2
217		{1- [1- (2, 4-дифторбензил) пиперидин-4-ил] -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	489, 2
218		{1- [1- (2-фтор-6-метоксибензил) пиперидин-4-ил] -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	501, 2
219		{1- [1- (2, 3-дихлорбензил) пиперидин-4-ил] -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	521, 1
220		5- [ (4- {3- (цианометил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-ил) метил] -2-фторбензонитрил	496, 2

221		{1-{1-[4-(1,2,3-оксадиазол-4-ил) бензил] пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	521,2
222		2-[(4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-ил) метил] бензонитрил	478,2
223		3-[(4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-ил) метил] бензонитрил	478,2
224		6-[(4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-ил) метил]-2-метоксиникотинитрил	509,2
225		{1-{1-[(2,6-дибромпиридин-4-ил) метил] пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	610,0 612,0 614,0
226		{1-{1-[(2-бромпиридин-4-ил) метил] пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	532,0 534,0
227		{1-[1-(2-хлор-6-фторбензил) пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	505,1

228		{1-[1-(3-хлор-2,6-дифторбензил) пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	523,1
229		4-[(4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-ил) метил]-2-фторбензонитрил	496,2
230		{1-{1-[5-метил-3-фенилизоксазол-4-ил) метил] пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	534,2
231		{1-(1-{[3-фтор-2-(трифторметил) пиридин-4-ил] метил} пиперидин-4-ил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	540,2
232		{1-[1-(1-бензофуран-2-ил)метил] пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	493,2
233		{1-[1-(3-феноксibenзил) пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	545,2

234		<p>{1-[1-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-илметил) пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил</p>	511,2
235		<p>N-{4-[ (4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-ил) метил] пиридин-2-ил}-2,2-диметилпропанамид</p>	553,2
236		<p>{1-{1-[3-хлор-2-фтор-6-(трифторметил) бензил] пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил</p>	573,1
237		<p>{1-{1-[ (3,5-дихлорпиридин-4-ил) метил] пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил</p>	522,1
238		<p>{1-{1-[ (2-хлор-6-метоксихинолин-3-ил) метил] пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил</p>	568,2
239		<p>{1-[1-(2-хлор-3,4-диметоксибензил) пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил</p>	547,2

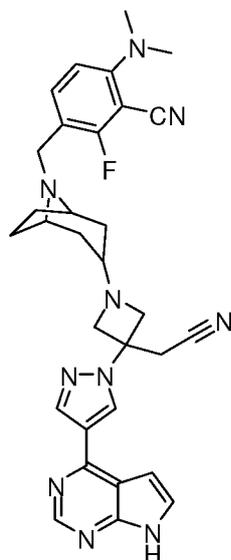
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 210: $\delta$ 12,15 (ушир., 1H), 8,73 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,0 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,00 (д, 1H), 3,70 (дд, 2H), 3,68 (д, 2H), 3,53 (м, 4H), 2,74 (с, 2H), 2,20 (м, 1H), 2,07 (м, 2H), 1,64 (м, 2H), 1,11 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 211: $\delta$ 12,15 (ушир., 1H), 8,80 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,0 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,00 (д, 1H), 3,70 (дд, 2H), 3,68 (д, 2H), 3,53 (м, 4H), 2,74 (с, 2H), 2,20 (м, 1H), 2,07 (м, 2H), 1,645 (м, 2H), 1,12 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 212: $\delta$ 12,10 (ушир., 1H), 8,80 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,73 (м, 1H), 7,67 (м, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,04 (д, 1H), 3,68 (дд, 2H), 3,57 (м, 2H), 3,52 (м, 4H), 2,71 (с, 2H), 2,20 (м, 1H), 2,07 (м, 2H), 1,645 (м, 2H), 1,12 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 213: $\delta$ 12,17 (ушир., 1H), 8,94 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,77 (м, 1H), 7,61 (м, 3H), 7,06 (д, 1H), 3,68 (дд, 2H), 3,57 (м, 2H), 3,52 (м, 4H), 2,71 (с, 2H), 2,20 (м, 1H), 2,07 (м, 2H), 1,70 (м, 2H), 1,14 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 214: $\delta$ 12,10 (ушир., 1H), 8,81 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,07 (м, 2H), 7,93 (м, 1H), 7,80 (м, 1H), 7,64 (м, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,06 (д, 1H), 3,71 (м, 2H), 3,67 (м, 2H), 3,55 (м, 4H), 2,82 (с, 2H), 2,22 (м, 1H), 2,15 (м, 2H), 1,73 (м, 2H), 1,15 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 215: $\delta$ 12,13 (ушир., 1H), 8,80 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,60 (м, 1H), 7,02 (м, 4H), 3,71 (м, 2H), 3,52 (м, 6H), 2,72 (с, 2H), 2,22 (м, 1H), 2,05 (м, 2H), 1,68 (м, 2H), 1,21 (м, 2H).

$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 216: $\delta$ 12,15 (ушир., 1H), 8,80 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,60 (м, 4H), 7,04 (м, 1H), 3,70 (д, 2H), 3,53 (м, 6H), 2,74 (д, 2H), 2,20 (м, 1H), 2,07 (т, 2H), 1,67 (м, 2H), 1,22 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 218: $\delta$ 12,10 (ушир., 1H), 8,73 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,22 (м, 1H), 7,00 (д, 1H), 6,79 (д, 1H), 6,79 (т, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,62 (д, 2H), 3,43 (м, 6H), 2,67 (м, 2H), 2,22 (м, 1H), 1,95 (м, 2H), 1,56 (м, 2H), 1,08 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 220: $\delta$ 12,14 (ушир., 1H), 8,79 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,78 (м, 1H), 7,71 (м, 1H), 7,59 (м, 1H), 7,46 (м, 1H), 7,04 (м, 1H), 3,70 (д, 2H), 3,51 (м, 6H), 2,67 (м, 2H), 2,21 (м, 1H), 2,00 (м, 2H), 1,67 (м, 2H), 1,21 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 221: $\delta$ 12,10 (ушир., 1H), 9,53 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,71 (м, 1H), 7,55 (м, 1H), 7,39 (м, 2H), 7,00 (м, 1H), 3,64 (д, 2H), 3,45 (м, 6H), 2,68 (м, 2H), 2,17 (м, 1H), 1,96 (м, 2H), 1,63 (м, 2H), 1,18 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 222: $\delta$ 12,13 (ушир., 1H), 8,80 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,79 (м, 1H), 7,67 (м, 1H), 7,59 (м, 1H), 7,55 (м, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,05 (м, 1H), 3,70 (д, 2H), 3,61 (с, 2H), 3,52 (м, 4H), 2,72 (м, 2H), 2,23 (м, 1H), 2,09 (м, 2H), 1,63 (м, 2H), 1,19 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 223: $\delta$ 12,14 (ушир., 1H), 8,79 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,71 (м, 2H), 7,60 (м, 2H), 7,54 (м, 1H), 7,05 (м, 1H), 3,70 (д, 2H), 3,52 (м, 6H), 2,70 (м, 2H), 2,20 (м, 1H), 1,99 (м, 2H), 1,63 (м, 2H), 1,19 (м, 2H).

$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 227: $\delta$ 12,13 (ушир., 1H), 8,80 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,49 (д, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,05 (д, 1H), 3,72 (д, 2H), 3,54 (м, 6H), 2,75 (д, 2H), 2,25 (м, 1H), 2,14 (т, 2H), 1,69 (д, 2H), 1,26 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 228: $\delta$ 12,13 (ушир., 1H), 8,78 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,32 (м, 1H), 7,19 (т, 1H), 7,04 (д, 1H), 3,69 (д, 2H), 3,55 (м, 6H), 2,74 (д, 2H), 2,19 (м, 1H), 2,10 (т, 2H), 1,63 (д, 2H), 1,15 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 229: $\delta$ 12,12 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,85 (т, 1H), 7,59 (дд, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,33 (д, 1H), 7,05 (дд, 1H), 3,69 (д, 2H), 3,52 (м, 4H), 3,50 (с, 2H), 2,68 (м, 2H), 2,20 (м, 1H), 2,00 (м, 2H), 1,65 (м, 2H), 1,20 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 230: $\delta$ 12,10 (ушир., 1H), 8,79 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,88 (м, 3H), 7,60 (м, 1H), 7,48 (м, 2H), 7,05 (м, 1H), 3,70 (д, 2H), 3,51 (м, 4H), 3,23 (с, 2H), 2,72 (д, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,22 (м, 1H), 2,01 (т, 2H), 1,68 (д, 2H), 1,19 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 232: $\delta$ 12,05 (ушир.с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,51 (м, 1H), 7,49 (д, 1H), 7,18 (м, 2H), 7,00 (д, 1H), 6,70 (с, 1H), 3,64 (д, 2H), 3,57 (с, 2H), 3,48 (м, 4H), 2,75 (м, 2H), 2,12 (м, 1H), 2,03 (м, 2H), 1,61 (м, 2H), 1,15 (м, 2H).

$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 233: $\delta$ 12,06 (ушир.с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,36 (м, 2H), 7,27 (т, 1H), 7,06 (т, 1H), 7,00 (м, 2H), 6,92 (д, 2H), 6,85 (с, 1H), 6,80 (д, 1H), 3,64 (д, 2H), 3,46 (м, 4H), 3,36 (с, 2H), 2,62 (м, 2H), 2,14 (м, 1H), 1,90 (м, 2H), 1,58 (м, 2H), 1,10 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 234: $\delta$ 12,06 (ушир.с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,00 (д, 1H), 6,63 (м, 3H), 4,14 (с, 4H), 3,62 (д, 2H), 3,46 (м, 4H), 3,24 (с, 2H), 2,62 (м, 2H), 2,12 (м, 1H), 1,88 (м, 2H), 1,58 (м, 2H), 1,10 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 235: $\delta$ 12,08 (с, 1H), 10,08 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,22 (дд, 1H), 7,62 (дд, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,05 (дд, 1H), 7,00 (д, 1H), 3,65 (д, 2H), 3,46 (м, 4H), 3,38 (с, 2H), 2,62 (м, 2H), 2,20 (м, 1H), 1,90 (м, 2H), 1,62 (м, 2H), 1,17 (м, 2H), 1,15 (с, 9H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 236: $\delta$ 12,10 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,77 (м, 1H), 7,62 (м, 2H), 7,05 (д, 1H), 3,67 (д, 2H), 3,60 (с, 2H), 3,50 (м, 4H), 2,65 (м, 2H), 2,20 (м, 1H), 2,10 (м, 2H), 1,62 (м, 2H), 1,11 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 237: $\delta$ 12,06 (ушир.с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,54 (с, 2H), 8,34 (с, 1H), 7,54 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 7,00 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 3,62 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,59 (с, 2H), 3,46 (м, 4H), 2,65 (м, 2H), 2,16 (м, 3H), 1,55 (м, 2H), 1,10 (м, 2H).

**Пример 240.** 3-[3-{3-(Цианометил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метил]-6-(диметиламино)-2-фторбензонитрил

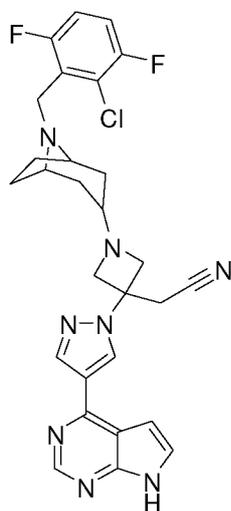


К раствору {1-(8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этоксидиметил]-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пирразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила (40 мг, 0,08 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавили 6-(диметиламино)-2-фтор-3-формилбензонитрил (17,2 мг, 0,089 ммоль) и триэтиламин (0,034 мл, 0,24 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, а затем добавили триацетоксиборгидрид натрия (51,6 мг, 0,24 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученный раствор обработали водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и  $\text{EtOAc}$ . Органический слой промыли насыщенным соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. В результате очистки кислотной препаративной ЖХМС получили 25 мг (41,6%) заданного промежуточного соединения, 3-[(3-{3-(цианометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этоксидиметил]-7Н-пирроло[2,3-]пиримидин-4-ил)-1Н-пирразол-1-ил]азетидин-1-ил}-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метил]-6-(диметиламино)-2-фторбензонитрила. Найденное ЖХ/МС: 695,3 (M+N)<sup>+</sup>.

Полученное выше твердое белое вещество (25 мг, 0,036 ммоль) растворили в 50 М растворе трифторуксусной кислоты в метиленхлориде (2 мл, 100 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворили в метаноле (2 мл, 50 ммоль) и этилендиамина (0,03 мл, 0,4 ммоль). После

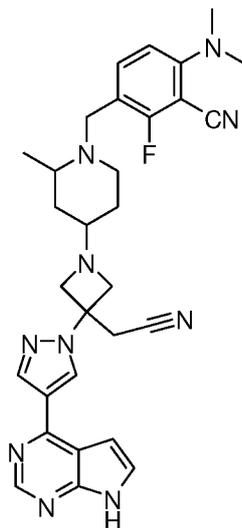
перемешивания при комнатной температуре в течение одного часа смесь очистили при помощи ВЭЖХ (способ В) с получением примерно 10 мг (50%) указанного в заголовке соединения в виде твердого белого вещества. Найденное ЖХ/МС: 565,3 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 12,20 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,71 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,67 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,15 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,90 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,65 (м, 6H), 3,48 (с, 2H), 3,12 (с, 6H), 3,07 (м, 2H), 2,60 (м, 1H), 2,05 (м, 2H), 1,96 (м, 2H), 1,80 (м, 2H), 1,57 (м, 2H).

**Пример 241.** {1-[8-(2-Хлор-3,6-дифторбензил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил]-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил



Указанное в заголовке соединение получили способом, аналогичным способу Примера 240. ЖХ-МС: 549,1 (M+H)<sup>+</sup>.

**Примеры 242 и 243.** Диастереомеры 3-[(4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-2-метилпиперидин-1-ил)метил]-6-(диметиламино)-2-фторбензонитрила

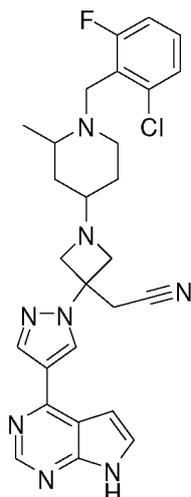


К раствору {1-(2-метилпиперидин-4-ил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этоксидиметил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила (40 мг, 0,08 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавили 6-(диметиламино)-2-фтор-3-формилбензонитрил (17,16 мг, 0,0893 ммоль) и триэтиламин (0,034 мл, 0,244 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, а затем добавили триацетоксиборгидрид натрия (51,62 мг, 0,244 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь погасили водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и  $\text{EtOAc}$ . Органический слой отделили и промыли насыщенным солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очистили кислотной препаративной ВЭЖХ с получением 25 мг (47%) промежуточного соединения 3-[(4-{3-(цианометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этоксидиметил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-2-метилпиперидин-1-ил)метил]-6-(диметиламино)-2-фторбензонитрила в виде твердого белого вещества. Найденное ЖХ/МС: 683,2 (M+N)<sup>+</sup>.

Полученный выше твердый белый порошок (25 мг, 0,037 ммоль) растворили в 2 мл трифторуксусной кислоты и 2 мл метиленхлорида. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. Растворители удалили при пониженном давлении. Остаток растворили в метаноле (2 мл) и этилендиамине (0,03 мл, 0,4 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение одного часа смесь очистили при помощи

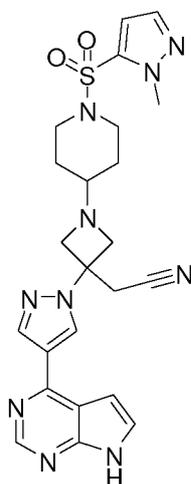
ВЭЖХ (способ В) с получением двух заданных продуктов из Примера 245 и Примера 246 в виде твердых белых веществ: в Примере 245 (7 мг) был быстродвигающийся диастереомер на ВЭЖХ, а в Примере 246 (7 мг) – медленнодвигающийся диастереомер на ВЭЖХ. Найденное ЖХ/МС: 553,2 (М+Н)<sup>+</sup> для обоих изомеров.

**Примеры 244 и 245. Диастереомеры {1-[1-(2-хлор-6-фторбензил)-2-метилпиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила**

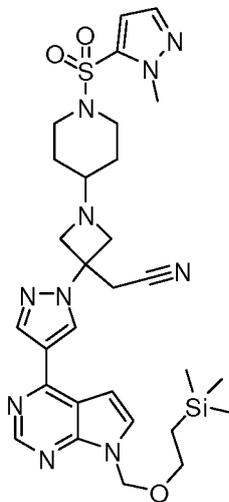


Указанные в заголовке соединения получили способом, аналогичным способу, применявшемуся в Примерах 242 и 243. В Примере 247 был быстродвигающийся диастереомер на ВЭЖХ, а в Примере 248 – медленнодвигающийся диастереомер на ВЭЖХ. Найденное ЖХ/МС: 519,2 (М+Н)<sup>+</sup> для обоих изомеров.

**Пример 246. {1-{1-[1-(Метил-1Н-пиразол-5-ил)сульфонил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил**



Стадия А: {1-{1-[1-Метил-1Н-пиразол-5-ил) сульфонил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этоксид]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил



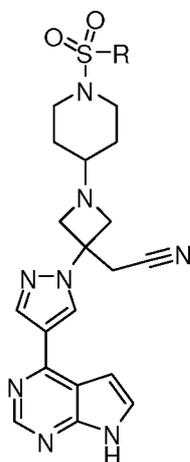
Смесь {3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этоксид]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила тригидрохлорида (44,4 мг, 0,108 ммоль), 1-метил-1Н-пиразол-5-сульфонилхлорида (19,6 мг, 0,108 ммоль) и триэтиламина (0,0412 мл, 0,296 ммоль) в ТГФ (10,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. В результате очистки на силикагелевой колонке получили заданный продукт, {1-{1-[1-метил-1Н-пиразол-5-ил) сульфонил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этоксид]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил. Выход: 58,8%. ЖХ-МС: 637,3 (M+N)<sup>+</sup>.

Стадия В: {1-{1-[1-Метил-1Н-пиразол-5-ил) сульфонил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил

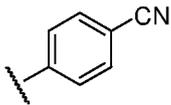
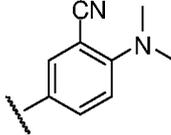
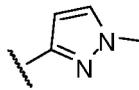
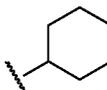
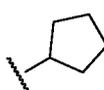
К раствору {1-{1-[1-(5-метил-1Н-пиразол-5-ил) сульфонил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этоксид]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила (56 мг, 0,1 ммоль) в метиленхлориде (1,5 мл) добавили трифторуксусную кислоту (1,5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и концентрировали *in vacuo*. Остаток растворили в 2 мл

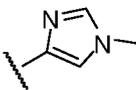
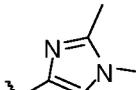
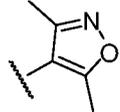
метанольного раствора, содержащего 20% этилендиамина. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа смесь очистили при помощи ВЭЖХ (способ В) с получением 20 мг (64,5%) {1-{1-[(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)сульфонил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила. ЖХ-МС: 507,2 (М+Н)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 12,08 (ушир.с, 1Н), 8,72 (д, 1Н), 8,62 (с, 1Н), 8,34 (с, 1Н), 7,55 (д, 2Н), 6,99 (д, 1Н), 6,75 (с, 1Н), 3,95 (с, 3Н), 3,62 (дд, 2Н), 3,45 (дд, 2Н), 3,40 (м, 2Н), 3,25 (с, 2Н), 3,19 (м, 1Н), 2,75 (м, 2Н), 1,70 (м, 2Н), 1,25 (м, 2Н).

Следующие соединения были получены способом, аналогичным способу Примера 246.



№ Примера	R	Соединение	ЖХ-МС (М+Н) <sup>+</sup>
247		2-[(4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}пиперидин-1-ил)сульфонил]бензонитрил	528,1
248		3-[(4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}пиперидин-1-ил)сульфонил]бензонитрил	528,1

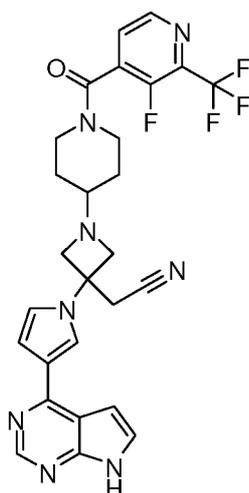
249		4- [ (4- {3- (цианометил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-ил) сульфонил] бензонитрил	528,1
250		5- [ (4- {3- (цианометил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-ил) сульфонил] -2- (диметиламино) бензонитрил	571,2
251		{1- {1- [ (1-метил-1Н-пиразол-3-ил) сульфонил] пиперидин-4-ил} -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	507,2
252		{1- [1- (циклогексилсульфонил) пиперидин-4-ил] -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	509,2
253		{1- [1- (циклопентилсульфонил) пиперидин-4-ил] -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	495,2
254	Me	{1- [1- (метилсульфонил) пиперидин-4-ил] -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	441,1
255	Et	{1- [1- (этилсульфонил) пиперидин-4-ил] -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	455,1

256		{1-[1-(циклопропилсульфонил)пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил	467,1
257		{1-[1-(изопропилсульфонил)пиперидин-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил	469,2
258		{1-{1-[(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)сульфонил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил	507,2
259		{1-{1-[(1,2-диметил-1Н-имидазол-4-ил)сульфонил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил	521,2
260		{1-{1-[(3,5-диметилизоксазол-4-ил)сульфонил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил	522,2

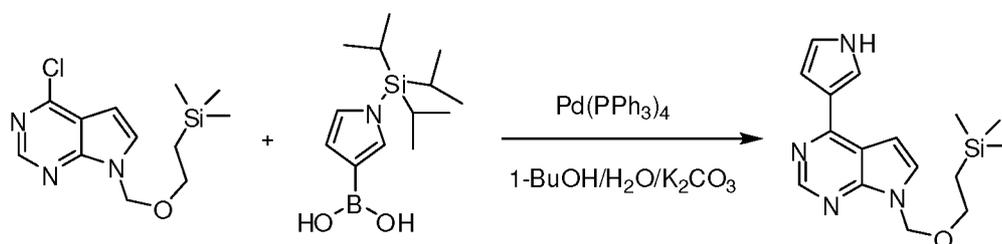
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Примера 250 (соль ТФК): δ 12,27 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,67 (т, 1H), 7,19 (т, 1H), 7,09 (с, 1H), 7,01 (д, 1H), 6,83 (т, 1H), 4,9 (м, 1H), 3,68 (с, 3H), 3,17 (с, 6H), 2,5 (м, 2H), 2,27 (м, 3H), 2,05 (м, 3H), 1,39 (м, 3H).

<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Примера 251: 12,28 (ушир.с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,32 (д, 1H), 6,75 (д, 1H), 6,32 (с, 1H), 4,55 (м, 2H), 4,30 (м, 2H), 3,58 (с, 3H), 3,39 (м, 4H), 3,02 (м, 1H), 2,12 (м, 2H), 1,63 (м, 2H), 1,08 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Примера 252: δ 12,03 (ушир.с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,00 (д, 1H), 3,68 (д, 2H), 3,51 (д, 2H), 3,52-3,38 (м, 3H), 3,27 (с, 2H), 3,35-3,20 (м, 1H), 3,06-2,87 (м, 3H), 2,35 (м, 1H), 1,89 (д, 2H), 1,70-1,49 (м, 4H), 1,35-0,95 (м, 6H).
<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Примера 253: δ 12,13 (ушир.с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,06 (д, 1H), 3,70 (д, 2H), 3,55 (д, 2H), 3,45 (м, 3H), 3,35 (с, 2H), 3,40-3,30 (м, 4H), 2,95 (т, 2H), 2,41 (м, 1H), 1,89 (м, 2H), 1,80-1,40 (м, 4H), 1,22 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Примера 254: δ 12,13 (ушир.с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,05 (д, 1H), 3,72 (д, 2H), 3,55 (д, 2H), 3,52 (м, 1H), 3,36 (м, 1H), 3,31 (с, 2H), 2,85 (м, 2H), 2,81 (с, 3H), 2,35 (м, 1H), 1,73 (м, 2H), 1,30 (м, 2H).

**Пример 261. {1-{1-[3-Фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[3-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиррол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил**



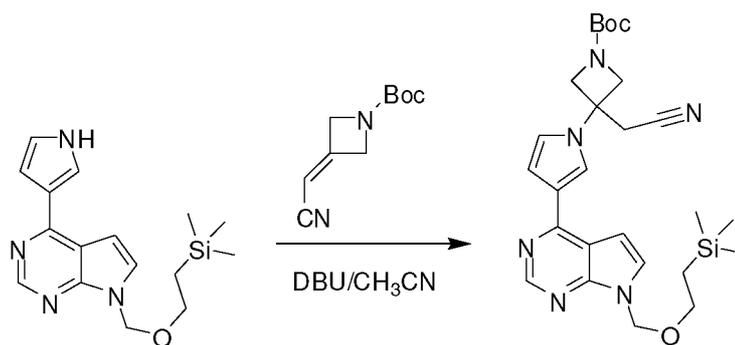
Стадия А: 4-(1H-Пиррол-3-ил)-7-{[2-(триметилсилил)этоксидиметил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин



В 100 мл круглодонную колбу загрузили 4-хлор-7-{[2-(триметилсилил)этоксидиметил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин (1,00 г, 3,52 ммоль), 1-бутанол (25,0 мл), [1-(триизопропилсилил)-1H-пиррол-3-ил]бороновую кислоту (1,41 г, 5,28 ммоль), воду (25,0 мл) и карбонат калия (1,27 г, 8,8 ммоль). Этот раствор дегазировали 4 раза, каждый раз наполняя азотом. Добавили тетраакис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,41 г, 0,35 ммоль) и дегазировали смесь 4 раза, каждый раз наполняя азотом. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C и охладили до комнатной температуры. Смесь отфильтровали через слой целита и промыли целит этилацетатом (42 мл). Фильтрат объединили и отделили органический слой. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединили и концентрировали под вакуумом с температурой бани 30-70°C с получением указанного в заголовке соединения 4-(1H-пиррол-3-ил)-7-{[2-(триметилсилил)этоксидиметил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина. Выход: 83%; ЖХ-МС: 315,2 (M+N)+.

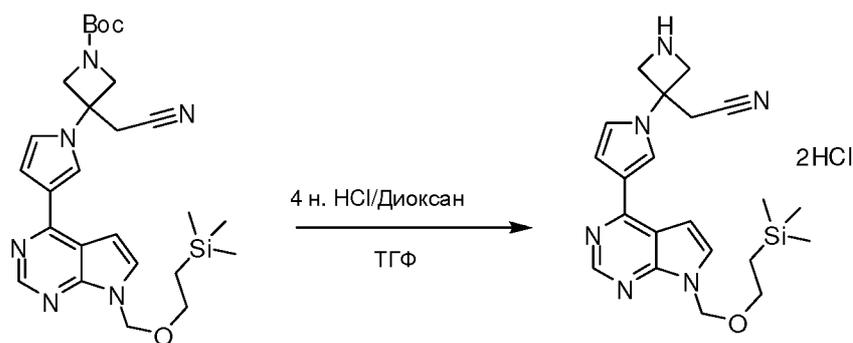
Стадия В: трет-Бутил 3-(цианометил)-3-[3-(7-{[2-

(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиррол-1-ил]азетидин-1-карбоксилат



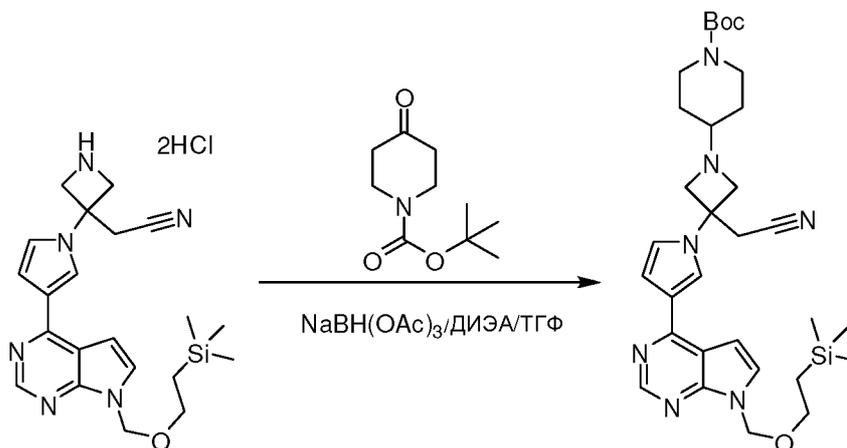
В 100 мл круглодонную колбу, оснащенную верхней мешалкой, септой и подачей азота, загрузили *трет*-бутил-3-(цианометил)азетидин-1-карбоксилат (1,8 г, 9,5 ммоль), 4-(1Н-пиррол-3-ил)-7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (3,0 г, 9,5 ммоль) и ацетонитрил (60 мл). Полученный раствор был гетерогенным. К этому раствору частями шприцом за 3 минуты добавили 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (1,4 мл, 9,5 моль) при комнатной температуре. Раствор медленно стал гомогенным и окрасился в желтый цвет. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Раствор концентрировали на ротационном испарителе для удаления ацетонитрила. Добавили EtOAc (100 мл) и насыщенный солевой раствор (100 мл). Органическую фазу отделили, а водный слой экстрагировали 3×30 мл EtOAc. Объединенные экстракты сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, отфильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением оранжевого маслянистого вещества, которое очистили флэш-хроматографией (120 граммов диоксида кремния, 30-55% EtOAc/гексан, загрузка с CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Заданные фракции объединили и концентрировали с получением желтого маслянистого вещества, которое поместили в насос глубокого вакуума с получением 4 г (83%) *трет*-бутил 3-(цианометил)-3-[3-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиррол-1-ил]азетидин-1-карбоксилата в виде белого пенистого вещества. ЖХ-МС: [M+H]<sup>+</sup> = 509,3.

Стадия С: {3-[3-(7-{[2-(Триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиррол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила дигидрохлорид



К раствору *трет*-бутил 3-(цианометил)-3-[3-(7-{[2-(триметилсилил)этоксид]метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиррол-1-ил]азетидин-1-карбоксилата (4 г, 7,87 ммоль) в 20 мл ТГФ добавили 20 мл 4 н. НСl в диоксане. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа растворители удалили *in vacuo* с получением 3,9 г (99%) заданного продукта, {3-[3-(7-{[2-(триметилсилил)этоксид]метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиррол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила дигидрохлорида, который использовали для следующей реакции. ЖХ-МС:  $[M+H]^+ = 409,3$ .

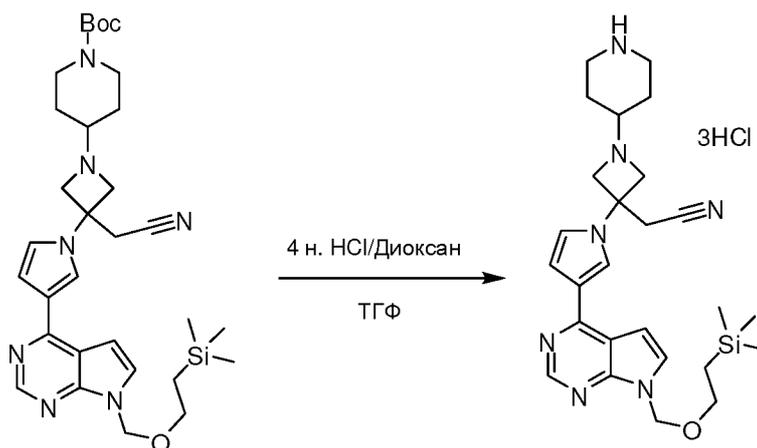
Стадия D: *трет*-Бутил 4-{3-(цианометил)-3-[3-(7-{[2-(триметилсилил)этоксид]метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиррол-1-ил]азетидин-1-ил}пиперидин-1-карбоксилат



К суспензии 3-[3-(7-{[2-(триметилсилил)этоксид]метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиррол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила дигидрохлорида (3,0 г, 7,3 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавили *трет*-бутил 4-оксо-1-пиперидинкарбоксилат (1,4 г, 7,3 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (6,4 мл, 37 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (3,1 г, 15 ммоль). Реакционную

смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавили насыщенный солевой раствор (20 мл) и EtOAc (20 мл). Органическую фазу отделили, а водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия, отфильтровали и выпарили *in vacuo*. Остаток очищали с использованием комбинированной флэш-колонки, элюируя 20-50% EtOAc в гексанах с получением трет-бутил 4-{3-(цианометил)-3-[3-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиррол-1-ил]азетидин-1-ил}пиперидин-1-карбоксилата в виде маслянистого вещества. Выход: 3,37 г (78%); ЖХ-МС:  $[M+H]^+ = 592,3$ .

Стадия E: {1-Пиперидин-4-ил-3-[3-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиррол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила тригидрохлорид



К раствору трет-бутил 4-{3-(цианометил)-3-[3-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиррол-1-ил]азетидин-1-ил}пиперидин-1-карбоксилата (3,3 г, 5,6 ммоль) в ТГФ (17 мл) добавили 4 н. раствор HCl в диоксане (17 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и концентрировали с получением {1-пиперидин-4-ил-3-[3-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиррол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила тригидрохлорида в виде твердого белого порошка, который использовали для следующей реакции. Выход: 99%; ЖХ-МС:  $[M+H]^+ = 492,3$ .

Стадия F: {1-{1-[3-Фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[3-(7Н-

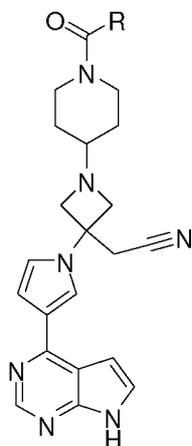
пирроло [2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиррол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил

Смесь {1-пиперидин-4-ил-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло [2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиррол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила тригидрохлорида (1,22 г, 2,03 ммоль), 3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиновой кислоты (460 мг, 2,2 ммоль), бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфата (1,07 г, 2,42 ммоль) и триэтиламина (2,0 мл, 14 ммоль) в ДМФ (20,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Данные ЖХ-МС показали, что реакция завершена. К реакционной смеси добавили EtOAc (60 мл) и насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> (60 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 минут, органическую фазу отделили, а водный слой экстрагировали EtOAc три раза. Объединенные экстракты промыли насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровали и выпарили при пониженном давлении. В результате очистки флэш-хроматографией получили {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло [2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиррол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил в виде белого порошка.

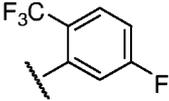
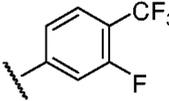
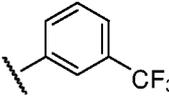
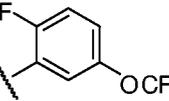
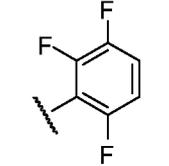
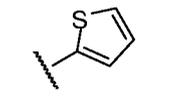
Белый порошок растворили в трифторуксусной кислоте (5 мл) и метиленхлориде (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и концентрировали *in vacuo*. Остаток растворили в 10 мл метанольного раствора, содержащего 20% этилендиамина. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа, очистки ВЭЖХ (способ В) получили указанное в заголовке соединение, {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[3-(7Н-пирроло [2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиррол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил. ЖХ-МС: 553,3 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,10 (м, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,57 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,53 (т, J=4,7 Гц, 1H), 7,31 (дд, J<sub>1</sub>=3,6 Гц, J<sub>2</sub>=2,2 Гц, 1H), 6,97 (дд, J<sub>1</sub>=2,9 Гц, J<sub>2</sub>=1,5 Гц, 1H), 6,83 (дд, J<sub>1</sub>=3,8 Гц, J<sub>2</sub>=2,1 Гц, 1H), 6,81 (т, J=2,6 Гц, 1H), 4,17 (м, 1H), 3,76 (м, 2H), 3,50 (дд, J<sub>1</sub>=9,1 Гц, J<sub>2</sub>=7,4 Гц, 2H), 3,44 (м, 2H), 3,21 (с,

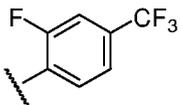
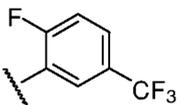
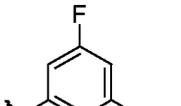
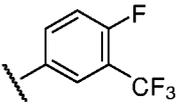
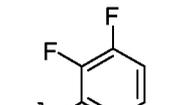
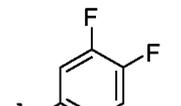
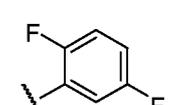
2H), 3,09 (м, 1H), 2,52 (м, 1H), 1,81 (м, 1H), 1,69 (м, 1H), 1,51 (м, 1H), 1,23 (м, 1H).

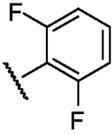
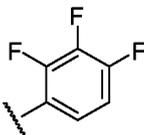
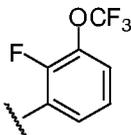
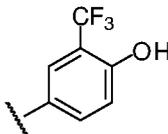
Следующие соединения были получены способом, аналогичным способу Примера 261.



№ Примера	R	Соединение	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup>
262		3-[(4-{3-(цианометил)-3-[3-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиррол-1-ил]азетидин-1-ил}пиперидин-1-ил)карбонил]бензонитрил	491,2
263		3-[(4-{3-(цианометил)-3-[3-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиррол-1-ил]азетидин-1-ил}пиперидин-1-ил)карбонил]-5-фторбензонитрил	509,2
264		4-[(4-{3-(цианометил)-3-[3-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиррол-1-ил]азетидин-1-ил}пиперидин-1-ил)карбонил]-3-фторбензонитрил	509,2
265		4-[(4-{3-(цианометил)-3-[3-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиррол-1-ил]азетидин-1-ил}пиперидин-1-ил)карбонил]-3,5-дифторбензонитрил	527,2

266		{1-{1-[5-фтор-2-(трифторметил) бензоил] пиперидин-4-ил}-3-[3-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиррол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	552,2
267		{1-{1-[3-фтор-4-(трифторметил) бензоил] пиперидин-4-ил}-3-[3-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиррол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	552,2
268		(3-[3-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиррол-1-ил]-1-{1-[3-(трифторметил) бензоил] пиперидин-4-ил} азетидин-3-ил) ацетонитрил	534,2
269		{1-{1-[2-фтор-5-(трифторметокси) бензоил] пиперидин-4-ил}-3-[3-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиррол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	568,2
270		{3-[3-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиррол-1-ил]-1-[1-(2,3,6-трифторбензоил) пиперидин-4-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	520,2
271		{3-[3-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиррол-1-ил]-1-[1-(2-тиенилкарбонил) пиперидин-4-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	472,1

272		{1-{1-[2-фтор-4-(трифторметил) бензоил] пиперидин-4-ил}-3-[3-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиррол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	552,2
273		{1-{1-[2-фтор-5-(трифторметил) бензоил] пиперидин-4-ил}-3-[3-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиррол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	552,2
274		{1-{1-[3-фтор-5-(трифторметил) бензоил] пиперидин-4-ил}-3-[3-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиррол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	552,2
275		{1-{1-[4-фтор-3-(трифторметил) бензоил] пиперидин-4-ил}-3-[3-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиррол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	552,2
276		{1-[1-(2,3-дифторбензоил) пиперидин-4-ил]-3-[3-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиррол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	502,2
277		{1-[1-(3,4-дифторбензоил) пиперидин-4-ил]-3-[3-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиррол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	502,2
278		{1-[1-(2,5-дифторбензоил) пиперидин-4-ил]-3-[3-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиррол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	502,2

279		{1-[1-(2,6-дифторбензоил) пиперидин-4-ил] - 3-[3-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиррол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	502,2
280		{3-[3-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиррол-1-ил] -1-[1-(2,3,4-трифторбензоил) пиперидин-4-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	520,2
281		{1-{1-[2-фтор-3-(трифторметокси) бензоил] - пиперидин-4-ил} -3-[3-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиррол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	568,2
282		{1-{1-[4-гидрокси-3-(трифторметил) бензоил] пиперидин-4-ил} -3-[3-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиррол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	550,2

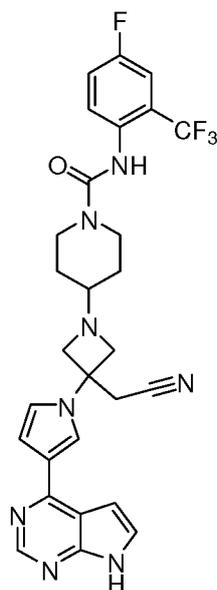
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Примера 262: δ 11,98 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,90 (м, 1H), 7,86 (м, 1H), 7,82 (м, 1H), 7,69 (м, 1H), 7,63 (т, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,07 (т, 1H), 6,93 (м, 2H), 4,10 (м, 1H), 3,56 (м, 5H), 3,45 (м, 3H), 3,17 (м, 1H), 3,05 (м, 1H), 1,74 (м, 1H), 1,62 (м, 1H), 1,25 (м, 2H).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Примера 263: δ 11,97 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,95 (м, 1H), 7,82 (т, 1H), 7,76 (т, 1H), 7,68 (м, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,07 (т, 1H), 6,93 (м, 2H), 4,05 (м, 1H), 3,56 (м, 5H), 3,45 (м, 3H), 3,18 (м, 1H), 3,05 (м, 1H), 1,74 (м, 1H), 1,62 (м, 1H), 1,25 (м, 2H).

$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 264: $\delta$ 11,97 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,98 (дд, 1H), 7,81 (т, 1H), 7,77 (дд, 1H), 7,61 (т, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,07 (т, 1H), 6,93 (д, 2H), 4,05 (м, 1H), 3,56 (м, 5H), 3,47 (с, 2H), 3,35 (м, 1H), 3,21 (м, 1H), 3,02 (м, 1H), 1,74 (м, 1H), 1,60 (м, 1H), 1,25 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 265: $\delta$ 11,96 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,81 (т, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,06 (т, 1H), 6,92 (т, 2H), 4,06 (м, 1H), 3,56 (м, 4H), 3,47 (с, 2H), 3,40 (м, 1H), 3,30 (м, 2H), 3,20 (м, 1H), 1,74 (м, 1H), 1,60 (м, 1H), 1,20 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 266: $\delta$ 11,96 (ушир.с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,71 (дд, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,35 (дд, 1H), 7,09 (дд, 1H), 7,07 (дд, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 3,97 (д, 2H), 3,60 (д, 2H), 3,57 (д, 2H), 3,47 (м, 1H), 3,32 (с, 2H), 3,24 (м, 2H), 1,72 (м, 2H), 1,23 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 267: $\delta$ 11,96 (ушир.с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,50 (дд, 1H), 7,49 (дд, 1H), 7,47 (дд, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,06 (д, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 4,02 (м, 1H), 3,58 (д, 2H), 3,53 (д, 2H), 3,46 (м, 1H), 3,32 (с, 2H), 3,30 (м, 1H), 3,21 (м, 1H), 3,02 (м, 1H), 1,70 (м, 2H), 1,21 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 269: $\delta$ 11,96 (ушир.с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,84 (д, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,39 (д, 1H), 7,07 (д, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 4,02 (м, 1H), 3,53 (м, 1H), 3,55 (д, 2H), 3,46 (д, 2H), 3,41 (м, 1H), 3,32 (с, 2H), 3,18 (м, 1H), 3,04 (м, 1H), 1,73 (м, 1H), 1,60 (м, 1H), 1,21 (м, 2H).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Примера 270: δ 11,91 (ушир.с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,56 (дд, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,87 (с, 1H), 4,02 (м, 1H), 3,53 (д, 2H), 3,50 (м, 1H), 3,46 (д, 2H), 3,39 (м, 1H), 3,27 (с, 2H), 3,20 (м, 1H), 3,04 (м, 1H), 1,69 (м, 1H), 1,57 (м, 1H), 1,13 (м, 2H).

**Пример 283. 4-{3-(Цианометил)-3-[3-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиррол-1-ил]азетидин-1-ил}-N-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]пиперидин-1-карбоксамид**

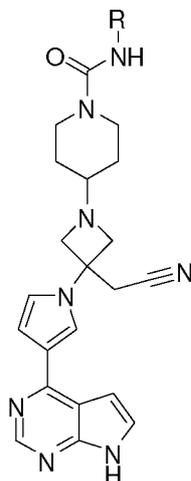


К раствору {1-пиперидин-4-ил-3-[3-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиррол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила тригидрохлорида (500 мг, 1 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавили триэтиламин (0,29 г, 2,8 ммоль) и 4-фтор-1-изоцианато-2-(трифторметил)бензол (190 мг, 0,95 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. Растворитель удалили при пониженном давлении. В результате комбинированной флэш-очистки с использованием 30-100% EtOAc/гексаны получили продукт в виде порошка. ЖХ-МС: 697,1 (M+H)<sup>+</sup>.

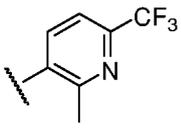
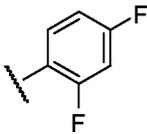
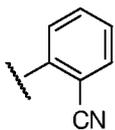
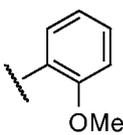
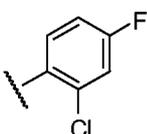
К полученному вышеупомянутому твердому веществу добавили 50 М раствор трифторуксусной кислоты в метиленхлориде (20 мл, 1000 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение одного часа растворитель удалили. Остаток растворили в

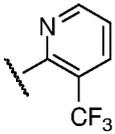
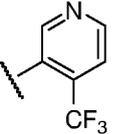
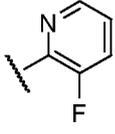
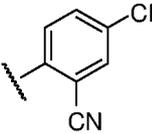
метаноле (20 мл) и этилендиамина (1,0 г, 17 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение одного часа смесь очистили при помощи ВЭЖХ (способ В) с получением 4-{3-(цианометил)-3-[3-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиррол-1-ил]азетидин-1-ил}-N-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]пиперидин-1-карбоксамида в виде белого порошка. ЖХ-МС: 567,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,95 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,55 (м, 1H), 7,49 (м, 2H), 7,40 (м, 1H), 7,07 (м, 1H), 6,94 (м, 2H), 3,83 (м, 2H), 3,60 (д, J=8,0 Гц, 2H), 3,54 (д, J=8,0 Гц, 2H), 3,47 (с, 2H), 2,97 (т, J=10,4 Гц, 2H), 2,39 (м, 1H), 1,65 (м, 2H), 1,14 (м, 2H).

Следующие соединения были получены способом, аналогичным способу Примера 283.



№ Примера	R	Соединение	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup>
284		4-{3-(цианометил)-3-[3-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиррол-1-ил]азетидин-1-ил}-N-(2-метоксипиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид	512,2

285		4-{3-(цианометил)-3-[3-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиррол-1-ил]азетидин-1-ил}-N-[2-метил-6-(трифторметил) пиридин-3-ил] пиперидин-1-карбоксамид	564,2
286		4-{3-(цианометил)-3-[3-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиррол-1-ил]азетидин-1-ил}-N-(2,4-дифторфенил) пиперидин-1-карбоксамид	517,2
287		4-{3-(цианометил)-3-[3-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиррол-1-ил]азетидин-1-ил}-N-(2-цианофенил) пиперидин-1-карбоксамид	506,2
288		4-{3-(цианометил)-3-[3-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиррол-1-ил]азетидин-1-ил}-N-(2-метоксифенил) пиперидин-1-карбоксамид	511,2
289		N-(2-хлор-4-фторфенил)-4-{3-(цианометил)-3-[3-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиррол-1-ил]азетидин-1-ил} пиперидин-1-карбоксамид	533,2

290		4-{3-(цианометил)-3-[3-(7H-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1H-пиррол-1-ил]азетидин-1-ил}-N-[3-(трифторметил) пиридин-2-ил] пиперидин-1-карбоксамид	550,2
291		4-{3-(цианометил)-3-[3-(7H-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1H-пиррол-1-ил]азетидин-1-ил}-N-[4-(трифторметил) пиридин-3-ил] пиперидин-1-карбоксамид	550,2
292		4-{3-(цианометил)-3-[3-(7H-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1H-пиррол-1-ил]азетидин-1-ил}-N-(3-фторпиридин-2-ил) пиперидин-1-карбоксамид	500,2
293		4-{3-(цианометил)-3-[3-(7H-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1H-пиррол-1-ил]азетидин-1-ил}-N-(4-хлор-2-цианофенил) пиперидин-1-карбоксамид	540,2

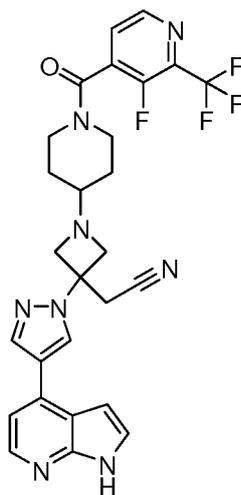
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Примера 284: δ 11,85 (ушир., 1H), 8,55 (с, 1H), 7,87 (дд, 1H), 7,77 (м, 2H), 7,69 (с, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,03 (м, 1H), 6,87 (м, 3H), 3,82 (с, 3H), 3,77 (м, 2H), 3,55 (д, 2H), 3,48 (д, 2H), 3,42 (с, 2H), 2,95 (т, 2H), 2,34 (м, 1H), 1,62 (м, 2H), 1,13 (м, 2H).

$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 285: $\delta$ 11,95 (ушир., 1H), 8,60 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,83 (м, 2H), 7,66 (д, 1H), 7,50 (м, 1H), 7,07 (м, 1H), 6,94 (м, 2H), 3,87 (м, 2H), 3,61 (д, 2H), 3,56 (д, 2H), 3,47 (с, 2H), 3,05 (т, 2H), 2,42 (с, 4H), 1,70 (м, 2H), 1,20 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 286: $\delta$ 11,99 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,77 (т, $J=5$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J=9$ Гц, 1H), 7,30 (м, 1H), 7,18 (м, 1H), 7,05 (м, 1H), 6,95 (м, 1H), 6,88 (м, 2H), 3,80 (м, 2H), 3,55 (м, 2H), 3,50 (м, 2H), 3,42 (с, 2H), 2,95 (м, 2H), 2,35 (м, 1H), 1,62 (м, 2H), 1,05 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 288: $\delta$ 11,91 (ушир., 1H), 8,55 (с, 1H), 7,76 (м, 1H), 7,57 (м, 2H), 7,45 (м, 1H), 7,02 (м, 1H), 6,90 (м, 4H), 6,79 (м, 1H), 3,78 (м, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,55 (д, 2H), 3,50 (д, 2H), 3,42 (с, 2H), 2,94 (т, 2H), 2,34 (м, 1H), 1,62 (м, 2H), 1,13 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 289: $\delta$ 11,90 (ушир., 1H), 8,55 (с, 1H), 8,20 (ушир., 1H), 7,77 (м, 1H), 7,44 (м, 1H), 7,35 (м, 2H), 7,11 (м, 1H), 7,02 (м, 1H), 6,88 (м, 2H), 3,79 (м, 2H), 3,55 (д, 2H), 3,50 (д, 2H), 3,42 (с, 2H), 2,94 (т, 2H), 2,35 (м, 1H), 1,62 (м, 2H), 1,12 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 290: $\delta$ 12,10 (с, 1H), 10,30 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,25 (д, $J=9$ Гц, 1H), 7,86 (д, $J=10$ Гц, 1H), 7,55 (м, 1H), 7,48 (м, 1H), 7,01 (м, 1H), 6,98 (м, 1H), 3,80 (м, 2H), 3,75 (м, 2H), 3,55 (м, 4H), 3,03 (м, 2H), 2,40 (м, 1H), 1,65 (м, 2H), 1,08 (м, 2H).

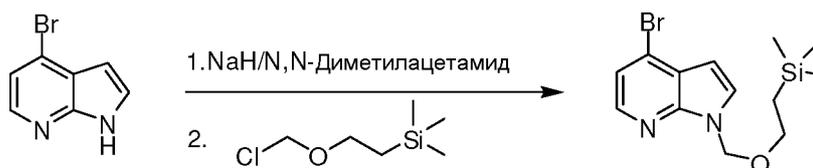
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Примера 291: δ 12,05 (с, 1H), 10,05 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,20 (м, 1H), 7,58 (м, 2H), 7,38 (м, 1H), 7,01 (м, 1H), 3,80 (м, 2H), 3,75 (м, 2H), 3,54 (м, 4H), 3,03 (м, 2H), 2,40 (м, 1H), 1,65 (м, 2H), 1,08 (м, 2H).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Примера 292: δ 12,05 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,60 (м, 4H), 7,00 (д, J=9 Гц, 1H), 3,80 (м, 2H), 3,75 (м, 2H), 3,54 (м, 4H), 3,00 (м, 2H), 2,40 (м, 1H), 1,62 (м, 2H), 1,08 (м, 2H).

**Пример 294.** {1-{1-[3-Фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[3-(7H-пирроло[2,3-d]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил



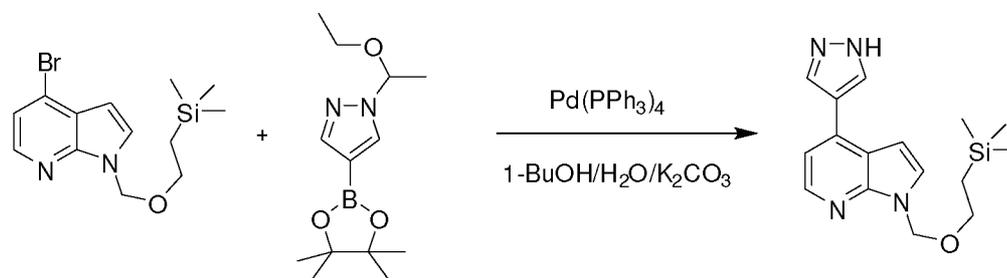
Стадия А: 4-Бром-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-пирроло[2,3-b]пиридин



Раствор 4-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (10,0 г, 0,0508 моль) в ДМФ (40 мл) охладили под азотом до 0°C. Частями добавили гидрид натрия (3,0 г, 0,075 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. К этой смеси медленно добавили

[2-(триметилсилил)этокси]метилхлорид (10,8 мл, 0,061 моль). После перемешивания при 0°C в течение 1 часа реакцию погасили водой и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты промыли водой, насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очистили силикагелевой хроматографией, элюируя 0-25% EtOAc/гексаны с получением 15,7 г (94,5%) заданного продукта в виде желтоватого маслянистого вещества. Найденное ЖХ/МС: 327,1, 329,1 (M+H)<sup>+</sup>.

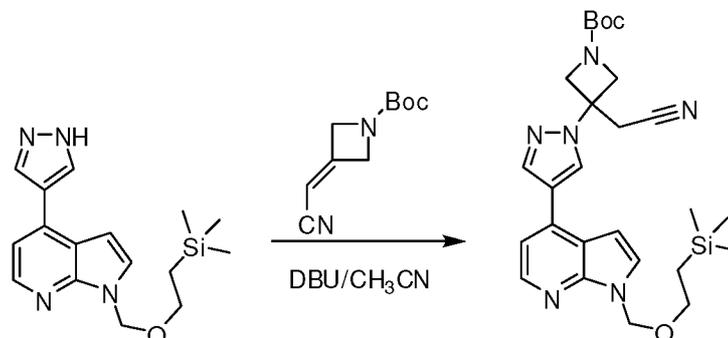
Стадия В: 4-(1H-Пиразол-4-ил)-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-пирроло[2,3-b]пиридин



Смесь 4-бром-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (15,70 г, 47,97 ммоль), 1-(1-этоксиэтил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (14,04 г, 52,77 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (2,772 г, 2,398 ммоль) и карбоната натрия (15,25 г, 143,9 ммоль) в 1,4-диоксане (150 мл) и воде (75 мл) перемешивали при 110°C в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавили EtOAc, и промыли водой и насыщенным соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очистили флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя 10-30% EtOAc/гексаны. Очищенное промежуточное соединение растворили в ТГФ (21 мл), воде (90 мл) и хлороводороде (75 мл, 240 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь довели до pH = 9-10 при помощи 6 н. NaOH. Добавили гексаны (150 мл). Образовавшиеся твердые вещества отфильтровали и промыли водой (3×) с получением 12,9 г (85%) 4-(1H-пиразол-4-ил)-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-пирроло[2,3-b]пиридина в виде твердого белого вещества.

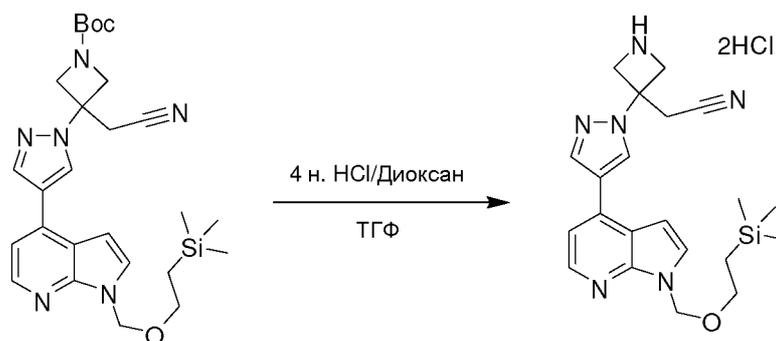
Найденное ЖХ/МС: 315,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия С: трет-Бутил 3-(цианометил)-3-[4-(1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пирразол-1-ил]азетидин-1-карбоксилат



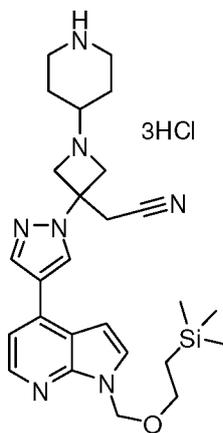
К раствору 4-(1H-пирразол-4-ил)-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (230 мг, 0,73 ммоль) и трет-бутил 3-(цианометил)азетидин-1-карбоксилата (142 мг, 0,73 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавили 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,11 мл, 0,73 ммоль). После перемешивания в течение 5 минут при комнатной температуре смесь стала раствором. Данные ЖХ-МС показали, что реакция завершена. Ацетонитрил выпарили и добавили этилацетат. Смесь промыли 1 н. HCl, насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили силикагелевой хроматографией (0-80% EtOAc/гексаны) с получением 341 мг трет-бутил 3-(цианометил)-3-[4-(1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пирразол-1-ил]азетидин-1-карбоксилата в виде бесцветного маслянистого вещества. Найденное ЖХ/МС: 509,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия D: {3-[4-(1-{[2-(Триметилсилил)этокси]метил}-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пирразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил•2[HCl]



К раствору *трет*-бутил 3-(цианометил)-3-[4-(1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-карбоксилата (341 мг, 0,67 ммоль) в ТГФ (5 мл) и метаноле (5 мл) добавили 4,0 М раствор хлороводорода в 1,4-диоксане (5 мл, 20 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и концентрировали с получением 347 мг (100%) {3-[4-(1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила•2[НCl] в виде желтоватого твердого вещества. Найденное ЖХ/МС: 409,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия E: {1-Пиперидин-4-ил-3-[4-(1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила тригидрохлорид



К смеси {3-[4-(1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила•2[НCl] (347 мг, 0,70 ммоль), *трет*-бутил 4-оксо-1-пиперидинкарбоксилата (134 мг, 0,70 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (0,467 мл, 2,68 ммоль) в ТГФ (10,0 мл) добавили триацетоксиборгидрид натрия (284 мг, 1,34 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов,

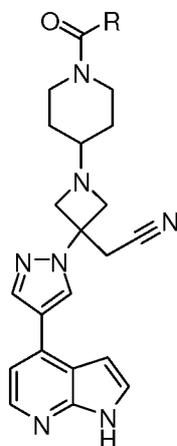
и погасили насыщенным соевым раствором. Полученный раствор экстрагировали EtOAc (2 раза). Объединенные экстракты промыли водой, насыщенным соевым раствором и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования и выпаривания остаток очистили флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя 50-100% EtOAc/гексаны. Очищенное промежуточное соединение (МС: [M+H]<sup>+</sup> = 592,3) растворили в ТГФ (6 мл). К этому раствору добавили 4,0 М раствор HCl в 1,4-диоксане (6 мл, 24 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и концентрировали с получением 260 мг {1-пиперидин-4-ил-3-[4-(1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила тригидрохлорида в виде желтоватого твердого вещества. Найденное ЖХ/МС: 492,0 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>), δ 9,45 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,35 (д, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,33 (д, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,10 (м, 1H), 5,69 (с, 2H), 4,93 (д, 2H), 4,54 (д, 2H), 3,75-3,60 (м, 1H), 3,55 (с, 2H), 3,55 (с, 2H), 3,52 (т, 2H), 3,49-3,37 (м, 2H), 2,81 (м, 2H), 2,12 (д, 2H), 1,80 (м, 2H), 0,82 (т, 2H), -0,11 (с, 9H).

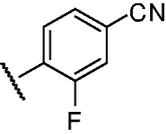
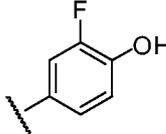
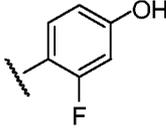
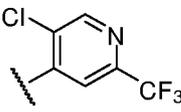
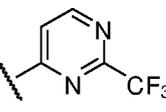
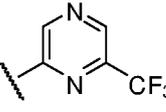
Стадия F: {1-{1-[3-Фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил

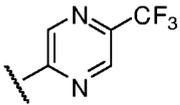
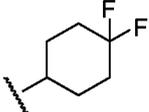
Смесь {1-пиперидин-4-ил-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7H-пирроло[2,3-d]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила тригидрохлорида (1,22 г, 2,03 ммоль), 3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиновой кислоты (460 мг, 2,2 ммоль), бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфата (1,07 г, 2,42 ммоль) и триэтиламина (2,0 мл, 14 ммоль) в DMF (10,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Данные ЖХ-МС показали, что реакция завершена. К реакционной смеси добавили EtOAc (60 мл) и насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> (60 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 минут, органическую фазу отделили, а водный слой экстрагировали EtOAc три раза. Объединенные экстракты промыли насыщенным

солевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , отфильтровали и выпарили при пониженном давлении. Остаток очистили флэш-хроматографией и получили {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7-{2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиррол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил в виде белого порошка. Порошок растворили в 10 мл ТФК/ДХМ (1:1). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов раствор концентрировали. Остаток растворили в 10 мл раствора 20% этилендиамина/MeOH. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов раствор концентрировали. В результате очистки ВЭЖХ (способ В) получили конечное соединение {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[3-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пирразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил. ЖХ-МС: 553,3 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,42 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,57 (д, J=4,7 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,06 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,53 (т, J=4,5 Гц, 1H), 7,38 (дд, J<sub>1</sub>=3,6 Гц, J<sub>2</sub>=2,4 Гц, 1H), 7,16 (д, J=5,1 Гц, 1H), 6,69 (дд, J<sub>1</sub>=3,7 Гц, J<sub>2</sub>=2,1 Гц, 1H), 4,21 (м, 1H), 3,76 (м, 2H), 3,63 (дд, J<sub>1</sub>=7,4 Гц, J<sub>2</sub>=5,8 Гц, 2H), 3,46 (м, 2H), 3,35 (с, 2H), 3,11 (м, 1H), 2,56 (м, 1H), 1,84 (м, 1H), 1,71 (м, 1H), 1,49 (м, 1H), 1,40 (м, 1H).

Следующие соединения были получены способом, аналогичным способу Примера 294.



№ Примера	R	Соединение	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup>
295		4- [(4- {3- (цианометил) -3- [4- (1Н-пирроло [2, 3-б] пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-ил) карбонил] -3-фторбензонитрил	509, 2
296		{1- [1- (3-фтор-4-гидроксибензоил) пиперидин-4-ил] -3- [4- (1Н-пирроло [2, 3-б] пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	500, 2
297		{1- [1- (2-фтор-4-гидроксибензоил) пиперидин-4-ил] -3- [4- (1Н-пирроло [2, 3-б] пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	500, 2
298		{1- {1- [5-хлор-2- (трифторметил) изоникотиноил] -пиперидин-4-ил} -3- [4- (1Н-пирроло [2, 3-б] пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	569, 2
299		[3- [4- (1Н-пирроло [2, 3-б] пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] -1- (1- { [2- (трифторметил) пиримидин-4-ил] карбонил} пиперидин-4-ил) азетидин-3-ил] ацетонитрил	536, 2
300		[3- [4- (1Н-пирроло [2, 3-б] пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] -1- (1- { [6- (трифторметил) пиазин-2-ил] карбонил} пиперидин-4-ил) азетидин-3-ил] ацетонитрил	536, 3

301		[3-[4-(1Н-пирроло [2,3- <i>b</i> ] пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-1-(1-{[5-(трифторметил) пиразин-2-ил] карбонил} пиперидин-4-ил) азетидин-3-ил] ацетонитрил	536,3
302		{1-{1-[(4,4-дифторциклогексил) карбонил]-пиперидин-4-ил}-3-[4-(1Н-пирроло [2,3- <i>b</i> ] пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	508,2

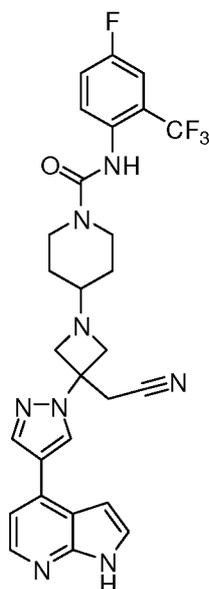
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) Примера 296: δ 8,94 (с, 1H), 8,24 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,05 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,52 (дд, J<sub>1</sub>=8,0 Гц, J<sub>2</sub>=1,5 Гц, 1H), 7,49 (дд, J<sub>1</sub>=8,1 Гц, J<sub>2</sub>=6,1 Гц, 1H), 7,42 (дд, J<sub>1</sub>=8,4 Гц, J<sub>2</sub>=0,8 Гц, 1H), 7,36 (дд, J<sub>1</sub>=3,6 Гц, J<sub>2</sub>=2,3 Гц, 1H), 7,16 (д, J=5,0 Гц, 1H), 6,69 (дд, J<sub>1</sub>=3,6 Гц, J<sub>2</sub>=1,8 Гц, 1H), 4,25 (с, 1H), 3,74 (м, 2H), 3,62 (дд, J<sub>1</sub>=7,6 Гц, J<sub>2</sub>=3,5 Гц, 1H), 3,46 (м, 1H), 3,35 (с, 2H), 3,09 (м, 1H), 2,53 (м, 1H), 1,81 (м, 1H), 1,65 (м, 1H), 1,45 (м, 1H), 1,22 (м, 1H), 0,85 (м, 1H).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) Примера 297: δ 11,64 (ушир.с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,12 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,45 (д, J=3,60 Гц, 1H), 7,26 (д, J=5,10 Гц, 1H), 7,09 (т, J=8,40 Гц, 1H), 6,80 (д, J=3,30 Гц, 1H), 6,56 (м, 2H), 4,01 (м, 1H), 3,65 (м, 2H), 3,50 (м, 2H), 3,46 (с, 2H), 3,38 (м, 2H), 3,01 (м, 1H), 2,51 (м, 1H), 1,64 (м, 2H), 1,11 (м, 2H).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) Примера 300: δ 12,09 (ушир.с, 1H), 9,59 (с, 1H), 9,48 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,49 (д, 1H), 7,82 (дд, 1), 7,63 (дд, 1H), 7,16 (д, 1H), 4,39 (м, 1H), 4,02 (д, 2H), 3,90 (дд, 2H), 3,83 (м, 1H), 3,61 (с, 2H), 3,58 (м, 1H), 3,45 (м, 1H), 2,86 (м, 1H), 2,02 (м, 2H), 1,59 (м, 2H).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 301:  $\delta$  12,07 (ушир.с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,68 (с, 2H), 8,41 (с, 2H), 7,61 (д, 1H), 7,06 (д, 1H), 4,55 (м, 1H), 4,05 (м, 1H), 3,75 (дд, 2H), 3,59 (дд, 2H), 3,55 (м, 2H), 3,32 (с, 2H), 3,30 (м, 1H), 1,80 (м, 2H), 1,30 (м, 2H).

**Пример 303. 4-{3-(Цианометил)-3-[4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-N-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]пиперидин-1-карбоксамид**

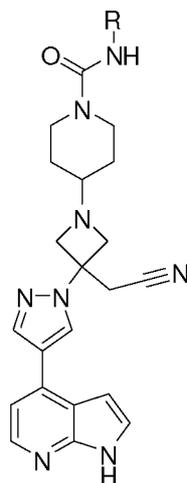


К раствору {1-пиперидин-4-ил-3-[4-(1-{[2-(триметилсилил)этоксид]метил}-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила тригидрохлорида (40 мг, 0,08 ммоль) в ТГФ (8 мл) добавили триэтиламин (0,025 г, 0,24 ммоль) и 4-фтор-1-изоцианато-2-(трифторметил)бензол (18 мг, 0,086 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа и концентрировали. В результате очистки комбинированной флэш-хроматографией с использованием 30-100% EtOAc/гексаны получили продукт в виде порошка. ЖХ-МС: 697,1 (M+H)<sup>+</sup>.

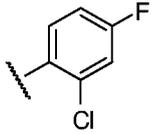
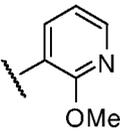
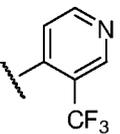
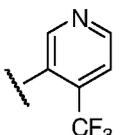
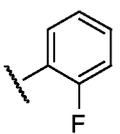
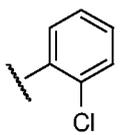
Полученное вышеупомянутое твердое вещество растворили в 50 М растворе трифторуксусной кислоты в метиленхлориде (2 мл, 100 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение одного часа растворители удалили. Остаток растворили в метаноле

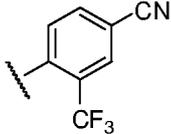
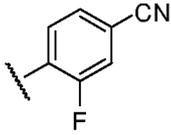
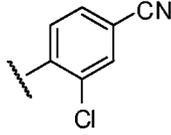
(2 мл) и этилендиамина (0,024 г, 0,40 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение одного часа раствор очистили при помощи ВЭЖХ (способ В) с получением 4-{3-(цианометил)-3-[4-(1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-N-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]пиперидин-1-карбоксамид в виде белого порошка. ЖХ-МС: 567,2 (М+Н). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,70 (с, 1Н), 8,68 (с, 1Н), 8,26 (м, 1Н), 8,23 (с, 1Н), 8,18 (д, J=4,8 Гц, 1Н), 7,57 (дд, J<sub>1</sub>=7,2 Гц, J<sub>2</sub>=3,2 Гц, 1Н), 7,50 (м, 2Н), 7,41 (м, 1Н), 7,32 (д, J=7,2 Гц, 1Н), 6,86 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 3,86 (м, 2Н), 3,73 (д, J=8,0 Гц, 2Н), 3,58 (д, J=8,4 Гц, 2Н), 3,52 (с, 2Н), 2,99 (т, J=10,6 Гц, 2Н), 2,43 (м, 1Н), 1,68 (м, 2Н), 1,12 (м, 2Н).

Следующие соединения были получены способом, аналогичным способу Примера 303.



№ Примера	R	Соединение	ЖХ-МС (М+Н) +
304		4-{3-(цианометил)-3-[4-(1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-N-(2,4-дифторфенил)пиперидин-1-карбоксамид	517,2

305		N-(2-хлор-4-фторфенил)-4-{3-(цианометил)-3-[4-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}пиперидин-1-карбоксамид	533,2
306		4-{3-(цианометил)-3-[4-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-N-(2-метоксипиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид	512,3
307		4-{3-(цианометил)-3-[4-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-N-[3-(трифторметил)пиридин-4-ил]пиперидин-1-карбоксамид	550,2
308		4-{3-(цианометил)-3-[4-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-N-[4-(трифторметил)пиридин-3-ил]пиперидин-1-карбоксамид	550,2
309		4-{3-(цианометил)-3-[4-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-N-(2-фторфенил)пиперидин-1-карбоксамид	499,3
310		N-(2-хлорфенил)-4-{3-(цианометил)-3-[4-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}пиперидин-1-карбоксамид	515,2

311		4-{3-(цианометил)-3-[4-(1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-N-[4-циано-2-(трифторметил)фенил]пиперидин-1-карбоксамид	574,2
312		N-(4-циано-2-фторфенил)-4-{3-(цианометил)-3-[4-(1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}пиперидин-1-карбоксамид	524,1
313		N-(2-хлор-4-цианофенил)-4-{3-(цианометил)-3-[4-(1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}пиперидин-1-карбоксамид	540,2

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Примера 304: δ 11,65 (ушир., 1Н), 8,62 (с, 1Н), 8,21 (с, 2Н), 8,13 (д, 1Н), 7,46 (м, 1Н), 7,28 (м, 2Н), 7,16 (м, 1Н), 6,93 (м, 1Н), 6,81 (м, 1Н), 3,80 (м, 2Н), 3,68 (д, 2Н), 3,53 (д, 2Н), 3,48 (с, 2Н), 2,93 (т, 2Н), 2,40 (м, 1Н), 1,64 (д, 2Н), 1,12 (м, 2Н).

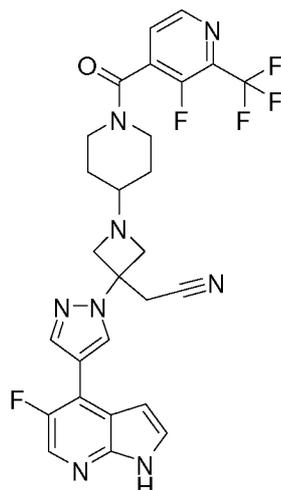
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Примера 305: δ 11,65 (ушир., 1Н), 8,63 (с, 1Н), 8,21 (с, 1Н), 8,17 (с, 1Н), 8,13 (д, 1Н), 7,46 (м, 1Н), 7,36 (м, 2Н), 7,27 (д, 1Н), 7,10 (м, 1Н), 6,81 (м, 1Н), 3,82 (м, 2Н), 3,68 (д, 2Н), 3,53 (д, 2Н), 3,48 (с, 2Н), 2,94 (т, 2Н), 2,38 (м, 1Н), 1,65 (д, 2Н), 1,13 (м, 2Н).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Примера 306: δ 11,65 (ушир., 1Н), 8,63 (с, 1Н), 8,21 (с, 1Н), 8,17 (с, 1Н), 8,13 (д, 1Н), 7,88 (д, 1Н), 7,75 (м, 1Н), 7,70 (с, 1Н), 7,45 (д, 1Н), 6,87 (м, 1Н), 6,81 (м, 1Н), 3,82 (с, 3Н), 3,79 (м, 2Н), 3,68 (д, 2Н), 3,53 (д, 2Н), 3,48 (с, 2Н), 2,95 (т, 2Н), 2,38 (м, 1Н), 1,65 (д, 2Н), 1,13 (м, 2Н).

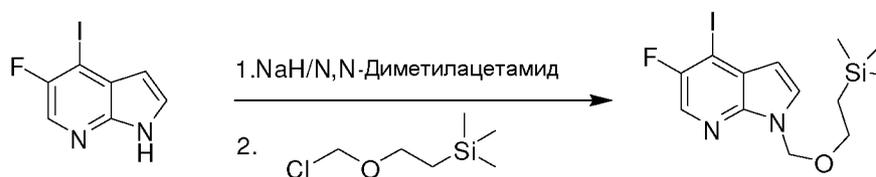
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 307: $\delta$ 11,65 (ушир., 1H), 8,67 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,36 (м, 1H), 8,21 (д, 1H), 8,13 (д, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,46 (м, 1H), 7,27 (д, 1H), 6,81 (м, 1H), 3,79 (м, 2H), 3,68 (м, 2H), 3,53 (д, 2H), 3,48 (с, 2H), 3,01 (т, 2H), 2,38 (м, 1H), 1,66 (д, 2H), 1,15 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 309: $\delta$ 11,65 (ушир., 1H), 8,63 (с, 1H), 8,21 (д, 2H), 8,13 (д, 1H), 7,46 (м, 1H), 7,35 (м, 1H), 7,27 (д, 1H), 7,11 (м, 1H), 7,03 (м, 2H), 6,81 (м, 1H), 3,82 (м, 2H), 3,68 (д, 2H), 3,53 (д, 2H), 3,48 (с, 2H), 2,94 (т, 2H), 2,38 (м, 1H), 1,65 (д, 2H), 1,12 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 310: $\delta$ 11,65 (ушир., 1H), 8,63 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,12 (м, 2H), 7,46 (м, 1H), 7,38 (м, 2H), 7,27 (д, 1H), 7,21 (т, 1H), 7,04 (т, 1H), 6,81 (м, 1H), 3,83 (м, 2H), 3,68 (д, 2H), 3,53 (д, 2H), 3,48 (м, 2H), 2,99 (т, 2H), 2,38 (м, 1H), 1,64 (м, 2H), 1,14 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 312: $\delta$ 11,65 (ушир., 1H), 8,65 (ушир., 1H), 8,62 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,12 (м, 1H), 7,67 (м, 2H), 7,51 (д, 1H), 7,46 (м, 1H), 7,27 (д, 1H), 6,81 (м, 1H), 3,83 (м, 2H), 3,68 (д, 2H), 3,53 (д, 2H), 3,48 (м, 2H), 2,98 (т, 2H), 2,39 (м, 1H), 1,64 (м, 2H), 1,14 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 313: $\delta$ 11,65 (ушир., 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (ушир., 1H), 8,21 (с, 1H), 8,12 (м, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,75 (д, 1H), 7,64 (м, 1H), 7,46 (м, 1H), 7,27 (д, 1H), 6,81 (м, 1H), 3,83 (м, 2H), 3,68 (д, 2H), 3,53 (д, 2H), 3,48 (м, 2H), 3,00 (т, 2H), 2,39 (м, 1H), 1,66 (м, 2H), 1,15 (м, 2H).

**Пример 314. (3-[4-(5-Фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]-1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}азетидин-3-**

ил) ацетонитрил

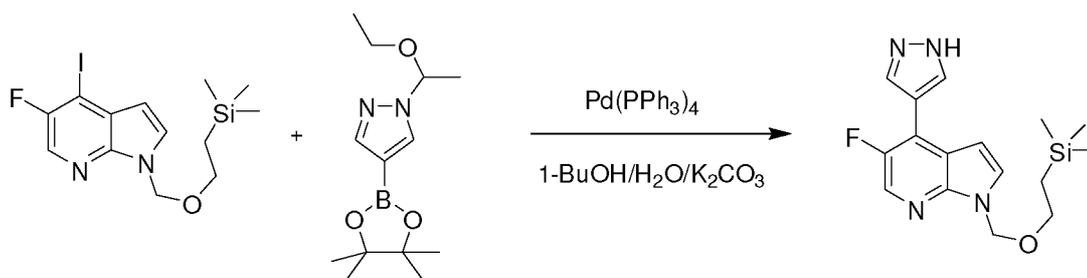


Стадия А: 5-Фтор-4-йод-1-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин



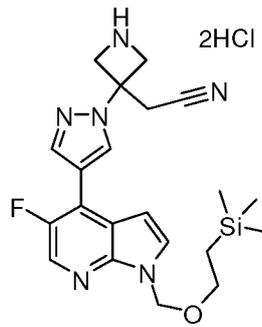
К раствору 5-фтор-4-йод-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина (5,0 г, 0,019 моль) в ДМФ (30,0 мл), охлажденному при 0°C под азотом, частями добавили гидрид натрия (1,13 г, 0,0282 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. К этой смеси медленно добавили [β-(триметилсилил)этокси]метилхлорид (4,05 мл, 0,0229 моль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа и погасили водой. Полученный раствор экстрагировали EtOAc (2 раза). Объединенные экстракты промыли водой, насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очистили силикагелевой хроматографией, элюируя 0-25% EtOAc/гексаны с получением 7,1 г (95%) 5-фтор-4-йод-1-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина в виде желтоватого маслянистого вещества. Найденное ЖХ/МС: 393,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия В: 4-(1Н-Пиразол-4-ил)-5-фтор-1-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин



Смесь 5-фтор-4-йод-1-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (7,20 г, 18,4 ммоль), 1-(1-этоксиил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксоборолан-2-ил)-1H-пиразола (5,36 г, 20,1 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (1,06 г, 0,918 ммоль) и карбоната натрия (5,84 г, 55,1 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) и воде (25 мл) перемешивали при 110°C под азотом в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавили EtOAc, промыли водой и насыщенным соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очистили флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя 10-30% EtOAc/гексаны. Очищенное промежуточное соединение добавили в смесевой раствор ТГФ (8,0 мл), воды (30 мл) и хлороводорода (30 мл, 100 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь довели до pH = 9-10 при помощи 6 н. NaOH и экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные экстракты промыли водой, насыщенным соевым раствором и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования и концентрации остаток добавили в смесь растворителей гексана и EtOAc (9/1, 50 мл). Образовавшееся твердое вещество отфильтровали с получением 4,2 г (69%) 4-(1H-пиразол-4-ил)-5-фтор-1-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-1H-пирроло[2,3-b]пиридина в виде твердого светло-зеленого вещества. Найденное ЖХ/МС: 333,2 (M+H)<sup>+</sup>.

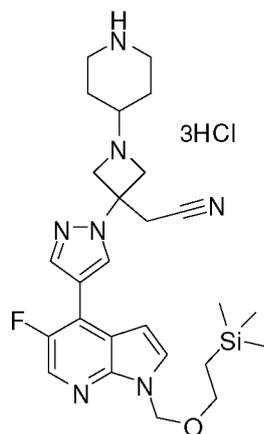
Стадия С: {3-[4-(5-Фтор-1-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил•2[HCl]



К раствору 5-фтор-4-(1H-пиразол-4-ил)-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (2,00 г, 6,02 ммоль) и *трет*-бутил 3-(цианометилен)азетидин-1-карбоксилата (1,168 г, 6,02 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавили 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,8996 мл, 6,02 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали. Остаток очистили силикагелевой хроматографией (0-80% EtOAc/гексаны) с получением 3,05 г (96,3%) *трет*-бутил 3-(цианометил)-3-[4-(5-фтор-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-1-карбоксилата в виде бесцветного маслянистого вещества. Найденное ЖХ/МС: 527,3 (M+N)<sup>+</sup>.

К раствору *трет*-бутил 3-(цианометил)-3-[4-(5-фтор-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-1-карбоксилата (3,05 г, 5,79 ммоль) в ТГФ (40 мл) добавили 4,0 М раствор хлороводорода в 1,4-диоксане (70 мл, 280 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и концентрировали с получением 3,08 г (99,2%) {3-[4-(5-фтор-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила•2[HCl] в виде желтоватого твердого вещества. Найденное ЖХ/МС: 427,2 (M+N)<sup>+</sup>.

Стадия D: {3-[4-(5-фтор-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]-1-пиперидин-4-ил}азетидин-3-ил}ацетонитрил•3[HCl]



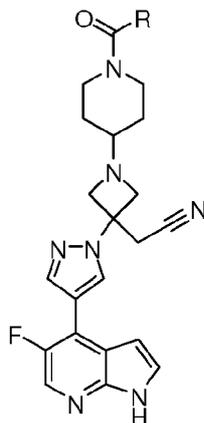
К смеси {3-[4-(5-фтор-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила·2[HCl] (3,10 г, 5,78 ммоль), трет-бутил 4-оксо-1-пиперидинкарбоксилата (1,152 г, 5,784 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (3,022 мл, 17,35 ммоль) в ТГФ (100,0 мл) добавили триацетоксиборгидрид натрия (2,452 г, 11,57 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, и погасили насыщенным соевым раствором. Полученный раствор экстрагировали EtOAc (2 раза). Объединенные экстракты промыли водой, насыщенным соевым раствором и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования и выпаривания остаток очистили флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя 50-100% EtOAc/гексаны. Очищенное промежуточное соединение ([M+H]<sup>+</sup> = 610,3) растворили в ТГФ (50 мл). К этому раствору при 10°C добавили 4,0 М раствор хлороводорода в 1,4-диоксане (50,0 мл, 200 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и концентрировали с получением 3,57 г {3-[4-(5-фтор-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]-1-пиперидин-4-илазетидин-3-ил}ацетонитрила·3[HCl] в виде не совсем белого твердого вещества. Найденное ЖХ/МС: 510,3 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>), δ 9,41 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,35 (д, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,00 (д, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,93 (д, 2H), 4,55 (д, 2H), 3,78-3,60 (м, 1H), 3,55 (с, 2H), 3,51 (т, 2H), 3,47-3,37 (м, 2H), 2,79 (м, 2H), 2,11 (м, 2H), 1,80 (м, 2H), 0,81 (т, 2H), -0,12 (с, 9H).

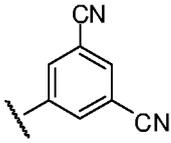
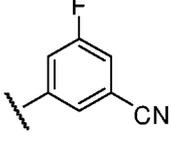
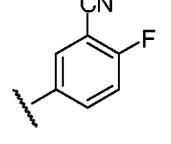
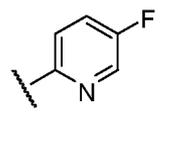
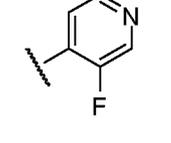
Стадия E: (3-[4-(5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-

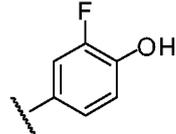
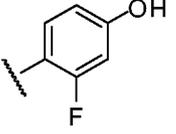
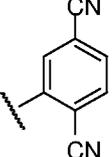
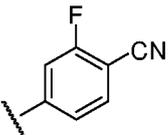
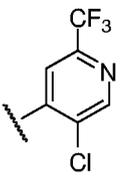
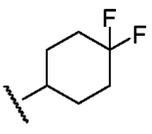
пирозол-1-ил]-1-[1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил]азетидин-3-ил)ацетонитрил

Раствор 3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиновой кислоты (70,0 мг, 0,335 ммоль), {3-[4-(5-фтор-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)-1Н-пирозол-1-ил]-1-пиперидин-4-илазетидин-3-ил}ацетонитрила • 3[НCl] (207 мг, 0,335 ммоль), бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфата (148 мг, 0,335 ммоль) и триэтиламина (0,234 мл, 1,68 ммоль) в метиленхлориде (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. К этой смеси добавили трифторуксусную кислоту (2 мл, 20 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и концентрировали. Остаток растворили в метаноле (2 мл) и этилендиамина (0,5 мл, 7 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов смесь очистили ВЭЖХ (способ В) с получением 11,2 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого белого вещества. Найденное ЖХ/МС: 571,3 (М+Н)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 11,85 (ушир.с, 1Н), 8,65 (д, J=4,4 Гц, 1Н), 8,59 (с, 1Н), 8,23 (д, J=3,2 Гц, 1Н), 8,20 (с, 1Н), 7,89 (с, 1Н), 7,61 (с, 1Н), 6,85 (с, 1Н), 4,04 (м, 1Н), 3,72 (м, 2Н), 3,58 (м, 2Н), 3,53 (м, 2Н), 3,53 (м, 2Н), 3,40 (м, 1Н), 3,25 (м, 1Н), 3,06 (т, J=9,2 Гц, 1Н), 2,54 (м, 1Н), 1,75 (м, 1Н), 1,62 (м, 1Н), 1,26 (м, 1Н), 1,21 (м, 1Н).

Следующие Примеры были получены согласно способам, описанным для Примера 314.



№ Примера	R	Соединение	ЖХ-МС (M+N) +
315		5- [ (4- { 3- (цианометил) -3- [4- (5-фтор-1Н-пирроло [2, 3-б] пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил } пиперидин-1-ил) карбонил] изофталонитрил	534, 3
316		3- [ (4- { 3- (цианометил) -3- [4- (5-фтор-1Н-пирроло [2, 3-б] пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил } пиперидин-1-ил) карбонил] -5-фторбензонитрил	527, 2
317		4- [ (4- { 3- (цианометил) -3- [4- (5-фтор-1Н-пирроло [2, 3-б] пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил } пиперидин-1-ил) карбонил] -3-фторбензонитрил	527, 2
318		5- [ (4- { 3- (цианометил) -3- [4- (5-фтор-1Н-пирроло [2, 3-б] пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил } пиперидин-1-ил) карбонил] -2-фторбензонитрил	527, 2
319		{ 1- { 1- [ (5-фторпиридин-2-ил) карбонил] пиперидин-4-ил } -3- [4- (5-фтор-1Н-пирроло [2, 3-б] пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил } ацетонитрил	503, 2
320		{ 1- [1- (3-фторизоникотиноил) пиперидин-4-ил] -3- [4- (5-фтор-1Н-пирроло [2, 3-б] пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил } ацетонитрил	503, 2
321		{ 1- [1- (3, 5-дифторизоникотиноил) пиперидин-4-ил] -3- [4- (5-фтор-1Н-пирроло [2, 3-б] пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил } ацетонитрил	521, 2

322		{1-[1-(3-фтор-4-гидроксибензоил) пиперидин-4-ил] - 3-[4-(5-фтор-1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	518, 2
323		{1-[1-(2-фтор-4-гидроксибензоил) пиперидин-4-ил] - 3-[4-(5-фтор-1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	518, 2
324		2-[ (4-{3-(цианометил) -3-[4-(5-фтор-1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-ил) карбонил] терефталонитрил	534, 3
325		4-[ (4-{3-(цианометил) -3-[4-(5-фтор-1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-ил) карбонил] -2-фторбензонитрил	527, 2
326		{1-{1-[5-хлор-2-(трифторметил) изоникотиноил] - пиперидин-4-ил} -3-[4-(5-фтор-1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	587, 2
327		{1-{1-[ (4, 4-дифторциклогексил) карбонил] - пиперидин-4-ил} -3-[4-(5-фтор-1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил	526, 3

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 316:  $\delta$  11,81 (ушир.с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,18 (д,  $J=3,00$  Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,88 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,61 (д,  $J=7,80$  Гц, 1H), 7,56 (д,  $J=3,30$  Гц, 1H), 6,81 (д,  $J=3,30$  Гц, 1H), 3,97 (м, 1H), 3,68 (м, 2H), 3,52 (м, 2H), 3,47 (с, 2H), 3,27 (м, 1H), 3,11 (м, 1H), 2,99 (м, 1H), 2,43 (м, 1H), 1,68 (м, 1H), 1,56 (м, 1H), 1,20 (м, 2H).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 317:  $\delta$  11,81 (ушир.с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,18 (д,  $J=3,30$  Гц, 1H), 8,15 (д,  $J=2,1$  Гц, 1H), 7,93 (дд,  $J_1=9,30$  Гц,  $J_2=1,20$  Гц, 1H), 7,72 (дд,  $J_1=7,80$  Гц,  $J_2=1,20$  Гц, 1H), 7,56 (м, 2H), 6,80 (д,  $J=3,30$  Гц, 1H), 4,02 (м, 1H), 3,67 (м, 2H), 3,53 (м, 2H), 3,48 (с, 2H), 3,16 (м, 2H), 2,96 (м, 1H), 2,48 (м, 1H), 1,70 (м, 1H), 1,55 (м, 1H), 1,15 (м, 2H).

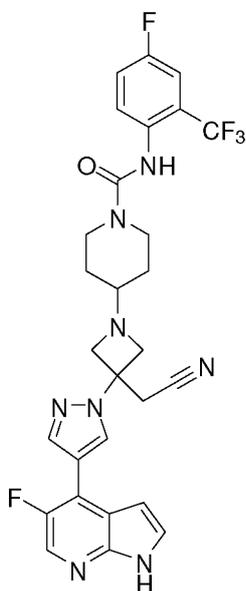
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 318:  $\delta$  11,81 (ушир.с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,18 (д,  $J=3,30$  Гц, 1H), 8,15 (д,  $J=2,1$  Гц, 1H), 7,95 (дд,  $J_1=6,30$  Гц,  $J_2=2,10$  Гц, 1H), 7,74 (м, 1H), 7,54 (м, 2H), 6,81 (м, 1H), 4,00 (м, 1H), 3,68 (м, 2H), 3,52 (м, 2H), 3,47 (с, 2H), 3,01 (м, 3H), 2,45 (м, 1H), 1,64 (м, 2H), 1,20 (м, 2H).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 319:  $\delta$  11,81 (ушир.с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,52 (д,  $J=2,70$  Гц, 1H), 8,18 (д,  $J=3,60$  Гц, 1H), 8,15 (д,  $J=1,80$  Гц, 1H), 7,78 (м, 1H), 7,58 (м, 2H), 6,81 (д,  $J=3,60$  Гц, 1H), 4,04 (м, 1H), 3,67 (м, 2H), 3,52 (м, 2H), 3,50 (с, 2H), 3,08 (м, 3H), 2,46 (м, 1H), 1,70 (м, 1H), 1,58 (м, 1H), 1,16 (м, 2H).

$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 321: $\delta$ 11,86 (ушир.с, 1H), 8,65 (с, 2H), 8,59 (с, 1H), 8,23 (д, $J=3,20$ Гц, 1H), 8,20 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J=3,20$ Гц, 1H), 6,86 (д, $J=3,60$ Гц, 1H), 4,07 (м, 1H), 3,72 (м, 2H), 3,58 (м, 2H), 3,54 (с, 2H), 3,42 (м, 1H), 3,28 (м, 1H), 3,10 (м, 1H), 2,54 (м, 1H), 1,76 (м, 1H), 1,64 (м, 1H), 1,20 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 322: $\delta$ 11,86 (ушир.с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,23 (д, $J=3,60$ Гц, 1H), 8,20 (д, $J=2,00$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J=3,20$ Гц, 1H), 7,14 (дд, $J_1=11,60$ Гц, $J_2=1,60$ Гц, 1H), 7,00 (д, $J=8,00$ Гц, 1H), 6,92 (т, $J=8,00$ Гц, 1H), 6,86 (д, $J=3,60$ Гц, 1H), 3,80 (м, 1H), 3,72 (м, 2H), 3,56 (м, 2H), 3,52 (с, 2H), 3,08 (м, 3H), 2,51 (м, 1H), 1,67 (м, 2H), 1,19 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 323: $\delta$ 11,82 (ушир.с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,18 (д, $J=3,60$ Гц, 1H), 8,15 (д, $J=1,80$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J=3,90$ Гц, 1H), 7,09 (т, $J=8,40$ Гц, 1H), 6,81 (д, $J=3,60$ Гц, 1H), 6,54 (м, 2H), 4,00 (м, 1H), 3,66 (м, 2H), 3,51 (м, 2H), 3,48 (с, 2H), 3,35 (2H), 3,01 (м, 1H), 2,47 (м, 1H), 1,61 (м, 2H), 1,11 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 325: $\delta$ 11,81 (ушир.с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,18 (д, $J=3,30$ Гц, 1H), 8,15 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,94 (т, $J=6,90$ Гц, 1H), 7,56 (м, 2H), 7,34 (дд, $J_1=8,10$ Гц, $J_2=1,20$ Гц, 1H), 6,81 (м, 1H), 3,99 (м, 1H), 3,68 (м, 2H), 3,52 (м, 2H), 3,47 (с, 2H), 3,05 (м, 3H), 2,47 (м, 1H), 1,68 (м, 1H), 1,16 (м, 1H), 1,18 (м, 2H).
$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 326: $\delta$ 11,82 (ушир.с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,18 (д, $J=3,60$ Гц, 1H), 8,15 (д, $J=2,10$ Гц, 1H), 8,06 (д, $J=13,20$ Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 6,81 (д, $J=3,30$ Гц, 1H), 4,02 (м, 1H), 3,68 (м, 2H), 3,50 (м, 4H), 3,19 (м, 2H), 2,94 (м, 1H), 2,48 (м, 1H), 1,67 (м, 2H), 1,20 (м, 2H).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) Примера 327:  $\delta$  11,81 (ушир.с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,18 (д,  $J=3,30$  Гц, 1H), 8,15 (д,  $J=1,80$  Гц, 1H), 7,56 (д,  $J=3,30$  Гц, 1H), 6,81 (д,  $J=3,60$  Гц, 1H), 3,93 (м, 1H), 3,75 (м, 1H), 3,66 (м, 2H), 3,52 (м, 2H), 3,48 (с, 2H), 3,09 (м, 1H), 2,83 (м, 1H), 2,72 (м, 1H), 2,42 (м, 1H), 1,90 (м, 4H), 1,61 (м, 6H), 1,06 (м, 2H).

**Пример 328. 4-{3-(Цианометил)-3-[4-(5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-N-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]пиперидин-1-карбоксамид**

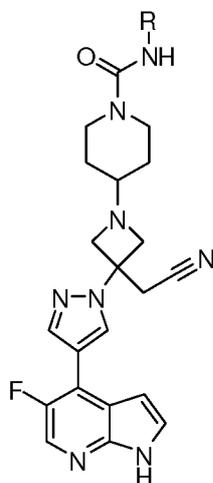


К смеси {3-[4-(5-фтор-1-{2-(триметилсилил)этоксидиметил}-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]-1-пиперидин-4-азетидин-3-ил}ацетонитрила $\cdot$ 3[НСl] (70,0 мг, 0,113 ммоль) и триэтиламина (41,3 мкл, 0,296 ммоль) в ТГФ (4 мл) добавили 4-фтор-1-изоцианато-2-(трифторметил)бензол (23,1 мг, 0,113 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и концентрировали. Остаток разбавили ацетонитрилом (2 мл) и водой (2 мл). Смесь подвергли очистке ВЭЖХ с получением 34 мг (49%) заданного промежуточного соединения. Найденное ЖХ-МС: 715,3 (M+H) $^+$ .

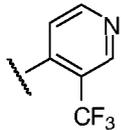
Очищенное промежуточное соединение растворили в метиленхлориде (1 мл) и трифторуксусной кислоте (1 мл, 10 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в

течение 1 часа и концентрировали. Остаток обработали метанолом (1 мл) и этилендиамином (0,2 мл, 3 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и очистили ВЭЖХ (способ В) с получением указанного в заголовке соединения. Найденное ЖХ-МС: 585,1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,86 (ушир.с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,24 (д, J=3,30 Гц, 1H), 8,21 (д, J=2,40 Гц, 1H), 7,61 (т, J=3,30 Гц, 1H), 7,49 (м, 3H), 6,86 (м, 1H), 3,83 (м, 2H), 3,72 (м, 2H), 3,58 (м, 2H), 3,54 (с, 2H), 2,97 (м, 2H), 2,44 (м, 1H), 1,66 (м, 2H), 1,13 (м, 2H).

Следующие примеры были получены согласно способам, описанным для Примера 328.



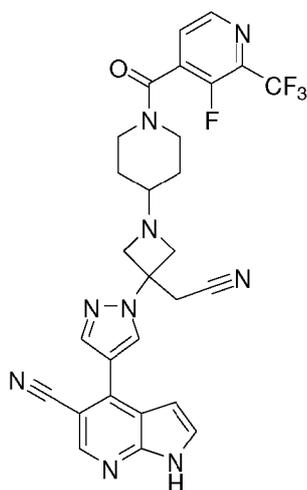
№ Примера	R	Соединение	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup>
329		4-{3-(цианометил)-3-[4-(5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-N-[3-(трифторметил)пиридин-2-ил]пиперидин-1-карбоксамид	568,2
330		4-{3-(цианометил)-3-[4-(5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-N-[4-(трифторметил)пиридин-3-ил]пиперидин-1-карбоксамид	568,2

№ Примера	R	Соединение	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup>
331		4-{3-(цианометил)-3-[4-(5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-N-[3-(трифторметил)пиридин-4-ил]пиперидин-1-карбоксамид	568,2

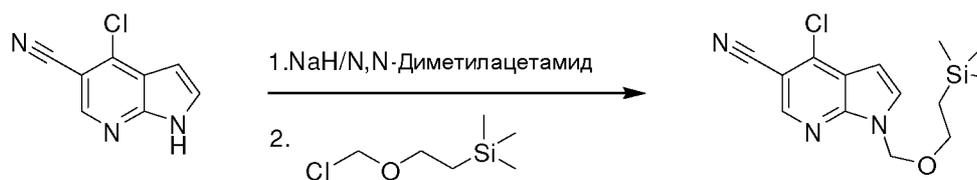
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Примера 330: δ 11,82 (ушир.с, 1H), 8,60 (с, 2H), 8,49 (с, 1H), 8,23 (д, J=3,30 Гц, 1H), 8,20 (д, J=2,10 Гц, 1H), 7,68 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,61 (т, J=3,30 Гц, 1H), 6,86 (м, 1H), 3,84 (м, 2H), 3,72 (м, 2H), 3,58 (м, 2H), 3,54 (с, 2H), 3,01 (м, 2H), 2,49 (м, 1H), 1,68 (м, 2H), 1,15 (м, 2H).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Примера 331: δ 11,82 (ушир.с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,51 (д, J=5,70 Гц, 1H), 8,19 (д, J=3,60 Гц, 1H), 8,16 (д, J=2,10 Гц, 1H), 7,56 (т, J=3,0 Гц, 1H), 7,53 (д, J=5,70 Гц, 1H), 6,81 (дт, J<sub>1</sub>=3,30 Гц, J<sub>2</sub>=1,00 Гц, 1H), 3,77 (м, 2H), 3,68 (м, 2H), 3,53 (м, 2H), 3,49 (с, 2H), 3,00 (м, 2H), 2,42 (м, 1H), 1,64 (м, 2H), 1,13 (м, 2H).

**Пример 332. 4-[1-(3-(Цианометил)-1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}азетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбонитрил**

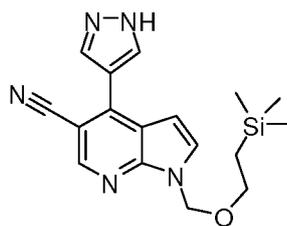


Стадия А: 4-Хлор-5-циано-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин



К суспензии гидрида натрия (1,8 г, 45,1 ммоль) в *N,N*-диметилацетамиде (10 мл) при  $-5^{\circ}\text{C}$  (баня изо льда и соли) медленно добавили темный раствор 4-хлор-5-циано-пирроло[2,3-*d*]пиридина (6,0 г, 39 ммоль) в *N,N*-диметилацетамиде (10 мл). Колбу и капельную воронку промыли *N,N*-диметилацетамидом (5 мл). Сразу выделилось большое количество газа. Смесь стала слегка мутной оранжевого цвета, ее перемешивали при  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 1 часа до получения светло-коричневой мутной смеси. К этой смеси медленно добавили  $[\beta$ -(триметилсилил)этокси]метилхлорид (7,6 г, 45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 1 часа и погасили добавлением 12 мл  $\text{H}_2\text{O}$ . После погашения реакции добавили  $\text{H}_2\text{O}$  (120 мл). Затем добавили МТВЭ (120 мл). Смесь перемешивали в течение 10 минут. Отделили органический слой. Водный слой экстрагировали еще одной порцией МТВЭ (120 мл). Органические экстракты объединили, промыли насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 10 г (95%) неочищенного продукта, 4-хлор-5-циано-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина в виде темного маслянистого вещества. ЖХ-МС: 308,1 (M+N)<sup>+</sup>. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия В: 4-(1Н-Пиразол-4-ил)-5-циано-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин

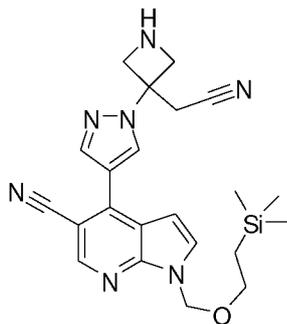


В 250 мл круглодонную колбу загрузили 4-хлор-5-циано-1-

{ [2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-пирроло[2,3-d]пиридин (5,00 г, 17,6 ммоль), 1-бутанол (25,0 мл), 1-(1-этоксиэтил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (7,06 г, 26,4 ммоль), воду (25,0 мл) и карбонат калия (6,17 г, 44,08 ммоль). Этот раствор дегазировали 4 раза, каждый раз наполняя азотом. К раствору добавили тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (2,071 г, 1,773 ммоль). Раствор дегазировали 4 раза, каждый раз наполняя азотом, и перемешивали при 100°C в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь отфильтровали через слой целита и промыли целит этилацетатом (42 мл). Фильтрат объединили и отделили органический слой. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровали, выпарили при пониженном давлении с получением маслянистого остатка, который очистили на комбинированной флэш-колонке с получением 3,8 г (53%) заданного промежуточного соединения. ЖХ-МС: 412,2 (M+N)<sup>+</sup>.

Смесь 3,8 г полученного вышеупомянутого промежуточного соединения в 20 мл 2 н. водного раствора HCl и 20 мл CHCl<sub>3</sub> перемешивали при комнатной температуре в течение выходных дней. Органический слой отделили, а водный слой экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные экстракты сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровали, выпарили при пониженном давлении с получением 2,9 г (97%) 4-(1H-пиразол-4-ил)-5-циано-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-пирроло[2,3-b]пиридина. ЖХ-МС: 340,2 (M+N)<sup>+</sup>.

Стадия С: 4-{1-[3-(Цианометил)азетидин-3-ил]-1H-пиразол-4-ил}-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбонитрил•2[HCl]



К

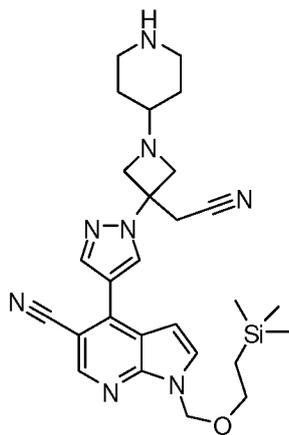
раствору

4-(1H-пиразол-4-ил)-1-{[2-

(триметилсилил)этоксиметил}-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-карбонитрила (2,26 г, 6,66 ммоль) и *трет*-бутил 3-(цианометил)азетидин-1-карбоксилата (1,293 г, 6,66 ммоль) в ацетонитриле (40 мл) добавили 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,996 мл, 6,66 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали. В результате очистки силикагелевой хроматографией (0-80% EtOAc/гексаны) получили 2,20 г (62%) промежуточного соединения, *трет*-бутил 3-(цианометил)-3-[4-(5-циано-1-{[2-(триметилсилил)этоксиметил]-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-карбоксилата в виде бесцветного маслянистого вещества. Найденное ЖХ-МС: 534,3 (M+N)<sup>+</sup>.

К раствору полученного выше маслянистого промежуточного соединения (2,20 г, 4,12 ммоль) в ТГФ (40 мл) добавили 4,0 М раствор хлороводорода в 1,4-диоксане (70 мл, 280 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и концентрировали с получением 2,23 г (99,6%) заданного продукта в виде желтоватого твердого вещества. Найденное ЖХ/МС: 434,2 (M+N)<sup>+</sup>.

Стадия D: 4-{1-[3-(Цианометил)-1-пиперидин-4-илазетидин-3-ил]-1Н-пиразол-4-ил}-1-{[2-(триметилсилил)этоксиметил]-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-карбонитрил}•3[НСl]



К смеси 4-{1-[3-(цианометил)азетидин-3-ил]-1Н-пиразол-4-ил}-1-{[2-(триметилсилил)этоксиметил]-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-карбонитрила}•2[НСl] (2,0 г, 3,68 ммоль), *трет*-бутил 4-оксо-1-пиперидинкарбоксилата (0,734 г, 3,68 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (3,21 мл, 18,4 ммоль) в ТГФ (70,0 мл)

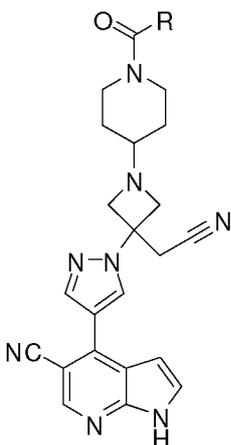
добавили триацетоксиборгидрид натрия (1,56 г, 7,37 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и погасили насыщенным соевым раствором. Полученный раствор экстрагировали EtOAc (2 раза). Объединенные экстракты промыли водой, насыщенным соевым раствором и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования и выпаривания остаток очистили флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя 50-100% EtOAc/гексаны. Очищенное промежуточное соединение растворили в ТГФ (30 мл). К этому раствору при 10°C добавили 4,0 М раствор хлороводорода в 1,4-диоксане (30,0 мл, 1,20 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и концентрировали с получением 2,01 г (87,2%) заданного продукта в виде не совсем белого твердого вещества. Найденное ЖХ/МС: 517,3 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9,29 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,97 (д, 1H), 6,97 (с, 1H), 5,69 (с, 2H), 5,94 (м, 2H), 4,55 (м, 2H), 3,73-3,56 (м, 2H), 3,63 (т, 2H), 3,52 (м, 2H), 3,47-3,35 (м, 3H), 2,81 (м, 2H), 2,10 (м, 2H), 1,75 (м, 2H), 0,82 (т, 2H), -0,11 (с, 9H).

*Стадия E: 4-[1-(3-(Цианометил)-1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}азетидин-3-ил)-1H-пирроло-4-ил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбонитрил*

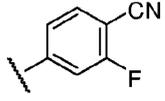
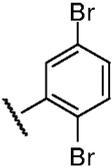
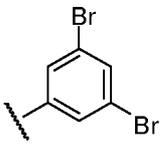
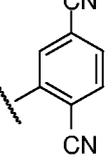
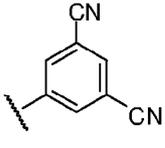
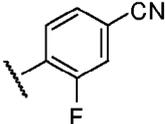
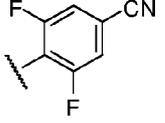
Смесь 3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиновой кислоты (70,0 мг, 0,335 ммоль), 4-{1-[3-(цианометил)-1-пиперидин-4-илазетидин-3-ил]-1H-пирроло-4-ил}-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбонитрила•3[HCl] (210 мг, 0,335 ммоль), бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфата (149 мг, 0,335 ммоль) и триэтиламина (0,234 мл, 1,68 ммоль) в ДМФ (2,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавили водой, затем экстрагировали EtOAc (2 раза). Объединенные экстракты промыли насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>, водой, насыщенным соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования и выпаривания остаток очистили флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя 0-10% MeOH/EtOAc с получением 143 мг промежуточного соединения. Найденное ЖХ-МС: 708,1 (M+H)<sup>+</sup>.

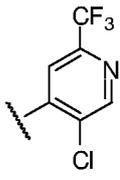
Очищенное промежуточное соединение, упомянутое выше (143 мг), растворили в метиленхлориде (10 мл) и трифторуксусной кислоте (10 мл, 100 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и концентрировали. Остаток обработали метанолом (10 мл) и этилендиамином (5 мл, 70 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. В результате очистки флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя 5-15% MeOH/EtOAc, получили 63 мг (55%) указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества. Найденное ЖХ/МС: 578,2 (M+1)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 12,34 (ушир.с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,60 (д, J=4,80 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,84 (т, J=4,80 Гц, 1H), 7,68 (д, J=3,60 Гц, 1H), 6,79 (д, J=3,60 Гц, 1H), 4,01 (м, 1H), 3,68 (м, 2H), 3,54 (м, 2H), 3,49 (м, 2H), 3,36 (м, 1H), 3,22 (м, 1H), 3,03 (м, 1H), 2,50 (м, 1H), 1,69 (м, 1H), 1,57 (м, 1H), 1,16 (м, 2H).

Следующие соединения были получены согласно способам, описанным для Примера 332.



№ Примера	R	Соединение	ЖХ-МС (M+H) <sup>+</sup>
333		4-{1-[1-[1-(3-циано-5-фторбензоил) пиперидин-4-ил]-3-(цианометил) азетидин-3-ил]-1H-пиразол-4-ил}-1H-пирроло[2,3-b] пиридин-5-карбонитрил	534,2

334		4-{1-[1-[1-(4-циано-3-фторбензоил) пиперидин-4-ил]-3-(цианометил) азетидин-3-ил]-1Н-пиразол-4-ил]-1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-5-карбонитрил	534, 2
335		4-(1-{3-(цианометил)-1-[1-(2,5-дибромбензоил) пиперидин-4-ил] азетидин-3-ил}-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-5-карбонитрил	649, 1
336		4-(1-{3-(цианометил)-1-[1-(3,5-дибромбензоил) пиперидин-4-ил] азетидин-3-ил}-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-5-карбонитрил	649, 1
337		2-[4-{3-(цианометил)-3-[4-(5-циано-1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-ил) карбонил] терефталонитрил	541, 2
338		5-[4-{3-(цианометил)-3-[4-(5-циано-1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-ил) карбонил] изофталонитрил	541, 2
339		4-{1-[1-[1-(4-циано-2-фторбензоил) пиперидин-4-ил]-3-(цианометил) азетидин-3-ил]-1Н-пиразол-4-ил]-1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-5-карбонитрил	534, 2
340		4-{1-[1-[1-(4-циано-2,6-дифторбензоил) пиперидин-4-ил]-3-(цианометил) азетидин-3-ил]-1Н-пиразол-4-ил]-1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-5-карбонитрил	552, 1

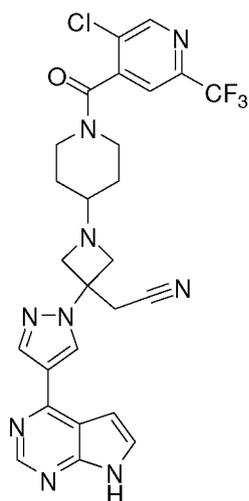
341		4-{1-[1-{1-[5-хлор-2-(трифторметил)изоникотиноил]-пиперидин-4-ил}-3-(цианометил)азетидин-3-ил]-1Н-пиразол-4-ил}-1Н-пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-5-карбонитрил	594,2
-----	---	---	-------

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Примера 339: δ 12,28 (ушир.с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,92 (дд, J<sub>1</sub>=9,30 Гц, J<sub>2</sub>=1,20 Гц, 1H), 7,72 (дд, J<sub>1</sub>=7,80 Гц, J<sub>2</sub>=1,20 Гц, 1H), 7,67 (д, J=3,90 Гц, 1H), 7,56 (т, J=7,20 Гц, 1H), 6,78 (д, J=3,60 Гц, 1H), 4,00 (м, 1H), 3,67 (м, 2H), 3,54 (м, 2H), 3,49 (с, 2H), 3,21 (м, 2H), 2,96 (м, 1H), 2,49 (м, 1H), 1,63 (м, 2H), 1,18 (м, 2H).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Примера 340: δ 8,66 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,89 (д, J=7,80 Гц, 1H), 7,67 (д, J=3,90 Гц, 1H), 6,78 (д, J=3,60 Гц, 1H), 4,01 (м, 1H), 3,71 (м, 2H), 3,57 (м, 2H), 3,50 (с, 2H), 3,38 (м, 2H), 3,03 (м, 1H), 2,46 (м, 1H), 1,68 (м, 1H), 1,55 (м, 1H), 1,14 (м, 2H).

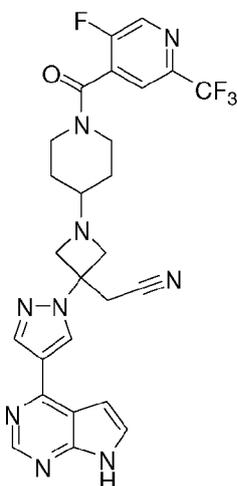
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Примера 341: δ 12,26 (ушир.с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,06 (д, J=10,5 Гц, 1H), 7,67 (д, J=3,90 Гц, 1H), 6,79 (д, J=3,60 Гц, 1H), 4,02 (м, 1H), 3,68 (м, 2H), 3,55 (м, 2H), 3,47 (с, 2H), 3,23 (м, 2H), 2,95 (м, 1H), 2,49 (м, 1H), 1,60 (м, 2H), 1,21 (м, 2H).

**Пример 342. {1-{1-[5-Хлор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил**



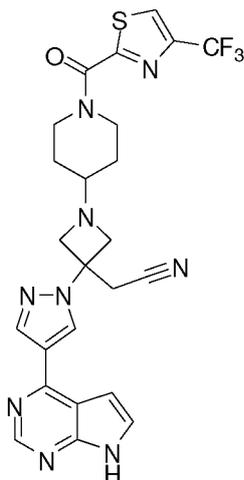
По реакции {1-пиперидин-4-ил-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила тригидрохлорида с 5-хлор-2-трифторметилизониотиновой кислотой, выполненной способом, описанным для Примера 1, с последующей очисткой ВЭЖХ (способ В), получили указанное в заголовке соединение. ЖХ-МС: 570,2 (M+N)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 12,08 (ушир.с, 1H), 8,92 (, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,11 (д, J=14,09 Гц, 1H), 7,59 (д, J=3,30 Гц, 1H), 7,04 (д, J=3,30 Гц, 1H), 4,07 (м, 1H), 3,73 (м, 2H), 3,56 (м, 2H), 3,52 (с, 2H), 3,26 (м, 2H), 2,98 (м, 1H), 2,53 (м, 1H), 1,69 (м, 2H), 1,25 (м, 2H).

**Пример 343.** {1-{1-[5-Фтор-2-(трифторметил)изониотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил



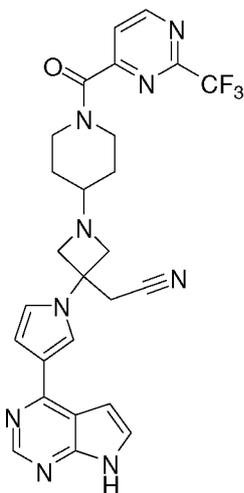
По реакции {1-пиперидин-4-ил-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила тригидрохлорида с 5-фтор-2-трифторметилизоникотиновой кислотой, выполненной способом, описанным для Примера 1, с последующей очисткой ВЭЖХ (способ В), получили указанное в заголовке соединение. ЖХ-МС: 554,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 12,08 (ушир.с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,09 (д, J=4,80 Гц, 1H), 7,55 (д, J=3,60 Гц, 1H), 7,00 (д, J=3,60 Гц, 1H), 4,02 (м, 1H), 3,69 (м, 2H), 3,52 (м, 2H), 3,49 (с, 2H), 3,34 (м, 1H), 3,20 (м, 1H), 3,00 (м, 1H), 2,49 (м, 1H), 1,70 (м, 1H), 1,57 (м, 1H), 1,22 (м, 2H).

**Пример 344.** [3-[4-(7Н-Пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-1-(1-{[4-(трифторметил)-1,3-тиазол-2-ил]карбонил}пиперидин-4-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил



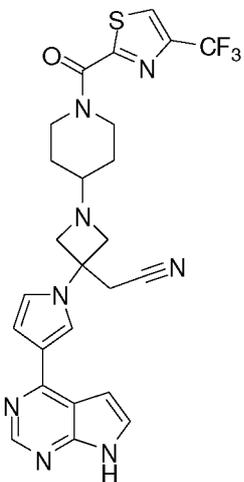
По реакции {1-пиперидин-4-ил-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила тригидрохлорида с 4-трифторметилтиазол-2-илкарбоновой кислотой, выполненной способом, описанным для Примера 1, с последующей очисткой ВЭЖХ (способ В), получили указанное в заголовке соединение. ЖХ-МС: 542,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**Пример 345.** [3-[3-(7Н-Пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиррол-1-ил]-1-(1-{[2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперидин-4-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил



По реакции {1-пиперидин-4-ил-3-[3-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиррол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила тригидрохлорида с 2-трифторметилпиримидин-4-карбоновой кислотой, выполненной способом, описанным для Примера 261, с последующей очисткой ВЭЖХ (способ В), получили указанное в заголовке соединение. ЖХ-МС: 536,2 (M+N)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,93 (ушир.с, 1H), 9,18 (д, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,05 (д, 1H), 6,91 (д, 2H), 4,00 (м, 1H), 3,55 (д, 2H), 3,40 (д, 2H), 3,35 (м, 1H), 3,30 (с, 2H), 3,23 (м, 2H), 3,11 (м, 1H), 2,58 (м, 1H), 1,80-1,52 (м, 2H), 1,22 (м, 2H).

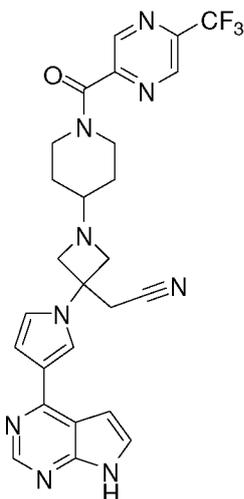
**Пример 346.** [3-[3-(7H-Пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиррол-1-ил]-1-(1-{[4-(трифторметил)-1,3-тиазол-2-ил]карбонил}пиперидин-4-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил



По реакции {1-пиперидин-4-ил-3-[3-(7-{[2-

(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиррол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила тригидрохлорида с 4-трифторметилтиазол-2-илкарбоновой кислотой, выполненной способом, описанным для Примера 261, с последующей очисткой ВЭЖХ (способ В), получили указанное в заголовке соединение. ЖХ-МС: 541,2 (М+Н)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,92 (ушир.с, 1Н), 8,75 (с, 1Н), 8,57 (с, 1Н), 7,78 (с, 1Н), 7,43 (д, 2Н), 7,02 (с, 1Н), 6,90 (с, 1Н), 4,45 (м, 1Н), 3,95 (м, 1Н), 3,70 (м, 1Н), 3,55 (д, 2Н), 3,45 (д, 2Н), 3,37 (с, 2Н), 3,20 (м, 2Н), 1,80-1,60 (м, 2Н), 1,25 (м, 2Н).

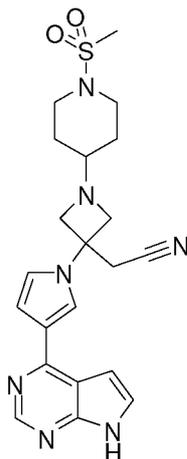
**Пример 347.** [3-[3-(7Н-Пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиррол-1-ил]-1-(1-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]карбонил}пиперидин-4-ил)азетидин-3-ил}ацетонитрил



По реакции {1-пиперидин-4-ил-3-[3-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиррол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила тригидрохлорида с 5-трифторметилпиразин-2-илкарбоновой кислотой, выполненной способом, описанным в Примере 261, с последующей очисткой ВЭЖХ (способ В), получили указанное в заголовке соединение. ЖХ-МС: 536,1 (М+Н)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,99 (ушир.с, 1Н), 9,23 (с, 1Н), 9,07 (с, 1Н), 8,62 (с, 1Н), 7,84 (с, 1Н), 7,55 (д, 1Н), 7,11 (с, 1Н), 6,98 (д, 2Н), 4,12 (м, 1Н), 3,65 (д, 2Н), 3,55 (д, 2Н), 3,41 (м, 1Н), 3,31 (с, 2Н), 3,15 (м, 2Н), 2,60 (м, 1Н), 1,90-1,60 (м, 2Н), 1,30 (м, 2Н).

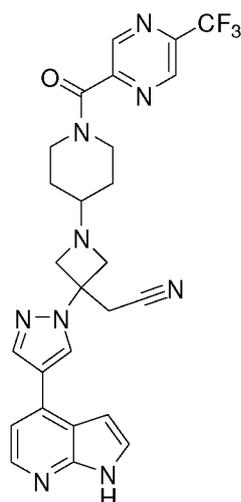
**Пример 348.** {1-{1-(Метилсульфонил)пиперидин-4-ил}-3-[3-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиррол-1-ил]азетидин-3-

ил } ацетонитрил



По реакции {1-пиперидин-4-ил-3-[3-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиррол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила тригидрохлорида с метансульфонилхлоридом, выполненной способом, описанным в Примере 246, с последующей очисткой ВЭЖХ (способ В), получили указанное в заголовке соединение. LC-MS: 440,1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,91 (ушир.с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,43 (д, 1H), 7,01 (д, 1H), 6,88 (д, 2H), 3,52 (д, 2H), 3,47 (д, 2H), 3,30 (м, 2H), 3,27 (с, 2H), 2,80 (м, 2H), 2,75 (с, 3H), 2,27 (м, 1H), 1,65 (м, 2H), 1,23 (м, 2H).

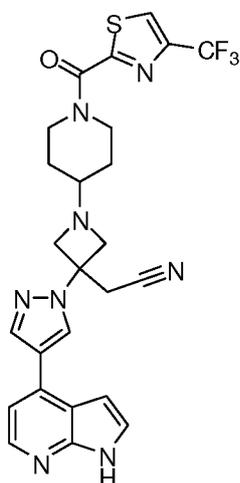
**Пример 349.** [3-[4-(1Н-Пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-1-(1-{[5-(трифторметил)пирозин-2-ил]карбонил}пиперидин-4-ил)азетидин-3-ил}ацетонитрил



По реакции {1-пиперидин-4-ил-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-ил)-1Н-

пирозол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила тригидрохлорида с 5-трифторметилпиразин-2-карбоновой кислотой, выполненной способом, описанным в Примере 294, с последующей очисткой ВЭЖХ (способ В), получили указанное в заголовке соединение. ЖХ-МС: 536,2 (M+N)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 12,07 (ушир.с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,68 (с, 2H), 8,41 (с, 2H), 7,61 (д, 1H), 7,06 (д, 1H), 4,55 (м, 1H), 4,05 (м, 1H), 3,75 (дд, 2H), 3,59 (дд, 2H), 3,55 (м, 2H), 3,32 (с, 2H), 3,30 (м, 1H), 1,80 (м, 2H), 1,30 (м, 2H).

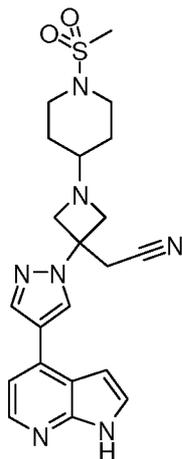
**Пример 350.** [3-[4-(1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пирозол-1-ил]-1-(1-[4-(трифторметил)-1,3-тиазол-2-ил]карбонил)пиперидин-4-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил



По реакции {1-пиперидин-4-ил-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этоксидиметил]-7H-пирроло[2,3-d]пиридин-4-ил)-1H-пирозол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила тригидрохлорида с 4-трифторметилтиазол-2-карбоновой кислотой, выполненной способом, описанным в Примере 294, с последующей очисткой ВЭЖХ (способ В), получили указанное в заголовке соединение. ЖХ-МС: 541,2 (M+N)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 12,01 (ушир.с, 1H), 9,09 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,48 (д, 1H), 7,82 (дд, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,16 (д, 1H), 4,85 (м, 1H), 4,35 (м, 1H), 4,05 (д, 2H), 4,03 (м, 1H), 3,90 (д, 1H), 3,80 (м, 1H), 3,62 (с, 2H), 3,58 (м, 1H), 2,90 (м, 1H), 2,08 (м, 2H), 1,62 (м, 2H).

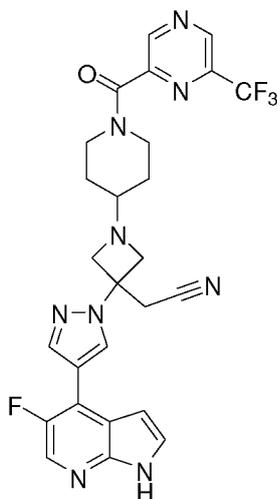
**Пример 351.** {1-[1-(Метилсульфонил)пиперидин-4-ил]-3-[4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пирозол-1-ил]азетидин-3-

ил } ацетонитрил



По реакции {1-пиперидин-4-ил-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила тригидрохлорида с метансульфонилхлоридом, выполненной способом, описанным в Примере 246, с последующей очисткой ВЭЖХ (способ В), получили указанное в заголовке соединение. ЖХ-МС: 440,1 (М+Н)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,91 (ушир.с, 1Н), 8,55 (с, 1Н), 7,76 (с, 1Н), 7,43 (д, 1Н), 7,01 (д, 1Н), 6,88 (д, 2Н), 3,52 (д, 2Н), 3,47 (д, 2Н), 3,30 (м, 2Н), 3,27 (с, 2Н), 2,80 (м, 2Н), 2,75 (с, 3Н), 2,27 (м, 1Н), 1,65 (м, 2Н), 1,23 (м, 2Н).

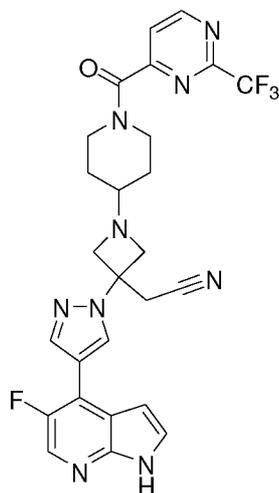
**Пример 352.** [3-[4-(5-фтор-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-1-(1-{[6-(трифторметил)пиразин-2-ил]карбонил}пиперидин-4-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил



По реакции {3-[4-(5-фтор-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1Н-

пирозол-1-ил]-1-пиперидин-4-илазетидин-3-ил}ацетонитрила • 3 [HCl] с 6-трифторметилпиразин-2-карбоновой кислотой, выполненной способом, описанным в Примере 314, с последующей очисткой ВЭЖХ (способ В), получили указанное в заголовке соединение. ЖХ-МС: 554,1 (M+N)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 12,11 (ушир.с, 1H), 9,23 (с, 1H), 9,12 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,19 (д, 1H), 8,15 (д, 1H), 7,58 (д, 1H), 6,82 (д, 1H), 4,03 (м, 1H), 3,68 (д, 2H), 3,55 (д, 2H), 3,45 (м, 1H), 3,26 (с, 2H), 3,24 (м, 1H), 3,11 (м, 1H), 2,55 (м, 1H), 1,80-1,57 (м, 2H), 1,25 (м, 2H).

**Пример 353.** [3-[4-(5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил) - 1H-пирозол-1-ил]-1-(1-{[2-(трифторметил)пиримидин-4-ил] карбонил} пиперидин-4-ил) азетидин-3-ил} ацетонитрил



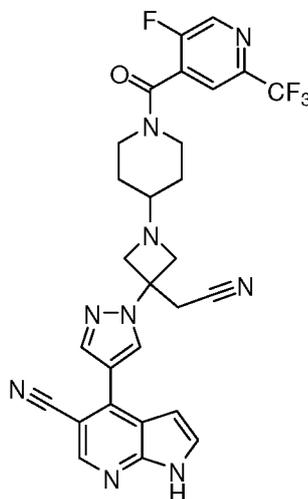
По реакции {3-[4-(5-фтор-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пирозол-1-ил]-1-пиперидин-4-илазетидин-3-ил}ацетонитрила • 3 [HCl] с 2-трифторметилпиримидин-4-карбоновой кислотой, выполненной способом, описанным в Примере 314, с последующей очисткой ВЭЖХ (способ В), получили указанное в заголовке соединение. ЖХ-МС: 554,1 (M+N)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,83 (ушир.с, 1H), 9,15 (д, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,21 (д, 1H), 8,18 (д, 1H), 7,94 (д, 1H), 7,58 (д, 1H), 6,82 (д, 1H), 4,00 (м, 1H), 3,70 (д, 2H), 3,55 (д, 2H), 3,45 (м, 1H), 3,40 (с, 2H), 3,15 (м, 1H), 3,08 (м, 1H), 2,52 (м, 1H), 1,80-1,52 (м, 2H), 1,23 (м, 2H).

**Пример 354.** [3-[4-(5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил) - 1H-пирозол-1-ил]-1-(1-{[5-(трифторметил)пиразин-2-ил] карбонил} пиперидин-4-ил) азетидин-3-ил} ацетонитрил



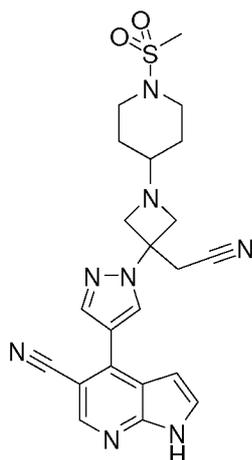
пирозол-1-ил]-1-пиперидин-4-илазетидин-3-ил}ацетонитрила • 3 [HCl] с метансульфонилхлоридом, выполненной способом, описанным в Примере 246, с последующей очисткой ВЭЖХ (способ В), получили указанное в заголовке соединение. ЖХ-МС: 458,1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,87 (ушир.с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,23 (д, J=3,60 Гц, 1H), 8,20 (д, J=2,10 Гц, 1H), 7,61 (д, J=3,60 Гц, 1H), 6,86 (д, J=3,30 Гц, 1H), 3,71 (м, 2H), 3,57 (м, 2H), 3,54 (с, 2H), 3,36 (м, 2H), 2,86 (м, 2H), 2,83 (с, 3H), 2,37 (м, 1H), 1,73 (м, 2H), 1,30 (м, 2H).

**Пример 356.** 4-[1-(3-(Цианометил)-1-{1-[5-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}азетидин-3-ил)-1H-пирозол-4-ил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбонитрил



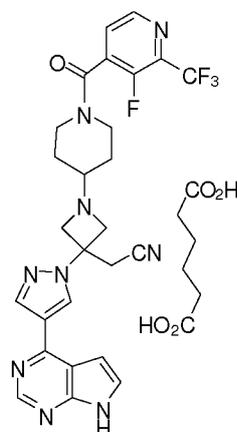
По реакции 4-{1-[3-(цианометил)-1-пиперидин-4-илазетидин-3-ил]-1H-пирозол-4-ил}-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбонитрила • 3 [HCl] с 5-фтор-2-трифторметилизоникотиновой кислотой, выполненной способом, описанным в Примере 332, с последующей очисткой ВЭЖХ (способ В), получили указанное в заголовке соединение. ЖХ-МС: 578,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,84 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,09 (д, J=4,80 Гц, 1H), 7,68 (д, J=3,60 Гц, 1H), 6,79 (д, J=3,60 Гц, 1H), 3,99 (м, 1H), 3,69 (м, 2H), 3,54 (м, 2H), 3,49 (с, 2H), 3,42 (м, 2H), 3,00 (м, 1H), 2,51 (м, 1H), 1,69 (м, 1H), 1,57 (м, 1H), 1,20 (м, 2H).

**Пример 357.** 4-(1-{3-(Цианометил)-1-[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]азетидин-3-ил}-1H-пирозол-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбонитрил



По реакции 4-{1-[3-(цианометил)-1-пиперидин-4-илазетидин-3-ил]-1H-пиразол-4-ил}-1-{[2-(триметилсилил)этоксиметил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбонитрила • 3[НСl]} с метансульфонилхлоридом, выполненной способом, описанным в Примере 246, с последующей очисткой ВЭЖХ (способ В), получили указанное в заголовке соединение. ЖХ-МС: 465,1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 12,28 (ушир.с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,68 (д, J=3,60 Гц, 1H), 6,79 (д, J=3,90 Гц, 1H), 3,67 (м, 2H), 3,53 (м, 2H), 3,50 (с, 2H), 3,31 (м, 2H), 2,81 (м, 2H), 2,78 (с, 3H), 2,35 (м, 1H), 1,68 (м, 2H), 1,26 (м, 2H).

**Пример 358.** {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила адипинокислая соль



Скрининг: Свободное основание {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7H-

пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил (Пример 1) является аморфным веществом. Отборочное исследование соли выполнили с использованием фармацевтически приемлемых кислот для образования кристаллических солей Примера 1. Адипиновую кислоту определили с получением кристаллической соли адипиновой кислоты Примера 1. Для оптимизации была выбрана первоначально полученная твердая форма (Форма I) соли адипиновой кислоты Примера 1 с температурой плавления 178°C. Эта форма является кристаллической формой, что подтверждается рентгеновской порошковой дифрактометрией (XRPD), дифференциальной сканирующей калориметрией (DSC) и термогравиметрическим анализом (ТГА). Установили, что стехиометрия этой соли составляет 1:1 (свободное основание к адипиновой кислоте) по <sup>1</sup>H ЯМР спектроскопии и элементному анализу.

Полиморфное отборочное исследование выполнили на адипинатной соли Примера 1. Исследования фазового равновесия выполнили суспендированием кристаллов Формы I в различных растворителях (MeCN, CHCl<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, МИБК, МЭК, ацетон, толуол, гексан, гептан, ТГФ, МТВЭ, EtOH, *i*-PrOH, *n*-BuOH, EtOAc, *i*-PrOAc при 25°C или 50°C. При 25°C все исследованные растворители дали одинаковую кристаллическую Форму I после суспендирования. При 50°C наблюдались те же результаты, за исключением этанола. Диаграмма XRPD твердого вещества, полученного из этанольной суспензии, показала наличие свободного основания, что может быть объяснено простой диссоциацией соли. Результаты исследований фазового равновесия позволяют предположить, что Форма I является устойчивой кристаллической формой. Кроме того, многократные партии (объемом от грамма до килограмма) адипинокислой соли Примера 1, полученные на сегодняшний день, установлены как партии одной и той же кристаллической формы (Формы I). Для запуска образования Формы I при кристаллизации использовались затравки. Однако также наблюдалось, что Форма I была получена даже при кристаллизации без затравки.

Получение: Адипиновую кислоту (790 г, 5,406 моль) растворили в метаноле (29 л) при 16°C. 2-(3-(4-(7H-Пирроло[2,3-

d] пиримидин-4-ил) -1H-пиразол-1-ил) -1- (1- (3-фтор-2- (трифторметил) изоникотиноил) пиперидин-4-ил) азетидин-3-ил) ацетонитрил, свободное основание (2,85 кг, 5,149 моль) добавили к раствору адипиновой кислоты в метаноле при 16°C. Реакционную смесь нагревали с дефлегматором в течение 2 часов. Полученную реакцию смесь охладили до комнатной температуры и удалили растворитель дистилляцией при пониженном давлении с получением неочищенной соли адипиновой кислоты. Неочищенную соль адипиновой кислоты растворили в ацетоне (14 л) при температуре окружающей среды. К раствору неочищенной соли адипиновой кислоты в ацетоне добавляли н-гептан (20 л) в течение 2 часов при 18°C для осаждения соли. Полученную взвесь перемешивали при 18°C в течение 1 часа. Соль выделили фильтрацией. Влажный осадок на фильтре промыли н-гептаном (6 л). Продукт сушили на фильтровальной воронке под всасыванием в течение 18 часов с получением неочищенной соли адипиновой кислоты 2- (3- (4- (7H-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1H-пиразол-1-ил) -1- (1- (3-фтор-2- (трифторметил) изоникотиноил) пиперидин-4-ил) азетидин-3-ил) ацетонитрила (3,572 кг, 5,105 моль, выход 99,2%) в виде белого кристаллического вещества.

Неочищенную соль адипиновой кислоты можно дополнительно очистить перекристаллизацией. Неочищенную соль адипиновой кислоты (3,378 кг, 4,828 моль) суспендировали в ацетоне (24 л) при температуре окружающей среды. Полученную суспензию нагрели до 55°C и перемешивали при 50-60°C с получением прозрачного раствора. Раствор отфильтровали через проходной фильтр для удаления твердых частиц. К раствору добавляли н-гептан (24 л) при 55°C в течение 2 часов для осаждения соли. После завершения добавления н-гептана взвесь охладили до 30°C в течение 3 часов. Чистую соль адипиновой кислоты выделили фильтрацией. Влажный осадок на фильтре промыли смесью н-гептана и ацетона (2:1, об./об., 6,8 л). Продукт сушили на фильтровальной воронке под всасыванием в течение 15 часов и дополнительно сушили в вакуумной печи при 55°C в течение 42 часов с получением чистой соли адипиновой кислоты 2- (3- (4- (7H-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1H-пиразол-1-ил) -1- (1- (3-фтор-2-

(трифторметил) изоникотиноил) пиперидин-4-ил) азетидин-3-ил) ацетонитрила (3,116 кг, выход 92,2%) в виде белого кристаллического вещества.

Для соли адипиновой кислоты: Т.пл. 178°C;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,14 (с, 1H), 12,02 (ушир.с, 2H), 8,81 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,66 (д,  $J=4,7$  Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,90 (дд,  $J=4,7$ , 4,7, 1H), 7,60 (дд,  $J=2,3$ , 3,5 Гц, 1H), 7,06 (дд,  $J=1,8$ , 3,6 Гц, 1H), 4,08 (м, 1H), 3,74 (м, 2H), 3,57 (м, 2H), 3,55 (м, 2H), 3,39 (м, 1H), 3,25 (м, 1H), 3,07 (м, 1H), 2,56 (м, 1H), 2,19 (м, 4H), 1,77 (м, 1H), 1,62 (м, 1H), 1,48 (м, 4H), 1,36-1,12 (м, 2H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  174,4, 160,3, 152,2 ( $^1J_{\text{CF}}=265,7$  Гц), 152,2, 150,9, 149,6, 146,3 ( $^4J_{\text{CF}}=5,8$  Гц), 139,5, 135,0 ( $^2J_{\text{CF}}=17,3$  Гц), 134,5 ( $^2J_{\text{CF}}=35,3$ , 11,9 Гц), 129,2, 127,6, 126,8, 121,7, 120,6 ( $^1J_{\text{CF}}=274,0$  Гц,  $^3J_{\text{CF}}=4,8$  Гц), 117,4, 113,0, 100,0, 61,4, 60,5, 57,0, 44,2, 33,4, 28,6, 27,9, 27,2, 24,0;  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -64,54 (д,  $J=15,8$  Гц, 3F), -129,34 (м, 1F); Аналитические значения, рассчитанные для:  $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{F}_4\text{N}_9\text{O}_5$ : С, 54,93; Н, 4,75; F, 10,86; N, 18,02; найденные: С, 54,68; Н, 4,56; F, 10,94; N, 17,90. ЖХМС, рассчитанное для  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{F}_4\text{N}_9\text{O}$  (M+N)<sup>+</sup> для свободного основания: m/z 554,2; найдено: 554,2.

Обращенно-фазовой ВЭЖХ определили химическую чистоту, составляющую 99,57% площади; термограмма DSC выявила одно основное эндотермическое событие с началом пика при 175,9°, что предположительно связано с плавлением соединения с пиком при 177,9° (см. Фигуру 1). DSC сканировали от исходной температуры 30°C до конечной температуры 280°C при скорости нагревания 10°C/мин. Термограмма ТГА показала небольшую потерю веса 0,29%, наблюдаемую от 20°C до 100°C, и существенную потерю веса 62%, которая наблюдалась при дальнейшем нагревании от 100°C до 600°C (см. Фигуру 2). Термограмма ТГА была получена при нагревании образца от 20°C до 600°C при скорости нагревания 20°C/мин. Диаграмма XRPD демонстрирует кристаллическую природу соли адипиновой кислоты (см. Фигуру 3). Данные DSC, ТГА и XRPD согласовались с данными Формы I.

Параметры DSC: Прибор дифференциальной сканирующей

калориметрии (DSC) Mettler Toledo, модель № 822; алюминиевая кювета для образцов (40 мкл); общие условия: 30–280°C при 10°C/мин.

Параметры ТГА: Прибор TA, модель № Q500. Общие исходные условия способа: изменение при скорости 20°C/мин до 600°C.

Условия XRPD: Прибор - рентгеновский порошковый дифрактометр (XRPD) Rigaku MiniFlex; рентгеновское излучение от меди Cu при 1,054056Å с фильтром K $\beta$ ; порошок образца диспергировали на держателе образцов нулевого фона; общие условия измерения:

Начальный угол - 3

Угол остановки - 45

Отбор образцов - 0,02

Скорость сканирования - 2

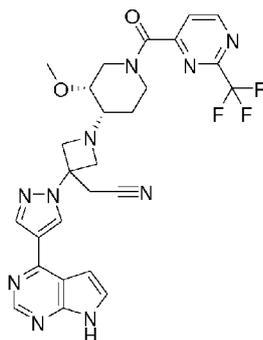
Таблица 1

Данные XRPD

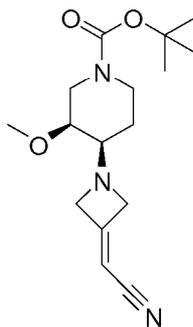
2-Тета (°)	d (Å)	Фон	Высота	Н%	Площадь	А%	Полная ширина кривой на уровне полумакси- мум (FWHM)
3,84	22,9919	7	341	24,4	19142	100	0,955
6,92	12,7638	169	461	33	6796	35,5	0,25
8,78	10,0638	164	52	3,7	1571	8,2	0,513
9,28	9,5227	161	47	3,4	760	4	0,275
10,4	8,4994	203	1399	100	15230	79,6	0,185
10,981	8,0506	208	135	9,6	3688	19,3	0,465
11,74	7,532	179	302	21,6	6396	33,4	0,36
14,92	5,933	165	723	51,7	15980	83,5	0,376
15,4	5,7492	179	377	27	6733	35,2	0,303
16,859	5,2547	295	123	8,8	843	4,4	0,117
17,52	5,058	249	316	22,6	12179	63,6	0,655

18,68	4,7463	238	482	34,4	7294	38,1	0,257
19,861	4,4668	240	361	25,8	5072	26,5	0,239
20,98	4,2309	261	547	39,1	11823	61,8	0,368
22,12	4,0153	267	273	19,5	6037	31,5	0,377
22,46	3,9553	280	414	29,6	8893	46,5	0,365
23,28	3,8178	300	546	39	10395	54,3	0,324
23,74	3,7449	254	216	15,5	9220	48,2	0,725
24,38	3,6481	270	256	18,3	2926	15,3	0,194
25,062	3,5503	219	54	3,9	791	4,1	0,249
25,979	3,427	247	212	15,1	3384	17,7	0,272
26,901	3,3116	241	60	4,3	1124	5,9	0,32
27,76	3,2111	213	78	5,6	1985	10,4	0,431
28,839	3,0933	203	170	12,1	2489	13	0,249
29,841	2,9917	205	98	7	1115	5,8	0,194
30,94	2,8879	184	127	9,1	5062	26,4	0,677
31,562	2,8324	184	66	4,7	623	3,3	0,161
32,92	2,7185	181	125	8,9	3846	20,1	0,522
35,14	2,5518	182	147	10,5	4215	22	0,488
35,62	2,5185	173	83	6	5361	28	1,093
36,96	2,4302	178	52	3,7	1724	9	0,559
37,359	2,4051	178	89	6,4	2358	12,3	0,45
38,86	2,3156	173	72	5,2	3599	18,8	0,846
39,279	2,2918	177	77	5,5	2214	11,6	0,486

**Пример 359.** цис-{1-{(3-Метокси-1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил

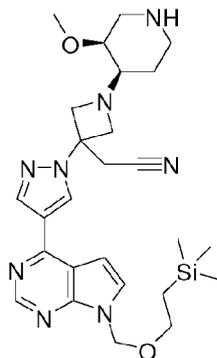


Стадия 1. трет-Бутил цис-4-[3-(цианометилен)азетидин-1-ил]-3-метоксипиперидин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил 3-(цианометилен)азетидин-1-карбоксилата (3,0 г, 15 ммоль) в тетрагидрофуране (8 мл) добавили 4,0 М раствор хлороводорода в 1,4-диоксане (10 мл, 40 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение двух часов реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворили в тетрагидрофуране (20 мл) и добавили трет-бутил 3-метокси-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (3,58 г, 15,62 ммоль) и триэтиламин (3,126 г, 30,89 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 минут добавили триацетоксиборгидрид натрия (8,184 г, 38,61 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученный раствор промыли водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и  $\text{EtOAc}$ . Органический слой отделили и промыли насыщенным соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. В результате комбинированной флэш-очистки (20-100%  $\text{EtOAc}$  в гексанах) получили 2,8 г (выход 60%) заданного продукта. Найденное ЖХ/МС: 308,1 (M-56)<sup>+</sup>.

Стадия 2. цис-{1-[3-Метоксипиперидин-4-ил]-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил



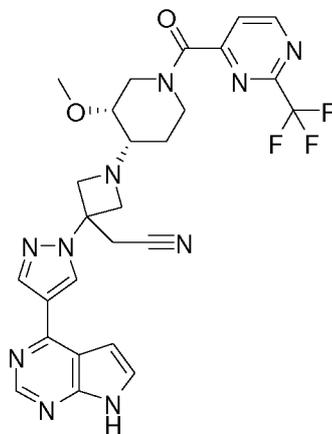
К раствору 4-(1H-пиразол-4-ил)-7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (0,256 г, 0,812 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавили трет-бутил цис-4-[3-(цианометилен)азетидин-1-ил]-3-метоксипиперидин-1-карбоксилат (0,20 г, 0,68 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,152 мл, 1,02 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 минут реакционная смесь стала прозрачным раствором. Перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение ночи. Данные ЖХ-МС показали, что реакция завершена. Раствор концентрировали при пониженном давлении и добавили этилацетат. Полученный раствор промыли 1 н. HCl и насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. В результате очистки силикагелевой хроматографией (20-100% EtOAc/гексаны) получили маслянистый продукт. Этот продукт растворили в ТГФ (5 мл). К нему добавили 4 н. HCl в диоксане (5 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов раствор концентрировали при пониженном давлении с получением 0,30 г (86%) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества. ЖХМС: 511,1 (M+1)<sup>+</sup>.

*Стадия 3. цис-{1-{(3-Метокси-1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил*

В 20 мл пробирку поместили 3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиновую кислоту (18,67 мг, 0,0893 ммоль) в ДМФ (3 мл), {1-[цис-3-метоксипиперидин-4-ил]-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил (50,17 мг, 0,098 ммоль), бензотриазол-1-илокситрис (диметиламино) фосфония гексафторфосфат (59,25 мг, 0,134 ммоль) и триэтиламин (0,037 мл, 0,268 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и очистили препаративной ЖХМС с получением 20 мг заданного промежуточного соединения в виде твердого белого вещества. Это твердое белое вещество растворили в метиленхлориде (1 мл) и добавили трифторуксусную кислоту (1

мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение одного часа раствор концентрировали. Остаток растворили в метаноле (2 мл) и добавили этилендиамин (0,1 г, 2 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение двух часов. В результате очистки препаративной ЖХМС (pH=10, способ С) получили указанное в заголовке соединение в виде белого порошка. ЖХМС: 584,3 (M+1)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 12,93 (с, 1H), 9,60 (д, J=2 Гц, 1H), 9,48 (д, J=7,2 Гц, 1H), 9,46 (д, J=4,4 Гц, 1H), 9,21 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,40 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,85 (д, J=3,2 Гц, 1H), 4,81 (м, 1H), 4,60 (м, 1H), 4,55 (м, 1H), 4,40 (м, 4H), 4,28 (м, 1H), 4,10 (м, 1H), 3,95 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,56 (м, 1H), 2,40 (м, 2H), 2,25 (м, 1H).

**Пример 360. {1-(цис-3-Метокси-1-{[2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперидин-4-ил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил**

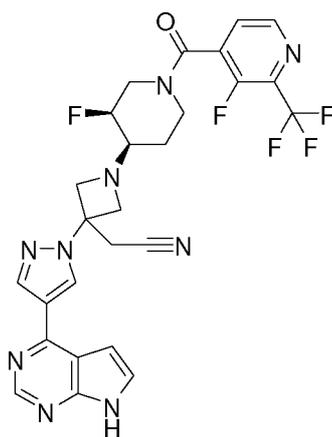


В 20 мл пробирку поместили {1-[цис-3-метоксипиперидин-4-ил]-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этоксидиметил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил (660 мг, 1,3 ммоль) в ДМФ (10 мл), 2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоновую кислоту (270 мг, 1,4 ммоль), бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат (610 мг, 1,4 ммоль) и триэтиламин (0,48 мл, 3,4 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и очистили комбинированной флэш-хроматографией, используя 5% метанол

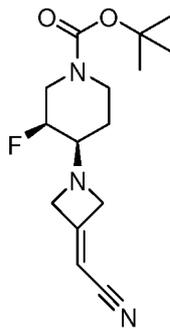
(MeOH)/50% EtOAc/гексаны с получением 400 мг заданного промежуточного соединения в виде твердого белого вещества. Найденное ЖХ/МС: 697,2 (M+1)<sup>+</sup>.

Полученный вышеупомянутый остаток растворили в метиленхлориде (2 мл) и добавили трифторуксусную кислоту (2 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение одного часа раствор концентрировали. Остаток растворили в метаноле (5 мл) и добавили этилендиамин (0,4 г, 7 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение двух часов. В результате очистки препаративной ЖХМС (pH=10, способ С) получили 210 мг указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. Найденное ЖХМС: 567,2 (M+1)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 12,93 (с, 1H), 10,00 (дд, J=5,6 & 5,2 Гц, 1H), 9,60 (с, 1H), 9,48 (с, 1H), 9,21 (с, 1H), 8,73 (дд, J=5,6 & 5,6 Гц, 1H), 8,40 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,85 (д, J=3,2 Гц, 1H), 4,78 (м, 1H), 4,60 (м, 1H), 4,56 (м, 1H), 4,40 (м, 4H), 4,25 (м, 1H), 4,08 (м, 1H), 3,95 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,60 (м, 1H), 2,40 (м, 2H), 2,25 (м, 1H).

**Пример 361.** {1-{*цис*-3-фтор-1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил

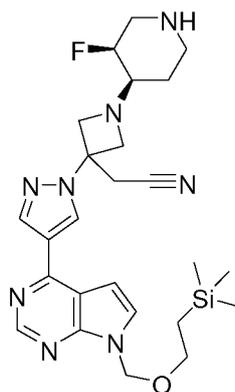


*Стадия 1.* трет-Бутил *цис*-4-[3-(цианометилен)азетидин-1-ил]-3-фторпиперидин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил 3-(цианометилен) азетидин-1-карбоксилата (3,0 г, 15 ммоль) в тетрагидрофуране (8 мл) добавили 4,0 М раствор хлороводорода в 1,4-диоксане (10 мл, 40 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение двух часов раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворили в тетрагидрофуране (20 мл). К нему добавили трет-бутил 3-фтор-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (3,392 г, 15,62 ммоль) и триэтиламин (3,126 г, 30,89 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 минут добавили триацетоксиборгидрид натрия (8,184 г, 38,61 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и разбавили водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и  $\text{EtOAc}$ . Органический слой отделили и промыли насыщенным солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. В результате комбинированной флэш-очистки (20-100%  $\text{EtOAc}$  в гексанах) получили 0,5 г (выход 66%) заданного продукта. Найденное ЖХ/МС: 240,1 (M-56)<sup>+</sup>.

Стадия 2. {1-[цис-3-Фторпиперидин-4-ил]-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил



К раствору трет-бутил цис-4-[3-(цианометилен)азетидин-1-ил]-3-фторпиперидин-1-карбоксилата (0,24 г, 0,81 ммоль) и 4-(1Н-пиразол-4-ил)-7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (0,31 г, 0,98 ммоль) в ацетонитриле (8 мл) шприцом добавили 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,15 г, 0,98 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов и концентрировали. В результате очистки комбинированной флэш-хроматографией, используя в качестве элюента 40-100% EtOAc/гексаны, получили 0,30 г (выход 61%) заданного соединения в виде твердого вещества. Найденное ЖХМС: 611,1 (M+1)<sup>+</sup>.

Полученное вышеупомянутое твердое вещество растворили в тетрагидрофуране (4 мл). К нему добавили раствор 4,0 М HCl в диоксане (4 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС: 511,1 (M+1)<sup>+</sup>.

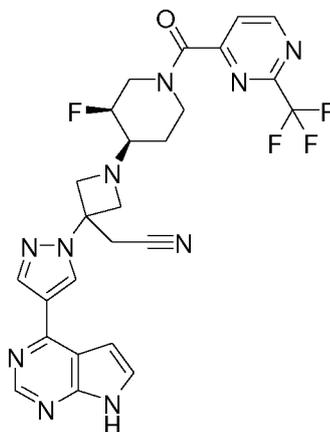
*Стадия 3. {1-{цис-3-Фтор-1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил*

В 20 мл пробирку поместили {1-[цис-3-фторпиперидин-4-ил]-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил (200 мг, 0,4 ммоль) в ДМФ (3 мл), 3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиновую кислоту (99 мг, 0,47 ммоль), бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат (225 мг, 0,509 ммоль) и триэтиламин (0,14 мл, 1,0 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и очистили препаративной ЖХМС с получением 50 мг заданного соединения в виде твердого белого вещества. Найденное ЖХ/МС: 702,2 (M+1)<sup>+</sup>.

Полученный вышеупомянутый продукт растворили в метиленхлориде (2 мл). К нему добавили трифторуксусную кислоту (2 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа и концентрировали. Остаток растворили в метаноле (5 мл) и добавили этилендиамин (0,5 г, 8 ммоль). Смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение двух часов. В результате очистки препаративной ЖХМС (pH=10, способ С) получили указанное в заголовке соединение в виде белого порошка. Найденное ЖХМС: 572,2 (M+)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 12,93 (с, 1H), 9,62 (с, 1H), 9,49 (с, 1H), 9,48 (д, J=4,8 Гц, 1H), 9,22 (с, 1H), 8,60 (м, 1H), 8,40 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,85 (д, J=3,2 Гц, 1H), 5,60 (м, 1H), 5,20 (м, 1H), 4,60 (м, 2H), 4,42 (м, 2H), 4,38 (м, 2H), 4,20 (м, 1H), 3,90 (м, 1H), 3,58 (м, 1H), 2,52 (м, 1H), 2,35 (м, 2H).

**Пример 362.** {1-(цис-3-фтор-1-{2-(трифторметил)пиримидин-4-ил}карбонил}пиперидин-4-ил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил

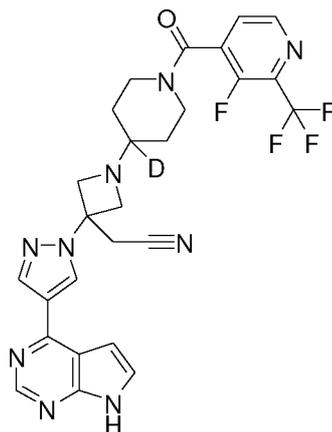


К раствору {1-[цис-3-фторпиперидин-4-ил]-3-[4-(7-{2-(триметилсилил)этокси}метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила (200 мг, 0,4 ммоль) и 2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоновой кислоты (83 мг, 0,43 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавили бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат (5,20E2 мг, 1,17 ммоль) и триэтиламин (0,14 мл, 0,98 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и очистили препаративной ЖХМС с получением 100 мг (выход 36%) заданного соединения в виде твердого белого вещества.

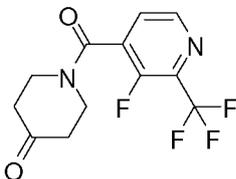
Полученный остаток растворили в метиленхлориде (2 мл). К нему добавили трифторуксусную кислоту (2 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение одного часа раствор концентрировали. Остаток растворили в метаноле (5 мл) и

добавили этилендиамин (1 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение двух часов смесь очистили препаративной ЖХМС (pH=10, способ С) с получением 41 мг (выход 51%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. Найденное ЖХМС: 555,3 (M+N)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 12,93 (с, 1H), 10,01 (дд, J=5,2 & 1,2 Гц, 1H), 9,62 (с, 1H), 9,49 (с, 1H), 9,22 (с, 1H), 8,71 (дд, J=22,4 & 4,8 Гц, 1H), 8,40 (дд, J=3,4 & 2,4 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=3,6 & 1,2 Гц, 1H), 5,60 (м, 1H), 5,20 (м, 1H), 4,62 (м, 2H), 4,42 (м, 2H), 4,38 (м, 2H), 4,20 (м, 1H), 3,96 (м, 1H), 3,60 (м, 1H), 2,56 (м, 1H), 2,40 (м, 2H).

**Пример 363.** {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]-4-дейтеропиперидин-4-ил}-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил



Стадия 1. 1-(3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил)пиперидин-4-он



К раствору пиперидин-4-она (1 г, 10 ммоль) и 3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиновой кислоты (2,32 г, 11,1 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавили бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат (5,62 г, 12,7 ммоль) и триэтиламин (4,43 мл, 31,8 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и разбавили EtOAc.

Раствор промыли насыщенным соевым раствором, сушили сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. В результате очистки на силикагеле с 50-100% EtOAc/гексаны получили 2,1 г (выход 70%) указанного в заголовке соединения. Найденное ЖХ/МС: 291,2 (M+1)<sup>+</sup>.

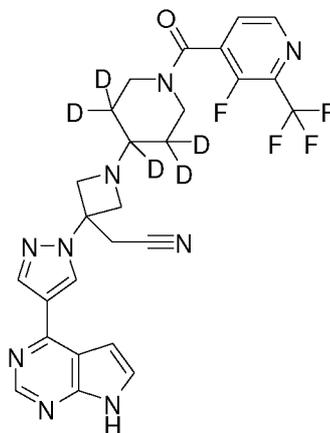
*Стадия 2. {1-{1-[3-Фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]-4-дейтеропиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил*

К раствору {3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила (50 мг, 0,1 ммоль) и 1-(3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил)пиперидин-4-она (39 мг, 0,13 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл, 40 ммоль) добавили цианобордейтерид натрия (0,024 г, 0,37 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удалили при пониженном давлении. Полученный остаток растворили в EtOAc. Раствор промыли водным NaHCO<sub>3</sub> и насыщенным соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. В результате очистки препаративной ЖХМС получили 25 мг (выход 36%) заданного продукта в виде твердого вещества. Найденное ЖХ/МС: 685,1 (M+1)<sup>+</sup>.

Полученное твердое вещество растворили в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл). К нему добавили трифторуксусную кислоту (2 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа раствор концентрировали. Остаток растворили в метаноле (2 мл). Добавили этилендиамин (0,1 г, 2 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение двух часов. В результате прямой очистки препаративной ЖХМС (способ С) получили указанное в заголовке соединение в виде белого порошка. Найденное ЖХМС: 555,1 (M+1)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 12,93 (с, 1H), 9,61 (с, 1H), 9,49 (с, 1H), 9,48 (д, J=4,4 Гц, 1H), 9,21 (с, 1H), 8,70 (дд, J=4,8 & 4,8 Гц, 1H), 8,40 (дд, J=3,2 & 2,4 Гц, 1H), 7,86 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,85 (м, 1H), 4,58 (м, 2H), 4,38 (м, 4H), 4,21 (м, 1H), 4,08 (м, 1H), 3,90 (м, 1H), 2,58 (м, 1H), 2,40 (м, 1H), 2,02 (м, 2H).

**Пример 364. {1-{1-[3-Фтор-2-**

(трифторметил) изоникотиноил] 3,3,4,5,5-пентадейтеропиперидин-4-ил} -3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил

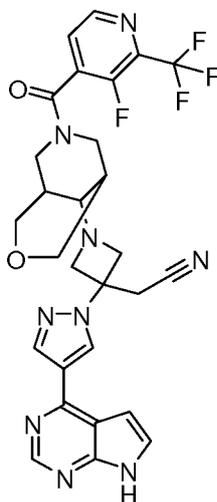


Раствор 1-(3-фтор-2-(трифторметил) изоникотиноил) пиперидин-4-она (0,66 г, 2,3 ммоль) и триэтиламина (0,45 г, 4,4 ммоль) в метаноле- $d_4$  перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К нему добавили {3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этоксидиметил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил (1,1 г, 2,7 ммоль) и цианобордейтерид натрия (0,45 г, 6,8 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов и концентрировали. Остаток растворили в EtOAc. Раствор промыли водным  $\text{NaHCO}_3$  и насыщенным соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. В результате очистки препаративной ЖХМС получили 80 мг (выход 5%) заданного соединения. Найденное ЖХ/МС: 589,1 (M+1)<sup>+</sup>.

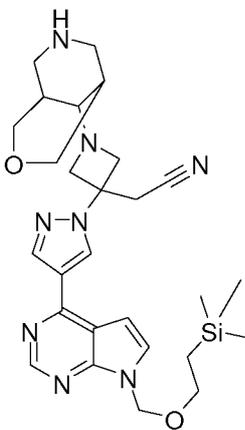
Полученный продукт растворили в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 мл). К нему добавили трифторуксусную кислоту (2 мл). После перемешивания в течение 1 часа раствор концентрировали. Остаток растворили в метаноле (3 мл). К нему добавили этилендиамин (0,5 г, 8 ммоль). После перемешивания в течение 2 часов смесь разделили препаративной ВЭЖХ (способ С) с получением указанного в заголовке соединения. Найденное ЖХМС: 559,1 (M+1)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  12,94 (с, 1H), 9,61 (с, 1H), 9,49 (с, 1H), 9,46 (д, J=4,4 Гц, 1H), 9,21 (с, 1H), 8,70 (дд, J=4,4 & 4,4 Гц, 1H), 8,40 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,86 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,82 (д, J=13,2

Гц, 1H), 4,54 (д, J=7,6 Гц, 2H), 4,39 (м, 4H), 4,20 (д, J=13,6 Гц, 1H), 4,05 (д, J=13,2 Гц, 1H), 3,85 (д, J=13,6 Гц, 1H).

**Пример 365.** {1-{7-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нон-9-ил}-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил



**Стадия 1.** {1-[3-Окса-7-азабицикло[3.3.1]нон-9-ил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил} [2-(триметилсилил)этокси]метил}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил



К смеси {3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила (0,80 г, 1,95 ммоль) и трет-бутил 9-оксо-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонан-7-карбоксилата (0,518 г, 2,148 ммоль) в тетрагидрофуране (20,0 мл) добавили триэтиламин (1,62 мл, 11,7 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (0,828 г, 3,91 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакцию погасили 20 мл воды и 100 мл EtOAc.

Органический слой промыли насыщенным соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении. В результате комбинированной флэш-очистки (5%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) получили 0,8 г (выход 65%) заданного промежуточного соединения. Найденное ЖХМС: 635,3 (M+1)<sup>+</sup>.

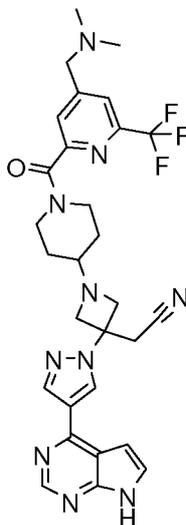
Полученный вышеупомянутый продукт растворили в ТГФ (5 мл) и добавили 4 М раствор  $\text{HCl}$  в диоксане (5 мл). После перемешивания в течение 1 часа раствор концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения. Найденное ЖХМС: 535,2 (M+1)<sup>+</sup>.

*Стадия 2. {1-{7-[3-Фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нон-9-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил*

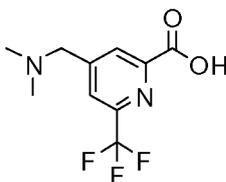
К смеси 3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиновой кислоты (50,0 мг, 0,239 ммоль) и {1-(3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нон-9-ил)-3-[4-(7-{2-(триметилсилил)этокси}метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила (128 мг, 0,239 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавили триэтиламин (0,100 мл, 0,717 ммоль) и бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат (127 мг, 0,287 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. В результате прямой очистки препаративной ЖХМС (pH=10) получили 50 мг (выход 30%) заданного продукта. Найденное ЖХМС: 696,3 (M+1)<sup>+</sup>.

Полученный продукт растворили в метиленхлориде (2 мл). К нему добавили ТФК (2 мл). После перемешивания в течение 1 часа раствор концентрировали. Остаток растворили в растворе 20% этилендиамина в  $\text{MeOH}$  (2 мл). После перемешивания в течение 2 часов смесь разделили препаративной ВЭЖХ (способ С) с получением указанного в заголовке соединения. Найденное ЖХМС: 596,1 (M+1)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12,10 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,66 (д, J=6,1 Гц, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,59 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,05 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,79 (д, J=9,1 Гц, 1H), 4,44 (д, J=10,1 Гц, 1H), 4,00-3,80 (м, 2H), 3,77-3,41 (м, 4H), 3,60 (с, 2H), 3,39-3,18 (м, 4H), 3,01 (м, 1H), 1,60 (м, 2H).

Пример 366. {1-(1-{[4-[(диметиламино)метил]-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]карбонил}пиперидин-4-ил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил



Стадия А. 4-[(диметиламино)метил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоновая кислота



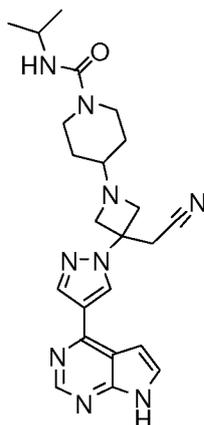
Смесь 4-бром-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (200 мг, 0,7 ммоль, Anichem), карбоната цезия (724 мг, 2,22 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (42 мг, 0,089 ммоль, Aldrich), калия [(диметиламино)метил] (трифтор)бората(1-) (147 мг, 0,089 ммоль, Aldrich), ацетата палладия (10. мг, 0,044 ммоль, Sigma-Aldrich) и ТГФ:Н<sub>2</sub>О (10:1, 4,6 мл) дегазировали продуванием потока азота через раствор в течение 15 минут. Реакционную пробирку закрыли и нагревали при 80°С в течение ночи. Неочищенную смесь очистили ВЭЖХ (Waters XBridge C18, размер частиц 5 мкм, 30×100 мм; от 5 до 25% MeCN/Н<sub>2</sub>О, содержащей 0,15% NH<sub>4</sub>OH за 5 минут), обнаружили продукт по УФ-поглощению и собрали его. Фракции, содержащие заданный продукт, выпарили на ротационном испарителе и один раз получили азеотроп с метанолом с получением продукта. Выход: 0,029 г (20%); ЖХ-МС: 249,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия В. {1-(1-{[4-[ (диметиламино)метил]-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]карбонил}пиперидин-4-ил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил

К раствору 4-[ (диметиламино)метил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (0,015 г, 0,060 ммоль, со стадии А) в N,N-диметилформамиде (1 мл) добавили N,N,N',N'-тетраметил-0-(7-азабензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат (0,028 г, 0,072 ммоль, Aldrich) и N,N-диизопропилэтиламин (0,042 мл, 0,24 ммоль). Эту смесь предварительно перемешивали в течение 15 минут, затем добавили {1-пиперидин-4-ил-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил (0,030 г, 0,061 ммоль, полученный так, как описано в Примере 1, стадия Н, за исключением выделения продукта с получением свободного основания). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Добавили дополнительное количество N,N-диизопропилэтиламина (0,042 мл, 0,24 ммоль), 4-[ (диметиламино)метил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (0,014 г, 0,056 ммоль) в ДМФ (1 мл) и N,N,N',N'-тетраметил-0-(7-азабензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфата (0,018 г, 0,048 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще 48 часов. Реакционную смесь затем разделили между этилацетатом и водой и разделили слои. Добавили твердый NaCl для насыщения водного слоя, и экстрагировали его двумя дополнительными порциями этилацетата. Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, декантировали и концентрировали. С неочищенного продукта сняли защиту перемешиванием со смесью 1:1 ТФК:ДХМ в течение 1,5 часов с последующим выпариванием, а затем перемешиванием полученного остатка с этилендиамином (0,2 мл) в метаноле (4 мл). Смесь отфильтровали и очистили препаративной ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом MeCN/H<sub>2</sub>O с содержанием 0,15% NH<sub>4</sub>OH). Фракции, содержащие продукт, заморозили и лиофилизировали. Выход: 0,015 г (42%); ЖХ-МС: 593,2 (M+N)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,70 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,51 (д, 1H), 6,99 (д, 1H),

4,32 (ддд, 1H), 3,86-3,70 (м, 5H), 3,64 (с, 2H), 3,50 (с, 2H), 3,36-3,16 (м, 2H), 2,69-2,61 (м, 1H), 2,28 (с, 6H), 1,98-1,88 (м, 1H), 1,86-1,77 (м, 1H), 1,51-1,39 (м, 2H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  -69,82 (с, 3F).

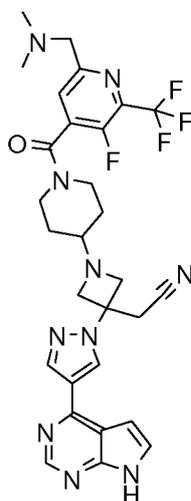
**Пример 367.** 4-{3-(цианометил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-N-изопропилпиперидин-1-карбоксамид



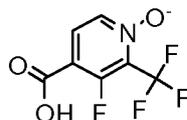
К раствору {1-пиперидин-4-ил-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила (0,075 г, 0,15 ммоль, полученного так, как описано в Примере 1, стадия Н, за исключением выделения продукта с получением свободного основания) в метиленхлориде (2 мл) добавили N,N-диизопропилэтиламин (0,026 мл, 0,15 ммоль), а затем 2-изоцианатопропан (20 мкл, 0,2 ммоль, Aldrich). Реакцию продолжали в течение 2 часов. С неочищенного продукта сняли защиту добавлением 1 мл ТФК в раствор, который перемешивали в течение 1 часа и выпарили. Снятие защиты завершили перемешиванием с этилендиамином (0,2 мл) в метаноле в течение 30 минут. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом  $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$  с содержанием 0,15%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ). Фракции, содержащие заданный продукт, заморозили и лиофилизировали. Выход: 0,025 г (37%); ЖХ-МС: 448,2 (M+H)<sup>+</sup>.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,21 (ушир.с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,41 (дд, 1H), 6,79 (дд, 1H), 4,22 (д, 1H), 4,04-3,87 (м, 1H), 3,81-3,69 (м, 4H), 3,61 (д, 2H), 3,40 (с, 2H), 3,00-2,86 (дк, 2H), 2,44-2,31 (м, 1H), 1,76-1,64 (м, 2H), 1,40-1,22

(м, 2H), 1,15 (д, 6H).

**Пример 368.** {1-{1-[6-[(диметиламино)метил]-3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил



*Стадия А.* 3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиновой кислоты 1-ОКСИД



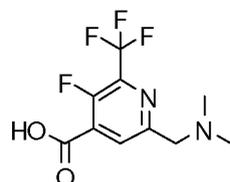
К раствору 3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиновой кислоты (2,00 г, 9,56 ммоль, Oakwood) и комплекса мочевины с перекисью водорода (5,00 г, 53,2 ммоль, Aldrich) в метиленхлориде (50 мл) при 0°C добавили трифторуксусный ангидрид (7,51 мл, 53,2 ммоль). Баню убрали, а реакцию оставили нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Осадок отфильтровали. Фильтрат разбавили небольшим количеством воды и этилацетата, слои разделили, а водный слой экстрагировали двумя дополнительными частями этилацетата. Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. Растворитель удалили *in vacuo* с получением желтого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС: 225,9 (M+N)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,20 (д, 1H), 8,04 (дд, 1H).

*Стадия В.* 6-хлор-3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиновая кислота



Раствор 3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиновой кислоты 1-оксида (1,0 г, 4,4 ммоль со стадии А) в фосфорилхлориде (4 мл, 40 ммоль) нагревали до 110°C в течение 2 часов, затем оставили перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. POCl<sub>3</sub> выпарили, а остаток обработали раствором бикарбоната натрия, который перемешивали в течение 1 часа. К этой смеси добавили тетрагидрофуран (20 мл) и лития гидроксид моногидрат (0,24 г, 5,7 ммоль). Смесь перемешивали в течение 3 часов. рН смеси затем довели до диапазона рН 4-5 добавлением к.НСl. Продукт экстрагировали тремя порциями этилацетата. Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. Выход: 0,54 г (50%); ЖХ-МС: 244,1/245,9 (М+Н)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,07 (д, 1H).

Стадия С. 6-[(диметиламино)метил]-3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиновая кислота



В закрывающуюся пробирку поместили 6-хлор-3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиновую кислоту (0,200 г, 0,821 ммоль, со стадии В), ацетат палладия (0,13 г, 0,57 ммоль, Aldrich), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфин (0,55 г, 1,1 ммоль, Aldrich), карбонат цезия (0,803 г, 2,46 ммоль) и калия [(диметиламино)метил](трифтор)борат(1-) (0,163 г, 0,985 ммоль, Aldrich) и ТГФ:Н<sub>2</sub>О (10:1, 15 мл). Реакционную смесь дегазировали чередованием вакуума и N<sub>2</sub> в трех циклах. Пробирку закрыли и нагревали до 80°C в течение ночи. Смесь отфильтровали, а растворитель удалили *in vacuo*. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом MeCN/H<sub>2</sub>O с содержанием 0,1% ТФК). Фракции, содержащие продукт,

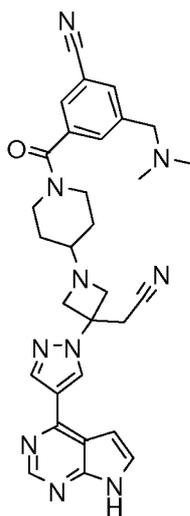
выпарили на ротационном испарителе с получением остатка, включающего продукт и ДМФ. Весовой процент каждого компонента установили по ЯМР, и использовали продукт без дополнительной очистки. Выход: 0,077 г (35%);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,26 (д, 1H), 4,60 (с, 2H), 2,98 (с, 6H).

Стадия D. {1-{1-[6-[(диметиламино)метил]-3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил

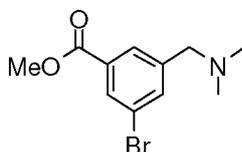
Раствор 6-[(диметиламино)метил]-3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиновой кислоты (0,0776 г, 0,291 ммоль, со стадии С) в N,N-диметилформамиде (1 мл) обработали N,N-диизопропилэтиламином (0,3 мл, 2 ммоль) и бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфатом (0,15 г, 0,35 ммоль). Эту смесь предварительно перемешивали в течение 1 часа, затем добавили {1-пиперидин-4-ил-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил (0,158 г, 0,320 ммоль, полученный так, как описано в Примере 1, стадия H, за исключением выделения продукта с получением свободного основания). Через 3 часа добавили дополнительное количество N,N-диизопропилэтиламина (0,507 мл, 2,91 ммоль) и бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфата (0,26 г, 0,58 ммоль) и перемешивали смесь в течение 48 часов. SEM-защищенный продукт очистили препаративной ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом MeCN/H<sub>2</sub>O с содержанием 0,15% NH<sub>4</sub>OH). Растворитель удалили из фракций, содержащих заданный продукт, ротационным испарением. С неочищенного продукта сняли защиту перемешиванием со смесью 1:1 ТФК:ДХМ в течение 1 часа с последующим выпариванием, а затем перемешиванием с этилендиамином (0,2 мл) в метаноле в течение 30 минут. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом MeCN/H<sub>2</sub>O с содержанием 0,15% NH<sub>4</sub>OH). Фракции, содержащие заданный продукт, заморозили и лиофилизировали. Выход: 0,006 г (3%); ЖХ-МС: 611,2 (M+N)<sup>+</sup>.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,69 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,51 (д, 1H), 6,98 (д, 1H), 4,33-4,21 (м,

1H), 3,87-3,71 (м, 4H), 3,68 (с, 2H), 3,59-3,45 (м, 3H), 3,44-3,10 (м, 2H), 2,71-2,58 (м, 1H), 2,31 (с, 6H), 1,97-1,85 (м, 1H), 1,85-1,72 (м, 1H), 1,56-1,24 (м, 2H). <sup>19</sup>F ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ -67,26 (д, 3F), -132,8 (м, 1F).

**Пример 369.** 3-[4-{3-(цианометил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}пиперидин-1-ил)карбонил]-5-[(диметиламино)метил]бензонитрил



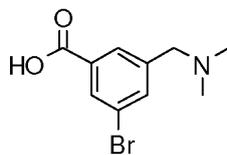
*Стадия А.* метил 3-бром-5-[(диметиламино)метил]бензоат



К раствору метил 3-бром-5-формилбензоата (1,8 г, 7,4 ммоль, полученному так, как описано в WO 2003048111 из диметил 5-бромизофталата, Alfa Aesar) в метиленхлориде (20 мл) добавили раствор 2,0 М диметиламина в тетрагидрофуране (7,4 мл, 15 ммоль). Эту смесь перемешивали в течение 15 минут, а затем добавили триацетоксиборгидрид натрия (4,7 г, 22 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи. Добавили насыщенный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали продукт этилацетатом. Объединенные органические экстракты дважды промыли водой, один раз насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали с получением светло-желтого маслянистого вещества. Выход: 1,87 г (93%); ЖХ-МС: 272,0, 274,0 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ

8,06 (дд, 1H), 7,89 (дд, 1H), 7,69 (дд, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,42 (с, 2H), 2,24 (с, 6H).

Стадия В. 3-бром-5-[(диметиламино)метил]бензойная кислота



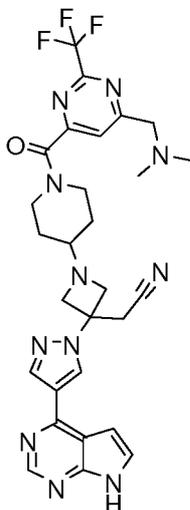
Метил 3-бром-5-[(диметиламино)метил]бензоат (0,30 г, 1,1 ммоль, со стадии А) растворили в тетрагидрофуране (20 мл) и добавили лития гидроксид моногидрат (0,555 г, 13,2 ммоль) в воде (6 мл). После перемешивания в течение 3 часов смесь выпарили на ротационном испарителе для удаления ТГФ и уменьшения объема воды. Смесь разбавили эквивалентным объемом ацетонитрила и отфильтровали. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ-МС (С18, элюируя градиентом MeCN/H<sub>2</sub>O с содержанием 0,15% NH<sub>4</sub>OH). Растворитель удалили из фракций, содержащих заданный продукт, ротационным испарением с получением твердого белого вещества. Выход: 0,26 г (91%); ЖХ-МС: 258,0, 260,0 (M+N)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,86 (дд, 1H), 7,76 (дд, 1H), 7,43 (дд, 1H), 3,38 (с, 2H), 2,14 (с, 6H).

Стадия С. 3-[(4-{3-(цианометил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}пиперидин-1-ил)карбонил]-5-[(диметиламино)метил]бензонитрил

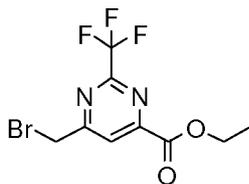
К раствору 3-бром-5-[(диметиламино)метил]бензойной кислоты (31,4 мг, 0,122 ммоль, со стадии В) в тетрагидрофуране (1,0 мл) добавили триэтиламин (0,045 мл, 0,32 ммоль) и N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат (43,2 мг, 0,114 ммоль). Эту смесь предварительно перемешивали в течение 15 минут, затем добавили {1-пиперидин-4-ил-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил (40 мг, 0,081 ммоль, полученный так, как описано в Примере 1, стадия Н, за исключением выделения продукта с получением свободного основания). После перемешивания в течение двух часов реакционную смесь разделили между этилацетатом и водой. Органический слой промыли последовательно водой, 0,1 н. NaOH и

насыщенным раствором NaCl, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток растворили в N,N-диметилформамиде (1,50 мл) и добавили цианид цинка (57 мг, 0,49 ммоль). Раствор дегазировали потоком азота через смесь в течение 10 минут. Добавили тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (19 мг, 0,016 ммоль) и нагревали реакционную смесь до 120°C в микроволновой печи в течение 30 минут. Реакционную смесь обработали разделением между водой и этилацетатом. Этилацетатный слой дважды промыли водой, один раз насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток перемешивали в смеси 1:1 ДХМ:ТФК в течение одного часа, затем концентрировали. Остаток повторно растворили в метаноле (1 мл) и добавили этилендиамин (0,2 мл). После завершения снятия защиты, продукт выделили препаративной ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом MeCN/H<sub>2</sub>O с содержанием 0,15% NH<sub>4</sub>OH). Выход: 11,7 мг (26%); ЖХ-МС: 549,3 (M+N)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,15 (ушир.с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,61 (дд, 1H), 7,07 (дд, 1H), 4,14-4,03 (м, 1H), 3,80-3,28 (м, 9H), 3,22-3,02 (м, 2H), 2,59-2,51 (м, 1H), 1,83-1,71 (м, 1H), 1,69-1,58 (м, 1H), 1,35-1,15 (м, 2H).

**Пример 370. {1-(1-{[6-[(диметиламино)метил]-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперидин-4-ил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил**



Стадия А. этил 6-(бромметил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоксилат



Смесь этил 6-метил-2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоксилата (1,1 г, 4,5 ммоль, полученного так, как описано в WO 2007/090748), N-бромсукцинимидом (2,86 г, 16,1 ммоль) и перекиси бензоила (0,21 г, 0,9 ммоль) в четыреххлористом углероде (9 мл) нагревали в закрытой емкости до 100°C в течение ночи. Смесь разбавили дихлорметаном (ДХМ), отфильтровали, а растворитель удалили *in vacuo*. В результате очистки препаративной ВЭЖ-МС (С18, элюируя градиентом MeCN/H<sub>2</sub>O с содержанием 0,15% NH<sub>4</sub>OH) получили продукт, который при удалении растворителя был маслянистым веществом.

Выход: 0,34 г (24%); ЖХ-МС: 313,0, 315,0 (M+N)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,48 (с, 1H), 4,91 (с, 2H), 4,44 (кв., 2H), 1,36 (т, 3H).

Стадия В. 6-[(диметиламино)метил]-2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоновая кислота



К раствору 2,0 М диметиламина в ТГФ (5,27 мл, 10,5 ммоль) добавили раствор этил 6-(бромметил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоксилата (0,33 г, 1,0 ммоль, со стадии А) в метиленхлориде (5,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, а затем концентрировали. Остаток растворили в тетрагидрофуране (20 мл), добавили воду (6 мл), а затем лития гидроксид моногидрат (0,4 г, 10 ммоль). Смесь перемешивали в течение одного часа, затем выпарили на ротационном испарителе для удаления основного количества ТГФ. pH довели до 7 добавлением концентрированной

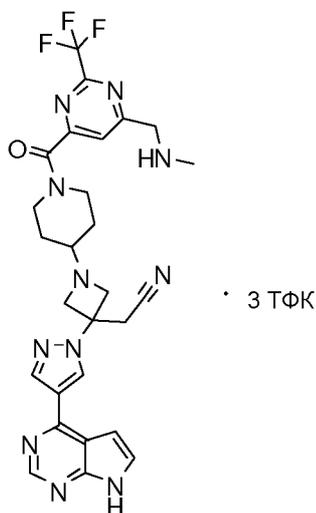
HCl. Добавили ацетонитрил (10 мл), смесь отфильтровали, а затем очистили препаративной ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом MeCN/H<sub>2</sub>O с содержанием 0,15% NH<sub>4</sub>OH) с получением продукта в виде светло-желтого твердого вещества. Выход: 0,153 г (58%); ЖХ-МС: 250,1 (M+N)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,02 (с, 1H), 3,70 (с, 2H), 2,27 (с, 6H).

Стадия С. {1-(1-{[6-[(диметиламино)метил]-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперидин-4-ил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил

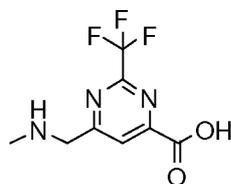
6-[(Диметиламино)метил]-2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоновую кислоту (22,8 мг, 0,0913 ммоль, со стадии В) растворили в тетрагидрофуране (0,67 мл) и добавили триэтиламин (33,9 мкл, 0,244 ммоль) и N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат (32,4 мг, 0,0852 ммоль). Смесь перемешивали в течение 15 минут, затем добавили {1-пиперидин-4-ил-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил (30,0 мг, 0,0609 ммоль, полученный так, как описано в Примере 1, стадия Н, за исключением выделения продукта с получением свободного основания). Через два часа реакционную смесь разделили между этилацетатом и водой. Органический слой промыли водой, 0,1 н. NaOH и насыщенным раствором NaCl, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток перемешивали в смеси 1:1 ДХМ:ТФК в течение 1 часа, концентрировали и перемешивали в метаноле (1 мл), содержащем этилендиамин (0,2 мл) до завершения снятия защиты. В результате очистки препаративной ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом MeCN/H<sub>2</sub>O с содержанием 0,15% NH<sub>4</sub>OH), получили заданное соединение в виде белого порошка. Выход: 0,014 г (39%); ЖХ-МС: 594,4 (M+N)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 12,14 (ушир.с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,61 (дд, 1H), 7,07 (дд, 1H), 4,07 (ддд, 1H), 3,77-3,72 (м, 2H), 3,70 (с, 2H), 3,63-3,48 (м, 5H), 3,31-3,22 (м, 1H), 3,16-3,07 (м, 1H), 2,60-2,53 (м, 1H), 2,25 (с, 6H), 1,85-1,73 (м, 1H), 1,71-1,59 (м, 1H), 1,37-1,18 (м, 2H). <sup>19</sup>F ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ -69,45 (с,

3F).

Пример 371. {1-(1-{[6-(метиламино)метил]-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперидин-4-ил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила трифторацетатная соль



Стадия А. 6-[ (метиламино)метил ]-2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоновая кислота



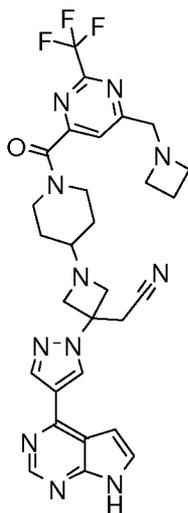
Раствор метиламина (33% масс. в этаноле, 1,12 ммоль, Aldrich) добавили частями к раствору этил 6-(бромметил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоксилата (0,150 г, 0,321 ммоль, Пример 5, стадия А) в метиленхлориде (3,0 мл) до завершения реакции. Растворитель удалили *in vacuo*. Остаток растворили в тетрагидрофуране (7,0 мл), добавили воду (2,0 мл) и лития гидроксид моногидрат (0,135 г, 3,21 ммоль). Через 5 минут времени реакции смесь обработали 1 н. HCl для доведения pH до 7, затем очищали с использованием ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом MeCN/H<sub>2</sub>O с содержанием 0,15% NH<sub>4</sub>OH). ЖХ-МС: 236,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия В. {1-(1-{[6-(метиламино)метил]-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперидин-4-ил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-

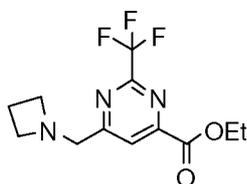
ил}ацетонитрил

N,N,N',N'-Тетраметил-О- (7-азабензотриазол-1-ил) урония гексафторфосфат (32,4 мг, 0,0852 ммоль) добавили к смеси 6- [(метиламино)метил]-2- (трифторметил) пиримидин-4-карбоновой кислоты (21,5 мг, 0,0913 ммоль, со стадии А), {1-пиперидин-4-ил-3-[4-(7-{ [2-(триметилсилил)этоксид]метил}-7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила (30,0 мг, 0,0609 ммоль, полученному так, как описано в Примере 1, стадия Н, за исключением выделения продукта с получением свободного основания) и триэтиламина (33,9 мкл, 0,244 ммоль) в ацетонитриле (0,30 мл) и ТГФ (0,67 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи. Реакционную смесь разделили между этилацетатом и водой. Органический слой отделили и промыли последовательно водой, 0,1 н. NaOH и насыщенным раствором NaCl, сушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. Затем остаток перемешивали в смеси 1:1 ДХМ:ТФК в течение 1 часа, концентрировали, а потом перемешивали с этилендиамином (0,2 мл) в метаноле (1 мл) до завершения снятия защиты. Очистив сначала препаративной ВЭЖХ-МС (С18, элюируя градиентом MeCN/H<sub>2</sub>O с содержанием 0,15% NH<sub>4</sub>OH), а затем снова элюируя MeCN/H<sub>2</sub>O с содержанием 0,1% ТФК, получили заданный продукт в виде трифторацетатной соли. Выход: 0,0015 г (3%); ЖХ-МС: 580,4 (M+N)<sup>+</sup>.

**Пример 372.** {1-(1-{ [6-(азетидин-1-илметил)-2-(трифторметил) пиримидин-4-ил] карбонил} пиперидин-4-ил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил

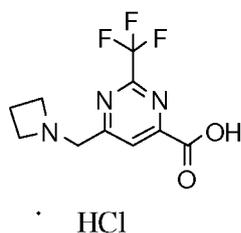


Стадия А. Этил 6-(азетидин-1-илметил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоксилат



Азетидин (0,110 мл, 1,6 ммоль, Aldrich) добавили к раствору этил 6-(бромметил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоксилата (0,78 г, 1,1 ммоль, полученному так, как в Примере 376, стадия А) в ДХМ (11 мл). После перемешивания в течение 20 минут добавили дополнительное количество азетидина (0,10 мл, 1 ммоль). Через 10 минут избыток реагентов и растворитель удалили *in vacuo*. В результате флэш-хроматографии, элюируя градиентом 0-5% MeOH в ДХМ получили очищенный продукт. Выход: 0,29 г (87%); ЖХ-МС: 290,1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,24 (с, 1H), 4,52 (кв., 2H), 3,90 (с, 2H), 3,39 (т, 4H), 2,19 (квин., 2H), 1,45 (т, 3H).

Стадия В. 6-(азетидин-1-илметил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоновая кислота, соль хлороводородной кислоты



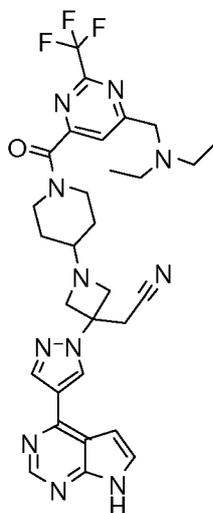
Этил 6-(азетидин-1-илметил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоксилат (0,34 г, 1,2 ммоль, со стадии А) растворили в ТГФ (6,0 мл) и добавили воду (1,5 мл) и лития гидроксид моногидрат (0,108 г, 2,57 ммоль). Через 15 минут ТГФ удалили *in vacuo*, а смесь обработали раствором 1 н. HCl (5,3 мл) и ацетонитрилом (7,0 мл). Затем смесь отфильтровали и концентрировали с получением твердого желтого вещества, предположительно с теоретическим выходом. ЖХ-МС: 262,1 (M+N)<sup>+</sup>.

Стадия С. {1-(1-{[6-(азетидин-1-илметил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперидин-4-ил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил

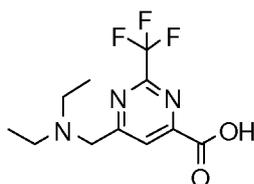
{1-Пиперидин-4-ил-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил (0,150 г, 0,30 ммоль, полученный так, как описано в Примере 1, стадия Н, за исключением выделения продукта с получением свободного основания) добавили к смеси 6-(азетидин-1-илметил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоновой кислоты (0,20 г, 0,46 ммоль, в виде гидрохлоридной соли со стадии В), триэтиламина (0,255 мл, 1,83 ммоль) и N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфата (0,150 г, 0,396 ммоль) в тетрагидрофуране (3,0 мл) и ДХМ (3,0 мл), которую предварительно перемешивали в течение 30 минут. После перемешивания в течение 2 часов реакционную смесь разбавили этилацетатом и промыли последовательно водой, 0,1 н. NaOH и насыщенным соевым раствором. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. Остаток растворили в смеси 1:1 ДХМ:ТФК, перемешивали в течение 1 часа, концентрировали, а затем перемешивали в метаноле (3 мл), содержащем этилендиамин (0,2 мл). После завершения снятия защиты продукт очистили препаративной ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом MeCN/H<sub>2</sub>O с содержанием 0,1% ТФК), затем снова элюируя с MeCN/H<sub>2</sub>O с содержанием 0,15% NH<sub>4</sub>OH с получением заданного продукта. Выход: 0,043 г (23%); ЖХ-МС: 606,2 (M+N)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,15 (ушир.с, 1H), 8,82 (с, 1H),

8,69 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,06 (д, 1H), 4,10-4,01 (м, 1H), 3,81 (с, 2H), 3,75 (дд, 2H), 3,62-3,44 (м, 5H), 3,31-3,21 (м, 5H), 3,14-3,05 (м, 1H), 2,60-2,52 (м, 1H), 2,04 (квин., 2H), 1,83-1,73 (м, 1H), 1,69-1,60 (м, 1H), 1,37-1,18 (м, 2H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  -72,38 (с, 3F).

**Пример 373.** {1-(1-{[6-(диэтиламино)метил]-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперидин-4-ил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил



**Стадия А.** 6-[ (диэтиламино)метил ]-2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоновая кислота



К раствору этил 6-(бромметил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоксилата (0,15 г, 0,32 ммоль, полученному так, как в Примере 5, стадия А) в метиленхлориде (3,0 мл) добавили N-этилэтанамин (0,13 мл, 1,3 ммоль). Через 30 минут растворитель удалили *in vacuo*. Сложный эфир гидролизровался при перемешивании с гидроксидом лития моногидратом (0,12 г, 3,0 ммоль) в смеси тетрагидрофурана (5 мл) и воды (2 мл). Через 1 час по каплям добавили 1 н. HCl для нейтрализации. В результате очистки препаративной ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом MeCN/H<sub>2</sub>O с

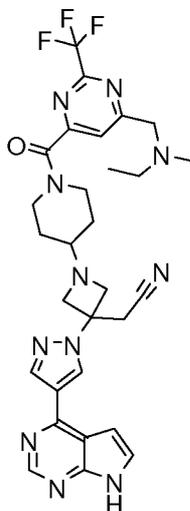
содержанием 0,15%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ), получили заданное соединение в виде светло-желтого твердого вещества. Выход: 0,050 г (60%); ЖХ-МС: 278,0 (M+N)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7,97 (с, 1H), 3,74 (с, 2H), 2,52 (кв., 4H), 0,99 (т, 6H).

Стадия В. {1-(1-{[6-(диэтиламино)метил]-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперидин-4-ил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил

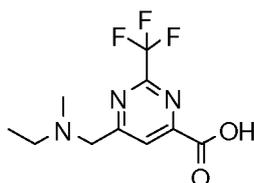
{1-Пиперидин-4-ил-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил (30,0 мг, 0,0609 ммоль, полученный так, как описано в Примере 1, стадия Н, за исключением выделения продукта с получением свободного основания) добавили к смеси 6-[диэтиламино)метил]-2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоновой кислоты (22,8 мг, 0,0822 ммоль, со стадии А), триэтиламина (33,9 мкл, 0,244 ммоль) и N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфата (28,9 мг, 0,0761 ммоль) в тетрагидрофуране (0,67 мл), которую предварительно перемешивали в течение 30 минут. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь разделили между этилацетатом и водой. Органический слой последовательно промыли водой, 0,1 н. NaOH и насыщенным раствором NaCl, сушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. Остаток перемешивали в смеси 1:1 ДХМ/ТФК в течение 1 часа и удалили растворители *in vacuo*. Затем остаток перемешивали с этилендиамином (0,2 мл) в метаноле (1 мл) до завершения снятия защиты. В результате очистки с помощью препаративной ВЭЖХ-МС ( $\text{MeCNH}_2\text{O}$  с содержанием 0,15%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) получили продукт. Выход: 0,0156 г (41%); ЖХ-МС: 622,2 (M+N)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12,14 (ушир.с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,06 (д, 1H), 4,06 (ддд, 1H), 3,82 (с, 2H), 3,75 (д, 2H), 3,62-3,46 (м, 5H), 3,31-3,21 (м, 1H), 3,16-3,06 (м, 1H), 2,55 (кв., 4H), 1,85-1,74 (м, 1H), 1,70-1,60 (м, 1H), 1,37-1,18 (м, 2H), 0,98 (т, 6H). <sup>19</sup>F ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  -69,46 (с, 3F).

Пример 374. {1-(1-{[6-{[этил(метил)амино)метил]-2-

(трифторметил) пиримидин-4-ил] карбонил} пиперидин-4-ил) -3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил] ацетонитрил



Стадия А. 6-{[этил (метил) амино]метил}-2-(трифторметил) пиримидин-4-карбоновая кислота



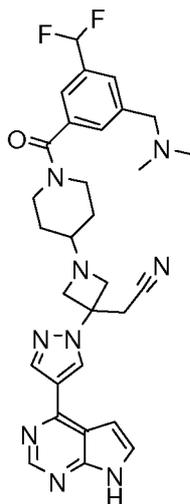
N-метилэтанамин (96 мкл, 1,1 ммоль) добавили к раствору этил 6-(бромметил)-2-(трифторметил) пиримидин-4-карбоксилата (0,13 г, 0,28 ммоль, полученному так, как в Примере 5, стадия А) в метиленхлориде (2,6 мл). После перемешивания в течение 30 минут растворитель удалили *in vacuo*. Сложный эфир гидролизовался при перемешивании с гидроксидом лития моногидратом (0,12 г, 2,8 ммоль) в смеси тетрагидрофурана (4 мл) и воды (2 мл) в течение 1 часа. По каплям добавили 1 н. HCl для доведения pH до 7. В результате очистки препаративной ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом MeCN/H<sub>2</sub>O с содержанием 0,15% NH<sub>4</sub>OH) получили продукт. Выход: 0,043 г (58%); ЖХ-МС: 264,1 (M+N)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,03 (с, 1H), 3,75 (с, 2H), 2,51 (кв., 2H), 2,22 (с, 3H), 1,05 (т, 3H).

Стадия В. {1-(1-{[6-{[этил (метил) амино]метил}-2-(трифторметил) пиримидин-4-ил] карбонил} пиперидин-4-ил) -3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-

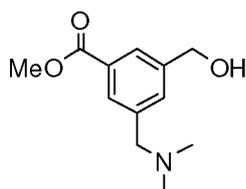
ил}ацетонитрил

После предварительного перемешивания смеси 6- { [этил (метил) амино] метил }-2- (трифторметил) пиримидин-4- карбоновой кислоты (40,1 мг, 0,152 ммоль, со стадии А), триэтиламина (56,6 мкл, 0,406 ммоль) и N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфата (54,0 мг, 0,142 ммоль) в тетрагидрофуране (1,1 мл) в течение 30 минут, добавили {1-пиперидин-4-ил-3-[4-(7-{ [2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил (50,0 мг, 0,101 ммоль, полученный так, как описано в примере 1, стадия Н, за исключением выделения продукта с получением свободного основания) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи. Реакционную смесь разделили между этилацетатом и водой. Органический слой последовательно промыли водой, 0,1 н. NaOH и насыщенным раствором NaCl, сушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. С продукта сняли защиту перемешиванием сначала в смеси 1:1 ДХМ:ТФК в течение 1 часа, а затем выпариванием и перемешиванием с этилендиамином (0,2 мл) в метаноле (1 мл) до завершения снятия защиты. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ-МС (С18, элюируя градиентом MeCN/H<sub>2</sub>O с содержанием 0,15% NH<sub>4</sub>OH) с получением продукта. Выход: 0,025 г (41%); ЖХ-МС: 608,2 (M+N)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,14 (ушир.с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,06 (д, 1H), 4,11-4,02 (м, 1H), 3,78-3,71 (м, 4H), 3,63-3,48 (м, 5H), 3,32-3,21 (м, 1H), 3,17-3,07 (м, 1H), 2,62-2,53 (м, 1H), 2,48 (кв., 2H), 2,21 (с, 3H), 1,84-1,74 (м, 1H), 1,70-1,61 (м, 1H), 1,37-1,18 (м, 2H), 1,03 (т, 3H). <sup>19</sup>F ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ -69,45 (с, 3F).

**Пример 375.** {1-(1-{3-(дифторметил)-5- [ (диметиламино)метил] бензоил } пиперидин-4-ил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил

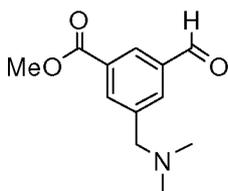


Стадия А. метил 3-[(диметиламино)метил]-5-(гидроксиметил)бензоат



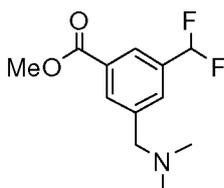
В реакционную пробирку поместили метил 3-бром-5-(гидроксиметил)бензоат (1,2 г, 4,9 ммоль, полученный так, как описано в WO 2003048111 из диметил 5-бромизофталата, Alfa Aesar), карбонат цезия (4,79 г, 14,7 ммоль), дициклогексил (2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфин (280 мг, 0,59 ммоль, Aldrich), ацетат палладия (66 мг, 0,29 ммоль) и ТГФ:H<sub>2</sub>O (10:1, 30 мл). Реакционную смесь дегазировали продуванием потока азота в течение 10 минут. Пробирку закрыли и нагревали при 80°C в течение 17 часов. Реакционную смесь разделили между водой и этилацетатом. Органический слой дважды промыли водой. Объединенные водные порции затем насытили NaCl и экстрагировали продукт восемью порциями ДХМ. Экстракты сушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали с получением продукта в виде бесцветного маслянистого вещества. Выход: 0,37 г (34%); ЖХ-МС: 224,1 (M+N)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,94 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 4,74 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,46 (с, 2H), 2,24 (с, 6H).

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



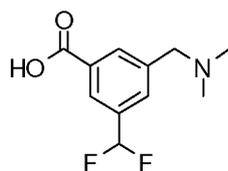
Оксид марганца (IV) (0,72 г, 8,3 ммоль) добавили к метил 3-[(диметиламино)метил]-5-(гидроксиметил)бензоату (0,37 г, 1,6 ммоль, со стадии А) в толуоле (15 мл). Смесь нагревали до 105°C в течение 2 часов, затем охладили до комнатной температуры и отфильтровали. Растворитель удалили из фильтрата *in vacuo* с получением продукта в виде бесцветного маслянистого вещества. Выход: 0,30 г (82%); ЖХ-МС: 222,1 (М+Н)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,07 (с, 1Н), 8,43 (дд, 1Н), 8,25 (дд, 1Н), 8,05 (дд, 1Н), 3,96 (с, 3Н), 3,54 (с, 2Н), 2,26 (с, 6Н).

Стадия С. метил 3-(дифторметил)-5-[(диметиламино)метил]бензоат



Метил 3-[(диметиламино)метил]-5-формилбензоат (99 мг, 0,45 ммоль, со стадии В) перемешивали в DeoxoFluor® (495 мкл, 2,69 ммоль), содержащем этанол (5 мкл, 0,09 ммоль) в течение 24 часов. Смесь погасили добавлением по каплям в ледяной насыщенный раствор NaHCO<sub>3</sub>. Продукт выделили экстракцией с использованием ДХМ. Органический экстракт дважды промыли водой, один раз насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали с получением продукта в виде светло-желтого маслянистого вещества, который использовали без дополнительной очистки. Выход: 0,046 г (30%); ЖХ-МС: 244,1 (М+Н)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,09 (с, 2Н), 7,69 (с, 1Н), 6,68 (т, 1Н), 3,94 (с, 3Н), 3,36 (с, 2Н), 2,25 (с, 6Н).

Стадия D. 3-(дифторметил)-5-[(диметиламино)метил]бензойная кислота



Гидроксид лития моногидрат (65,2 мг, 1,55 ммоль) в воде (0,7 мл) добавили к раствору метил 3-(дифторметил)-5-[(диметиламино)метил]бензоата (45 мг, 0,13 ммоль, со стадии С) в тетрагидрофуране (2 мл). После перемешивания в течение 3,5 часов смесь обработали 1 н. HCl для доведения pH до 7, затем ТГФ удалили ротационным испарением. Добавили ацетонитрил с получением смеси 1:1 ACN:вода, смесь отфильтровали, а фильтрат очистили препаративной ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом MeCN/H<sub>2</sub>O с содержанием 0,15% NH<sub>4</sub>OH) с получением продукта в виде твердого белого вещества.

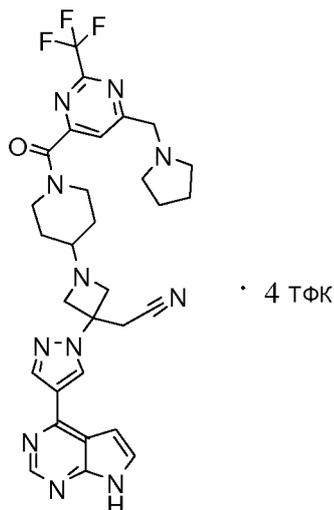
Выход: 0,030 г (100%); ЖХ-МС: 230,1 (M+N)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,95 (с, 2H), 7,50 (с, 1H), 7,05 (т, 1H), 3,44 (с, 2H), 2,15 (с, 6H).

Стадия E. {1-(1-{3-(дифторметил)-5-[(диметиламино)метил]бензоил}пиперидин-4-ил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил

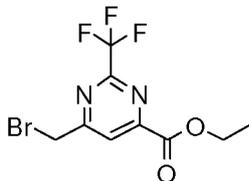
Смесь 3-(дифторметил)-5-[(диметиламино)метил]бензойной кислоты (14,0 мг, 0,0609 ммоль, со стадии D), триэтиламина (28,3 мкл, 0,203 ммоль) и N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфата (21,2 мг, 0,0558 ммоль) в тетрагидрофуране (0,56 мл) перемешивали в течение 15 минут. Добавили {1-пиперидин-4-ил-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил (25,0 мг, 0,0507 ммоль, полученный так, как описано в Примере 1, стадия H, за исключением выделения продукта с получением свободного основания) и перемешивали реакционную смесь в течение двух часов. Реакционную смесь разделили между этилацетатом и водой. Органическую часть промыли водой, 0,1 н. NaOH и насыщенным раствором NaCl, сушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. Остаток перемешивали в смеси 1:1 ДХМ:ТФК в

течение 1 часа, растворители удалили *in vacuo*, а полученный остаток перемешивали в метаноле (1 мл), содержащем этилендиамин (0,2 мл), до завершения снятия защиты. В результате очистки препаративной ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом MeCN/H<sub>2</sub>O с содержанием 0,15% NH<sub>4</sub>OH), получили продукт в виде белого порошка. Выход: 0,012 г (40%); ЖХ-МС: 574,3 (M+N)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,09 (ушир.с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,46-7,41 (м, 2H), 7,07 (т, 1H), 7,07 (д, 1H), 4,17-4,03 (м, 1H), 3,75 (д, 2H), 3,62-3,25 (м, 7H), 3,22-3,03 (м, 2H), 2,58-2,51 (м, 1H), 2,15 (с, 6H), 1,85-1,55 (м, 2H), 1,33-1,12 (м, 2H).

**Пример 376.** {1-(1-{[6-пирролидин-1-илметил]-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил (трифторацетатная соль: 4 ТФК)



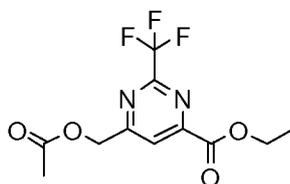
Стадия А. этил 6-(бромметил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоксилат



Раствор этил 6-метил-2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоксилата (2,00 г, 8,54 ммоль, полученного так, как описано в WO2007/090748) в уксусной кислоте (12 мл) обработали бромом (1,36 г, 8,54 ммоль) и нагревали реакционную смесь до 80°C в

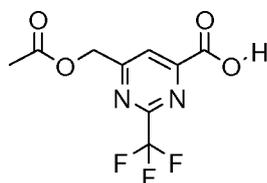
закрытой пробирке в течение 30 минут, пока она не обесцветилась. Смесь, содержащую непрореагировавший исходный материал, заданный продукт и избыточно бромированный продукт, выпарили на ротационном испарителе и один раз получили азеотроп с толуолом. Весовой процент заданного компонента установили по ЯМР, и смесь использовали без дополнительной очистки. Выход: 1,62 г (61%); ЖХ-МС: 313,0, 315,0 (M+N)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,32 (с, 1H), 4,60 (с, 2H), 4,54 (кв., 2H), 1,46 (т, 3H).

Стадия В. этил 6-[(ацетилокси)метил]-2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоксилат



Этил 6-(бромметил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоксилат (1,62 г, 5,17 ммоль, со стадии А) растворили в ацетонитриле (15 мл) и добавили ацетат натрия (2,8 г, 34 ммоль). Смесь нагревали до 80°C в течение 4 часов, затем выстаивали при комнатной температуре в течение ночи. Ацетонитрил удалили *in vacuo*. Остаток разделили между водой и этилацетатом, и водный слой экстрагировали двумя дополнительными порциями этилацетата. Объединенные экстракты промыли водой, затем насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. В результате флэш-хроматографии, элюируя градиентом 0-60% этилацетат/гексан получили очищенный продукт. Выход: 0,95 г (63%); ЖХ-МС: 293,0 (M+N)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,15 (с, 1H), 5,36 (с, 2H), 4,53 (кв., 2H), 2,25 (с, 3H), 1,46 (т, 3H).

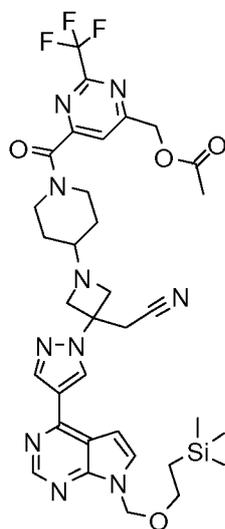
Стадия С. 6-[(ацетилокси)метил]-2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоновая кислота



Раствор этил 6-[(ацетилокси)метил]-2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоксилата (0,95 г, 3,2 ммоль, со стадии В) в тетрагидрофуране (8,7 мл) при 0°C обработали гидроксидом лития, моногидратом (140 мг, 3,2 ммоль) в воде (1,3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут, затем обработали 1 н. HCl до pH~4, все еще на ледяной бане. ТГФ удалили из смеси *in vacuo*. Продукт экстрагировали сначала этилацетатом, затем несколькими порциями 10% изопропанола CHCl<sub>3</sub>, включая периодическую регулировку pH при необходимости. Экстракты объединили и сушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали с получением желтого маслянистого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

Выход: 0,86 г (100%); ЖХ-МС: 265,0 (M+N)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,25 (с, 1H), 5,35 (с, 2H), 2,23 (с, 3H).

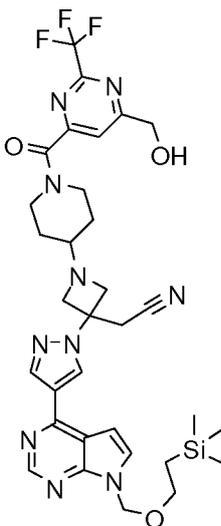
Стадия D. [6-[(4-{3-(цианометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}пиперидин-1-ил)карбонил]-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]метилацетат



{1-Пиперидин-4-ил-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил (0,89 г, 1,8 ммоль, полученный так, как описано в Примере 1, стадия H, за исключением выделения продукта с получением свободного основания) и 6-[(ацетилокси)метил]-2-(трифторметил)пиримидин-4-

карбоновую кислоту (0,572 г, 2,16 ммоль, со стадии С) растворили в N,N-диметилформамиде (18 мл). Добавили триэтиламин (1,2 мл, 9,0 ммоль) и бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат (958 мг, 2,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разделили между этилацетатом и водой. Водный слой экстрагировали тремя порциями этилацетата. Объединенные экстракты дважды промыли водой и один раз насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. В результате флэш-хроматографии, элюируя градиентом 0-5% метанола в этилацетате, получили заданный продукт. Выход: 0,85 г (64%); ЖХ-МС: 739,2 (M+N)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,85 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,41 (д, 1H), 6,80 (д, 1H), 5,68 (с, 2H), 5,32 (с, 2H), 4,26-4,16 (м, 1H), 3,87-3,72 (м, 3H), 3,64 (дд, 2H), 3,55 (дд, 2H), 3,48-3,35 (м, 3H), 3,29 (ддд, 1H), 2,64-2,54 (м, 1H), 2,04 (с, 3H), 1,92-1,73 (м, 2H), 1,61-1,43 (м, 2H), 0,92 (дд, 2H), -0,06 (с, 9H).

Стадия Е. {1-(1-{[6-(гидроксиметил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперидин-4-ил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил



К раствору [6-[4-{3-(цианометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил]карбонил]-2-

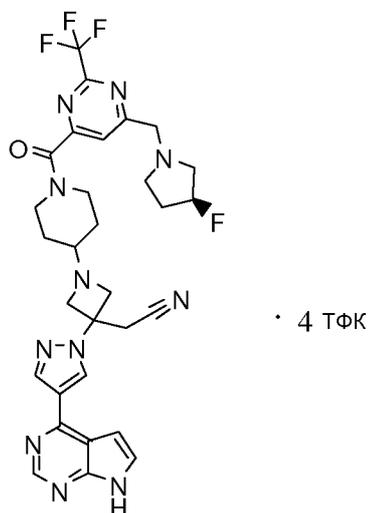
(трифторметил)пиримидин-4-ил]метилацетата (0,85 г, 1,15 ммоль, со стадии D) в ТГФ (16 мл) при комнатной температуре добавили раствор гидроксида лития, моногидрата (0,072 г, 1,7 ммоль) в воде (4 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 45 минут, затем нейтрализовали добавлением 1 н. HCl и экстрагировали продукт этилацетатом. Экстракты объединили и сушили над сульфатом натрия, декантировали и концентрировали с получением желтого пенистого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. Выход: 0,72 г (90%); ЖХ-МС: 697,2 (M+N)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,86 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,42 (д, 1H), 6,81 (д, 1H), 5,68 (с, 2H), 4,92 (с, 2H), 4,28-4,17 (м, 1H), 3,89-3,71 (м, 3H), 3,71-3,61 (м, 2H), 3,55 (дд, 2H), 3,47-3,34 (м, 3H), 3,33-3,21 (м, 1H), 2,68-2,53 (м, 1H), 1,93-1,68 (м, 2H), 1,60-1,41 (м, 2H), 0,92 (дд, 2H), -0,06 (с, 9H).

Стадия F. {1-(1-{[6-(пирролидин-1-илметил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперидин-4-ил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил (трифторацетатная соль: 4 ТФК)

К раствору {1-(1-{[6-(гидроксиметил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперидин-4-ил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила (0,030 г, 0,043 ммоль, со стадии E) и триэтиламина (0,015 мл, 0,11 ммоль) в метиленхлориде (1 мл) при 0°C добавили метансульфонилхлорид (0,006 мл, 0,08 ммоль). Реакционную смесь оставили нагреваться до комнатной температуры сразу после добавления мезилхлорида (MsCl). После подтверждения, что образование мезилата завершилось, раствор мезилата добавили к смеси пирролидина (0,017 мл, 0,20 ммоль, Aldrich) и несколько капель триэтиламина в ДХМ (0,2 мл). Эту реакцию замещения нагревали до 40°C в течение 30 минут. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и добавили трифторуксусную кислоту (1 мл). После перемешивания в течение 1 часа растворители удалили *in vacuo* и заменили метанолом (1 мл) и этилендиамином (0,2 мл). После перемешивания в течение 30 минут продукт очистили препаративной

ВЭЖХ-МС (Waters SunFire C18, размер частиц 5 мкм, 30×100 мм, элюируя градиентом 5–23% MeCN в H<sub>2</sub>O, содержащей 0,1% ТФК за 12 минут). Выход: 0,012 г (25%); ЖХ-МС: 620,2 (M+N)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 9,10 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,83 (д, 1H), 7,29 (д, 1H), 4,95 (д, 2H), 4,85 (с, 2H), 4,77–4,66 (м, 3H), 4,02 (д, 1H), 3,95–3,15 (м, 8H), 3,12–2,99 (м, 1H), 2,31–2,03 (м, 6H), 1,77–1,51 (м, 2H). <sup>19</sup>F ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ -72,21 (с, 3F), -77,61 (с, 12F).

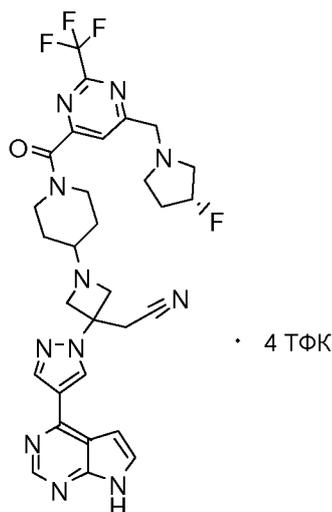
**Пример 377.** {1-(1-{[6-{[(3S)-3-фторпирролидин-1-ил]метил}-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперидин-4-ил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил (трифторацетатная соль: 4 ТФК)



Получили так же, как и в Примере 376, используя (3S)-3-фторпирролидина гидрохлорид (0,050 г, 0,40 ммоль, Aldrich) и избыток триэтиламина на этапе F, и нагревали в течение 24 часов при 40°C. Выход: 0,012 г (26%); ЖХ-МС: 638,3 (M+N)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 9,05 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,79 (д, 1H), 7,25 (д, 1H), 5,50 (д, 1H), 4,93 (с, 2H), 4,85 (д, 2H), 4,74–4,57 (м, 3H), 4,06–3,65 (м, 7H), 3,60–3,45 (м, 1H), 3,29–3,17 (м, 1H), 3,15–3,02 (м, 1H), 2,58–2,36 (м, 2H), 2,22 (д, 1H), 2,10 (д, 1H), 1,75–1,49 (м, 2H). <sup>19</sup>F ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ -72,24 (с, 3F), -77,59 (с, 12F), -175,45 (ушир., 1F).

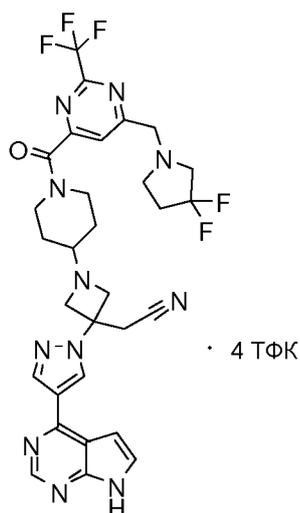
**Пример 378.** {1-(1-{[6-{[(3R)-3-фторпирролидин-1-ил]метил}-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперидин-4-ил)-3-[4-

(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил (трифторацетатная соль: 4 ТФК)



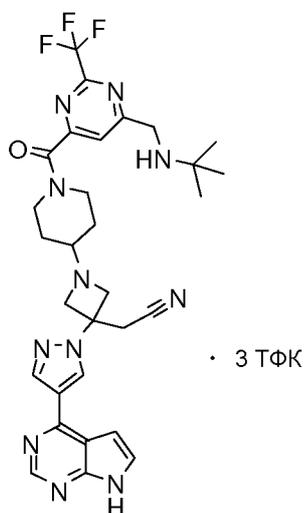
Получили так же, как и в Примере 376, используя (3R)-3-фторпирролидина гидрохлорид (0,025 г, 0,20 ммоль, Oakwood). Выход: 0,012 г (26%); ЖХ-МС: 638,3 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 9,04 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,25 (д, 1H), 5,50 (д, 1H), 4,93 (с, 2H), 4,84 (д, 2H), 4,74-4,54 (м, 3H), 4,07-3,62 (м, 7H), 3,59-3,44 (м, 1H), 3,29-3,20 (м, 1H), 3,15-3,03 (м, 1H), 2,58-2,37 (м, 2H), 2,21 (д, 1H), 2,09 (д, 1H), 1,75-1,49 (м, 2H). <sup>19</sup>F ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ -72,24 (с, 3F), -77,55 (с, 12F), -175,47 (ушир., 1F).

Пример 379. {1-(1-{[6-[ (3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил]-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперидин-4-ил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил (трифторацетатная соль: 4 ТФК)



Получили так же, как и в Примере 376, используя 3,3-дифторпирролидина гидрохлорид (0,050 г, 0,40 ммоль, Matrix) и избыток триэтиламина на этапе F, и нагревали в течение 24 часов при 40°C. Выход: 0,012 г (25%); ЖХ-МС: 656,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 9,07 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,26 (д, 1H), 4,95-4,87 (м, 2H), 4,76-4,62 (м, 3H), 4,24 (с, 2H), 4,04-3,92 (м, 1H), 3,71 (с, 2H), 3,65-3,50 (м, 1H), 3,40-3,14 (м, 5H), 3,12-2,99 (м, 1H), 2,44 (тт, 2H), 2,10 (д, 1H), 1,62 (дддд, 2H). <sup>19</sup>F ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ -72,33 (с, 3F), -77,64 (с, 12F), -95,48 (тт, 2F).

**Пример 380.** {1-(1-{[6-[(трет-бутиламино)метил]-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперидин-4-ил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил (трифторацетатная соль: 3 ТФК)

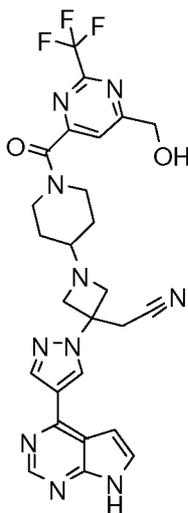


Получили так же, как и в Примере 376, используя трет-

бутиламин (0,050 мл, 0,48 ммоль, Aldrich) и избыток триэтиламина на этапе F, и нагревали в течение 24 часов при 40°C.

Выход: 0,012 г (28%); ЖХ-МС: 622,3 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 9,01 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,75 (д, 1H), 7,22 (д, 1H), 4,77 (д, 2H), 4,71-4,61 (м, 3H), 4,56 (д, 2H), 3,95 (ушир.д, 1H), 3,69 (с, 2H), 3,56-3,39 (м, 1H), 3,30-3,20 (м, 1H), 3,17-3,04 (м, 1H), 2,19 (ушир.д, 1H), 2,07 (ушир.д, 1H), 1,73-1,52 (м, 2H), 1,49 (с, 9H). <sup>19</sup>F ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ -72,02 (с, 3F), -77,47 (с, 9F).

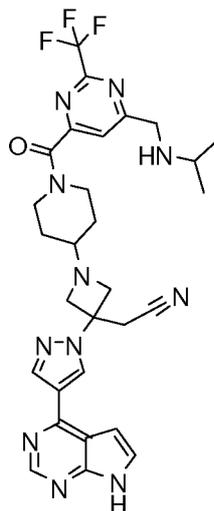
**Пример 381.** {1-(1-{[6-(гидроксиметил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперидин-4-ил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил



Гидроксид лития моногидрат (3,6 мг, 0,085 ммоль) в воде (0,10 мл) добавили к раствору [6-[(4-{3-(цианометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этоксид]метил}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}пиперидин-1-ил)карбонил]-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]метилацетата (21 мг, 0,028 ммоль, из Примера 376, стадия D) в тетрагидрофуране (0,40 мл). Смесь перемешивали в течение 5 минут, а затем обработали 1 н. HCl для нейтрализации. Затем растворитель удалили *in vacuo*. Остаток перемешивали в растворе 1:1 ТФК/ДХМ в течение одного часа, затем растворители снова удалили *in vacuo*. Остаток повторно растворили в MeOH (1 мл) и добавили этилендиамин (0,2 мл).

Завершив снятие защиты, продукт очистили препаративной ВЭЖХ-МС (С18, элюируя градиентом MeCN/H<sub>2</sub>O, содержащей 0,15% NH<sub>4</sub>OH). Выход: 0,004 г (25%); ЖХ-МС: 567,3 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 12,14 (ушир.с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,06 (д, 1H), 5,94 (ушир.с, 1H), 4,71 (с, 2H), 4,12-4,02 (м, 1H), 3,75 (дд, 2H), 3,63-3,46 (м, 5H), 3,31-3,22 (м, 1H), 3,17-3,07 (м, 1H), 2,61-2,53 (м, 1H), 1,84-1,75 (м, 1H), 1,71-1,61 (м, 1H), 1,37-1,18 (м, 2H). <sup>19</sup>F ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ -69,46 (с, 3H).

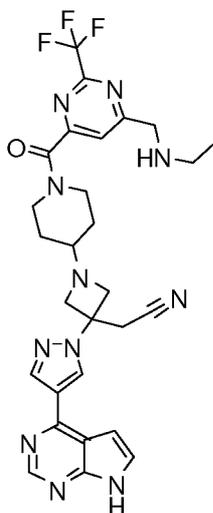
**Пример 382.** {1-(1-{[6-(изопропиламино)метил]-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперидин-4-ил)-3-[4-(7Н-пирроло[2.3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил



Метансульфонилхлорид (2,8 мкл, 0,036 ммоль) в метиленхлориде (0,20 мл) добавили к смеси {1-(1-{[6-(гидроксиметил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперидин-4-ил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила (21 мг, 0,030 ммоль, полученного так, как в Примере 376, стадия Е) и триэтиламина (8,4 мкл, 0,060 ммоль) в метиленхлориде (1,0 мл) при 0°C. Через 15 минут добавили 2-пропанамина (20 мкл, 0,3 ммоль). Затем смесь нагрели до 40°C. Через 1,5 часа добавили дополнительное количество 2-пропанамина (20 мкл, 0,3 ммоль, Aldrich) и нагревали реакционную смесь в общем 3 часа при этой

температуре. Смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток перемешивали в течение 1 часа в смеси 1:1 ТФК/ДХМ, затем снова концентрировали. Остаток повторно растворили в MeOH (1,0 мл) и добавили этилендиамин (0,2 мл). Продукт очистили препаративной ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом MeCN/H<sub>2</sub>O, содержащей 0,15% NH<sub>4</sub>OH). Выход: 11,6 мг (63%); ЖХ-МС: 608,4 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 12,15 (ушир.с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,07 (д, 1H), 4,12-4,02 (м, 1H), 3,94 (с, 2H), 3,75 (дд, 2H), 3,63-3,45 (м, 5H), 3,31-3,22 (м, 1H), 3,16-3,06 (м, 1H), 2,75 (септет, 1H), 2,61-2,53 (м, 1H), 1,84-1,75 (м, 1H), 1,70-1,60 (м, 1H), 1,36-1,19 (м, 2H), 1,01 (д, 6H). <sup>19</sup>F ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ -69,46 (с, 3F).

**Пример 383. {1-(1-{[6-[(этиламино)метил]-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперидин-4-ил)-3-[4-(7H-пирроло[2.3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил**

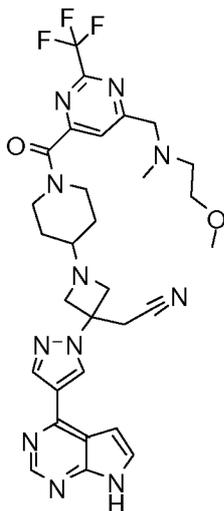


Получили способом Примера 382, используя этиламин (0,10 мл, 1,8 ммоль, Aldrich) и выполняя реакцию замещения при комнатной температуре в течение 1 часа.

Выход: 8,4 мг (47%); ЖХ-МС: 594,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 12,13 (ушир.с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,06 (д, 1H), 4,13-4,02 (м, 1H), 3,93 (с, 2H), 3,75 (дд, 2H), 3,62-3,46 (м, 5H), 3,31-3,22 (м, 1H), 3,15-3,06 (м, 1H), 2,61-2,53 (м, 3H), 1,84-

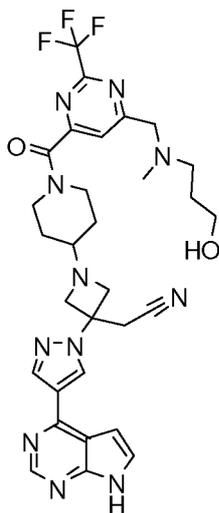
1,74 (м, 1H), 1,71-1,60 (м, 1H), 1,37-1,18 (м, 2H), 1,04 (т, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  -69,45 (с, 3F).

**Пример 384.** {1-(1-{[6-{[(2-метоксиэтил) (метил) амино) метил]-2-(трифторметил) пиримидин-4-ил] карбонил} пиперидин-4-ил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил



Получили так же, как и в Примере 382, используя 2-метокси-N-метилэтанамин (0,077 г, 0,86 ммоль, Oakwood) и выполняя замещение в закрытой пробирке при 60°C в течение 7 часов. Выход: 0,007 г (26%); ЖХ-МС: 638,3 (M+H)<sup>+</sup>.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,69 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,51 (д, 1H), 6,98 (д, 1H), 4,32-4,23 (м, 1H), 3,88 (с, 2H), 3,85-3,73 (м, 4H), 3,72-3,64 (м, 1H), 3,54 (т, 2H), 3,50 (с, 2H), 3,38-3,31 (м, 1H), 3,31 (с, 3H), 3,27-3,17 (м, 1H), 2,71 (т, 2H), 2,69-2,61 (м, 1H), 2,37 (с, 3H), 1,97-1,87 (м, 1H), 1,86-1,76 (м, 1H), 1,52-1,38 (м, 2H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  -72,34 (с, 3F).

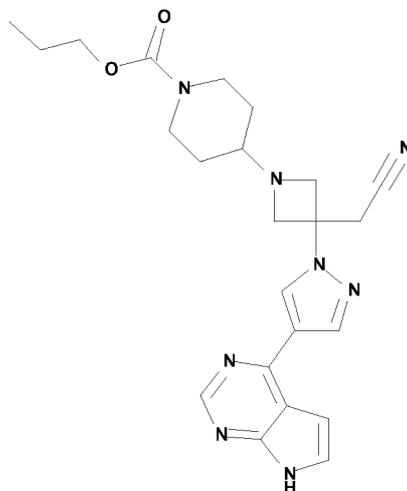
**Пример 385.** {1-(1-{[6-{[(3-гидроксипропил) (метил) амино) метил]-2-(трифторметил) пиримидин-4-ил] карбонил} пиперидин-4-ил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил



Получили так же, как и в Примере 382, используя 3-(метиламино)пропанол (0,038 г, 0,43 ммоль, TCI America) и выполняя замещение при 40°C в течение 1 часа.

Выход: 0,007 г (26%); ЖХ-МС: 638,3 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,69 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,51 (д, 1H), 6,99 (д, 1H), 4,33-4,23 (м, 1H), 3,86-3,74 (м, 6H), 3,74-3,66 (м, 1H), 3,63 (т, 2H), 3,50 (с, 2H), 3,38-3,18 (м, 2H), 2,70-2,62 (м, 1H), 2,59 (т, 2H), 2,32 (с, 3H), 1,97-1,88 (м, 1H), 1,86-1,79 (м, 1H), 1,75 (тт, 2H), 1,52-1,39 (м, 2H). <sup>19</sup>F ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ -71,88 (с, 3F).

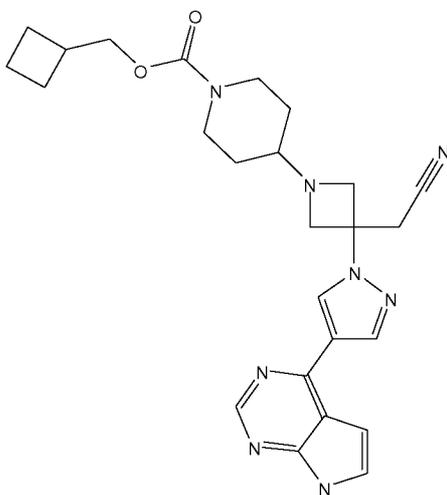
**Пример 386.** Пропил 4-{3-(цианометил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}пиперидин-1-карбоксилат



Раствор {1-пиперидин-4-ил-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-

1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила (0,010 г, 0,020 ммоль) и пропил хлорформиата (3,0 мкл, 0,026 ммоль) в метиленхлориде (1 мл, 20 ммоль) перемешивали в течение 1,5 часов. Добавили ТФК, 1 мл. Через 1 час растворитель удалили ротационным испарением с получением маслянистого вещества. Маслянистое вещество растворили в 1 мл MeOH и добавили 50 микролитров этилендиамина. Через 1 час реакционную смесь очистили препаративной ВЭЖХ (pH10), используя колонку Waters XBridge C18, размер частиц 5 мкм, 19x100 мм; система подвижной фазы: вода (0,1% NH<sub>4</sub>OH)/ацетонитрил; скорость потока: 30 мл/мин; разделительный градиент: 40-60 В за 5 минут с получением 5,3 мг твердого белого вещества (58%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 12,13 (1H, ушир.); 8,83 (1H, с); 8,7 (1H, с); 8,42 (1H, с); 7,61 (1H, м); 7,05 (1H, м); 3,95 (2H, т); 3,75 (4H, м); 3,55 (4H, м); 3,0 (2H, ушир.); 2,43 (1H, м); 1,65 (2H, м); 1,58 (2H, м); 1,15 (2H, м); 0,95 (3H, т). ЖХ-МС (M+1): 449.

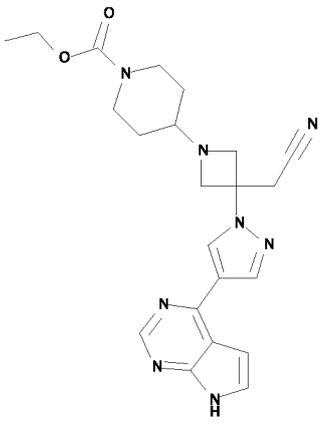
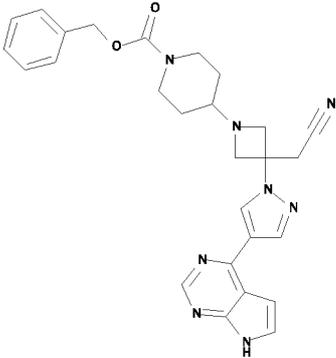
**Пример 387. Циклобутилметил 4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}пиперидин-1-карбоксилат**

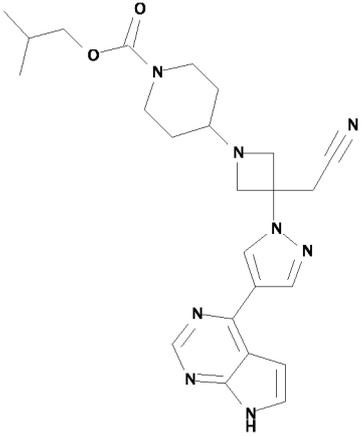
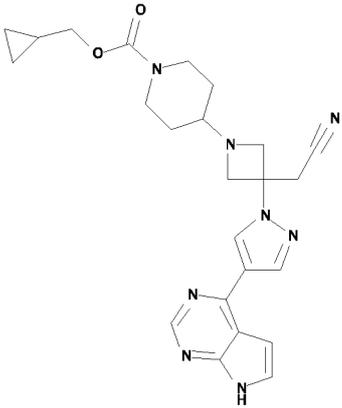
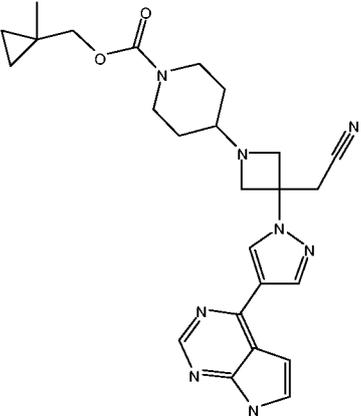
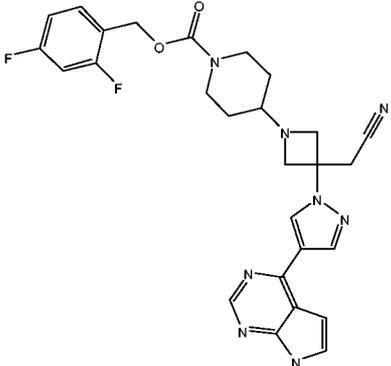


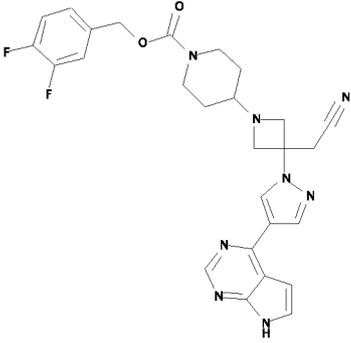
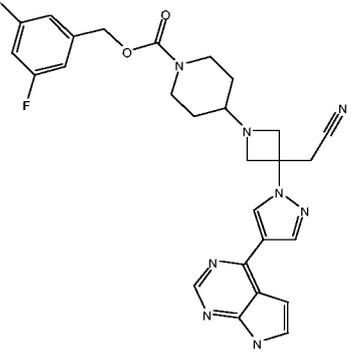
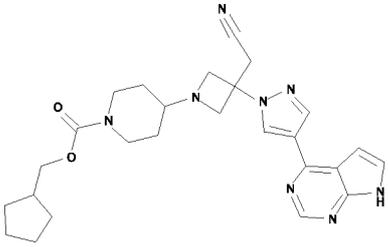
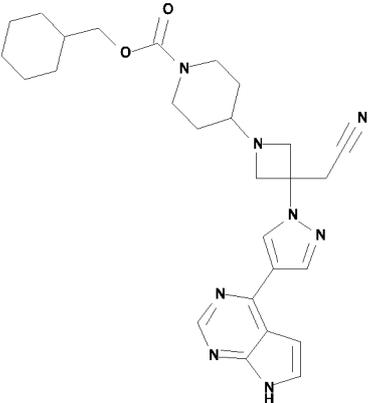
К раствору циклобутилметанола (11 мкл, 0,12 ммоль) в метиленхлориде (1 мл, 20 ммоль) добавили 2,02 М фосфген в толуоле (0,045 мл, 0,091 ммоль). После перемешивания в течение 2 часов добавили {1-пиперидин-4-ил-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил (0,020 г, 0,040 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,040 мл, 0,23 ммоль) и

перемешивали в течение ночи. Растворитель удалили ротационным испарением с получением маслянистого вещества. Маслянистое вещество затем растворили в 1 мл метанола и добавили 100 микролитров этилендиамина. Через 1 час реакционную смесь очистили препаративной ВЭЖХ (pH10), используя колонку Waters XBridge C18, размер частиц 5 мкм, 19x100 мм; система подвижной фазы: вода (0,1% NH<sub>4</sub>OH)/ацетонитрил; скорость потока: 30 мл/мин; разделительный градиент: 40-60% В за 5 минут с получением 15 мг твердого белого вещества (78%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 12,08 (1H, ушир.); 8,75 (1H, с); 8,62 (1H, с); 8,35 (1H, с); 7,55 (1H, м); 7,0 (1H, м); 3,9 (2H, д); 3,65 (4H, м); 3,5 (4H, м); 2,9 (2H, ушир.); 2,38 (1H, м); 1,91 (2H, м); 1,77 (2H, м); 1,61 (5H, м); 1,03 (2H, м). ЖХ-МС (M+1): 475.

Следующие соединения были получены согласно способам, аналогичным способам Примеров 386-387.

Пример	Структура	Название	МС (M+H)
388		этил 4-{{3-(цианометил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}пиперидин-1-карбоксилат	435
389		бензил 4-{{3-(цианометил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}пиперидин-1-карбоксилат	497

390		<p>изобутил 4-{3-(цианометил)-3-[4-(7H-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1H-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-карбоксилат</p>	463
391		<p>циклопропилметил 4-{3-(цианометил)-3-[4-(7H-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1H-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-карбоксилат</p>	461
392		<p>(1-метилциклопропил) метил 4-{3-(цианометил)-3-[4-(7H-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1H-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-карбоксилат</p>	475
393		<p>2,4-дифторбензил 4-{3-(цианометил)-3-[4-(7H-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1H-пиразол-1-ил] азетидин-1-ил} пиперидин-1-карбоксилат</p>	533

394		3,4-дифторбензил 4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}пиперидин-1-карбоксилат	533
395		3,5-дифторбензил 4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}пиперидин-1-карбоксилат	533
396		циклопентилметил 4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}пиперидин-1-карбоксилат	547
397		циклогексилметил 4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}пиперидин-1-карбоксилат	561

№ Примера	<sup>1</sup> H ЯМР
388	(ДМСО): δ 8,8 (1H, с); 8,68 (1H, с); 8,4 (1H, с); 7,6 (1H, д); 7,02 (1H, д); 4,0 (2H, кв.); 3,75 (4H, м); 3,55 (4H, м); 2,95 (2H, м); 2,4 (1H, м); 1,62 (2H, м); 1,18 (3H, т); 1,1 (2H, м)
389	(ДМСО): δ 12,08 (1H, ушир.); 8,8 (1H, с); 8,68 (1H, с); 8,40 (1H, с); 7,6 (1H, д); 7,35 (5H, м); 7,02 (1H, д); 5,03 (2H, с); 3,75 (4H, м); 3,57 (4H, м); 3,0 (1H, м); 2,42 (2H, м); 1,62 (2H, м); 1,14 (2H, м)
394	(ДМСО): δ 12,08 (1H, ушир.); 8,78 (1H, с); 8,62 (1H, с); 8,37 (1H, с); 7,56 (1H, д); 7,39 (2H, м); 7,16 (1H, м); 7,0 (1H, д); 4,99 (2H, с); 3,7 (4H, м); 3,48 (4H, м); 2,98 (2H, ушир.); 2,38 (1H, м); 1,6 (2H, м); 1,05 (2H, м)
395	(ДМСО): δ 12,08 (1H, ушир.); 8,78 (1H, с); 8,62 (1H, с); 8,38 (1H, с); 7,58 (1H, д); 7,13 (1H, м); 7,02 (2H, м); 7,0 (1H, д); 5,0 (2H, с); 3,7 (4H, м); 3,5 (4H, м); 2,98 (2H, ушир.); 2,38 (1H, м); 1,6 (2H, м); 1,1 (2H, м)
396	(ДМСО): δ 12,08 (1H, ушир.); 8,77 (1H, с); 8,62 (1H, с); 8,37 (1H, с); 7,55 (1H, м); 7,0 (1H, м); 3,75 (2H, д); 3,65 (4H, м); 3,5 (4H, м); 2,95 (2H, ушир.); 2,38 (1H, м); 2,05 (1H, м); 1,6 (4H, м); 1,46 (4H, м); 1,15 (2H, м); 1,03 (2H, м)
397	(ДМСО): δ 12,08 (1H, ушир.); 8,77 (1H, с); 8,62 (1H, с); 8,37 (1H, с); 7,55 (1H, м); 7,0 (1H, м); 3,75 (6H, м); 3,55 (4H, м); 2,95 (2H, ушир.); 2,38 (1H, м); 1,67 (8H, м); 1,15 (5H, м); 0,95 (2H, м)

**Пример 398. Кристаллические соли {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила**

*А. Глутаратная соль:* В колбу загрузили свободное основание {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила (37,85 мг, 0,068 ммоль, 1 экв.) и 2-пропанол (0,6 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут с получением прозрачного раствора, а затем добавили глутаровую кислоту (12,1 мг, 0,092 ммоль, 1,34 экв., Aldrich, кат. G3407). Реакционную смесь перемешивали примерно 8 минут с получением густой взвеси и непрерывно перемешивали в течение 5 часов. Твердое вещество собрали фильтрацией, промыли гептаном и сушили с получением глутаратной соли в виде не совсем белых кристаллов (39,9 мг, 85%, 1796-108).

Стехиометрическое отношение свободного основания к глутаровой кислоте определили по  $^1\text{H}$  ЯМР как 1:1. Кристалличность глутаратной соли подтвердили по XRPD. Термограмма DSC демонстрировала эндотермы плавления с исходной  $T_{\text{начала}}$  при 206,26°C и  $T_{\text{пика}}$  при 207,63°C. ТГА показала потерю веса 0,037% примерно до 100°C. Изображение SEM показало, что глутаратная соль имеет стержневидную кристаллическую форму.

*В. Цитратная соль:* В реактор загрузили свободное основание {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила (30,97 мг, 0,056 ммоль, 1 экв.) и этанол (0,5 мл). К прозрачному раствору добавили лимонную кислоту (11,92 мг, 0,062 ммоль, 1,1 экв.). После перемешивания реакционной смеси в течение 60 минут с получением взвеси, эту взвесь нагревали примерно при 75°C в течение 80 минут и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Осадок собрали фильтрацией, промыли гептаном и сушили под вакуумом в течение ночи с получением цитратной соли (38,6 мг, 91,9%) в виде не совсем белого твердого вещества.

Стехиометрическое отношение свободного основания к лимонной кислоте определили по  $^1\text{H}$  ЯМР как 1:1. Кристалличность соли подтвердили по XRPD и дополнительно подтвердили по DSC. ТГА показала около 0,57% потери веса примерно до 100°C. Изображение SEM показало, что соль имеет плоскую

кристаллическую форму.

*С. Бензоатная соль:* К раствору свободного основания {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила (31,41 мг, 0,0,057 ммоль, 1 экв.) в 2-пропанол (0,5 мл) добавили бензойную кислоту (16,54 мг, 0,135 ммоль, 2,39 экв.). Бесцветный раствор превратился во взвесь после перемешивания в течение 20 минут. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Твердое вещество собрали фильтрацией, промыли гептаном (1,5 мл) и сушили в течение ночи под вакуумом с получением бензоатной соли (35 мг, 91,3%) в виде не совсем белого твердого вещества.

Стехиометрическое отношение свободного основания к бензойной кислоте определили по <sup>1</sup>H ЯМР как 1:1. Кристалличность бензоатной соли подтвердили по XRPD. Термограмма DSC демонстрировала эндотермы плавления. ТГА показала потерю веса 0,080% примерно до 100°C. Изображение SEM показало, что бензоатная соль была плоским кристаллом.

Используя такие же способы, как описано выше, было обнаружено, что малеатная, салицилатная, сахариновая, камзилатная и никотинатная соли 1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила также являются хорошими кристаллическими солями.

**Пример 399. Фармацевтические композиции {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила, соли адипиновой кислоты**

Опытные капсулы были произведены с использованием обычного способа сухого смешивания. Исходные опытные партии были выполнены на 200 мг веса смеси, как для 10 мг, так и для 50 мг капсул. Композиция силикатированной микрокристаллической целлюлозы была выбрана на основании данных растворимости и стабильности состава, полученных на опытных замесах. {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-

пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] азетидин-3-ил} ацетонитрил, соль адипиновой кислоты («соль адипиновой кислоты») может быть получена так, как показано в Примере 358. Состав опытной капсулы силикатированной микрокристаллической целлюлозы перечислен в таблицах А и В ниже.

Таблица А

## Компоненты и состав 10 мг капсулы

Компонент	Состав в мг/капсулу
Соль адипиновой кислоты	12,64*
Силикатированная микрокристаллическая целлюлоза**	187,36
Капсула 2 размера (белая непрозрачная)	--
Итого	200,0

\*Фактор превращения соли составляет 0,7911

\*\*Состоит из 98% микрокристаллической целлюлозы NF и 2% коллоидного диоксида кремния NF

Таблица В

## Компоненты и состав 50 мг капсулы

Компонент	Состав в мг/капсулу
Соль адипиновой кислоты	63,20*
Силикатированная микрокристаллическая целлюлоза**	136,80
Капсула 2 размера (белая непрозрачная)	--
Итого	200,0

\*Фактор превращения соли составляет 0,7911

\*\*Состоит из 98% микрокристаллической целлюлозы NF и 2% коллоидного диоксида кремния NF

Формула замеса для 10 мг и 50 мг капсул представлена в таблицах С и D. Капсулы получают по следующим этапам:

1. Предварительно смешивают необходимое количество соли

адипиновой кислоты и примерно эквивалентное количество силикатированной микрокристаллической целлюлозы (SMCC).

2. Смесь с 1 стадии пропускают через соответствующее сито (например, 40 меш).

3. Оставшуюся SMCC просеивают через такое же сито, которое использовалось на 2 этапе.

4. Просеянную SMCC с 3 стадии смешивают со смесью со 2 стадии в соответствующем смесителе (например, смесителе Turbula) в течение около 5 минут.

5. Капсулы заполняют смесью до заданного веса наполнения.

Таблица С

Формула замеса для 225 г смеси для 10 мг капсул

Компонент	г/замес
Соль адипиновой кислоты	15,80
Силикатированная микрокристаллическая целлюлоза	209,20
Капсула 2 размера (белая непрозрачная)	--
Итого	225,0

Таблица D

Формула замеса для 936 г смеси для 50 мг капсул

Компонент	г/замес
Соль адипиновой кислоты	328,66
Силикатированная микрокристаллическая целлюлоза**	607,34
Капсула 2 размера (белая непрозрачная)	--
Итого	963,0

#### **Пример А: Анализ киназы JAK *in vitro***

Соединения, описанные в настоящем документе, были исследованы на ингибирующую активность мишеней JAK в соответствии со следующим анализом *in vitro*, описанным в

публикации Park *et al.*, *Analytical Biochemistry* 1999, 269, 94-104. Каталитические домены JAK1 человека (а.а. 837-1142), Jak2 (а.а. 828-1132) и Jak3 (а.а. 781-1124) с N-концевой меткой His были экспрессированы с использованием бакуловируса в клетках насекомых и были очищены. Каталитическая активность JAK1, JAK2 или JAK3 была проанализирована измерением фосфорилирования биотинилированного пептида. Фосфорилированный пептид был обнаружен гомогенной флуоресценцией с временным разрешением (HTRF). IC<sub>50</sub> соединений были измерены для каждой киназы в 40 микролитровых реакциях, содержащих фермент, АТФ и 500 нМ пептида в 50 мМ буфера Tris (pH 7,8) с 100 мМ NaCl, 5 мМ DTT и 0,1 мг/мл (0,01%) BSA. Для измерений IC<sub>50</sub> 1 мМ, концентрация АТФ в реакциях составила 1 мМ. Реакции были выполнены при комнатной температуре в течение 1 часа, а затем остановлены добавлением 20 мкл 45 мМ ЭДТА, 300 нМ SA-APC, 6 нМ Eu-Py20 в аналитическом буфере (Perkin Elmer, Boston, MA). Связывание с антителом, меченным европием, произошло за 40 минут, а сигнал HTRF был измерен на планшет-ридере Fusion (Perkin Elmer, Boston, MA). В таблице 1 представлены данные, связанные с соединениями настоящего изобретения.

Таблица 1

Данные IC<sub>50</sub> для ферментного анализа JAK  
(измеренные при 1 мМ АТФ)

Пример	JAK1 IC <sub>50</sub> (нМ) <sup>1</sup>	JAK2 IC <sub>50</sub> (нМ) <sup>2</sup>	Отношение IC <sub>50</sub> JAK2/JAK1
1	+	++++	24,5
2	+	+++	12,3
3	+	++	11,0
4	++	+++	10,2
5	+	++	12,0
6	+	++	14,3
7	+	+	10,8
8	++	+++	11,0
9	+	++	3,2
10	++	++	4,4

11	++	++	7,2
12	+++	++++	5,2
13	+	++	5,3
14	++	++	3,2
15	++	++	5,3
16	++	++	2,5
17	+++	+++	2,6
18	++	+++	8,8
19	+	+	3,8
20	+	+	4,2
21	++	++	3,2
22	++	++	3,2
23	+	++	6,7
24	+	+	6,6
25	+	++	5,8
26	+	+	3,3
27	++	+++	5,1
28	+	+	8,5
29	+	+	7,2
30	+	+	2,8
31	+	+	1,9
32	+	++	4,4
33	+	+	0,5
34	++	++	6,0
35	+	++	6,9
36	+	+	2,3
37	+	+	2,1
38	+	+	5,7
39	+	+	3,2
40	+	+	4,8
41	+	+	4,9
42	+	+	6,7
43	+	++	5,0
44	+	+	2,9

45	+	++	3,1
46	+	++	6,3
47	+	+	3,7
48	+	++	6,5
49	+	+	6,5
50	+	+	6,9
51	+	+	6,3
52	++	+++	4,4
53	+	++	9,4
54	++	+++	9,1
55	+	++	7,5
56	+	+	8,8
57	++++	++++	3,3
58	+	++	5,0
59	+	+	4,6
60	+	+	1,8
61	++	++	4,2
62	++	+++	6,6
63	+	++	6,1
64	+	+	2,7
65	+	++	4,3
66	++	+++	6,2
67	+	+	4,7
68	++	++	5,3
69	++	++	5,3
70	+	+	3,8
71	+++	+++	4,4
72	+	+	6,6
73	+	+	4,2
74	+	++	3,8
75	+	+	3,4
76	+	+	5,5
77	+	+	5,5
78	+	++	5,4

79	+	+	3,9
80	+	+	4,1
81	+	+	4,2
82	+	+	5,3
83	+	++	5,8
84	+	++	6,5
85	++	++++	15,9
86	+	+++	19,4
87	+	+	0,3
88	++	+	0,9
89	+	+	2,6
90	+	+	1,5
91	+	+	1,7
92	+	+	2,8
93	+	+	1,5
94	++	++	1,0
95	+	+	2,7
96	+	+	0,5
97	++	++	2,2
98	++	+++	3,7
99	++	++	5,6
100	++	+++	6,6
101	++	++++	8,3
102	++	++	4,2
103	++	++	2,5
104	++	++	6,3
105	++	++++	7,2
106	++	++	4,2
107	++	+++	4,1
108	++	++	1,4
109	+++	++	1,1
110	++	++	1,6
111	++	++	2,6
112	++	+++	8,2

113	+++	+++	4,2
114	++	++	1,5
115	+	++	15,7
116	+	++	10,6
117	+	++	10,0
118	+	++	21,5
119	+	++	14,0
120	+	+	2,1
121	+	+	3,8
122	++	++	2,5
123	+	+	3,8
124	+	+	8,4
125	+	++	8,1
126	+	++	6,3
127	++	++	4,3
128	+	++	3,5
129	+	+	7,9
130	+	+	7,1
131	+	++	8,1
132	+	+	5,8
133	+	++	7,9
134	+	++	6,7
135	+	++	7,1
136	++	++++	5,6
137	+++	++++	6,0
138	+	+	13,9
139	+	+	4,4
140	++	++	5,4
141	+	+	6,2
142	+	+	7,4
143	++	++	3,5
144	++	++	3,9
145	++	++	3,6
146	++	++	5,8

147	+	+	6,1
148	+	+	5,7
149	+	++	5,0
150	+	+	7,0
151	++	+++	5,8
152	++	++	4,0
153	+++	++	1,2
154	+	++	22,0
155	++	+++	12,2
156	+	++	11,2
157	+	+++	14,8
158	+	++	12,0
159	+	++	15,0
160	+	++	12,1
161	+	++	12,1
162	+	++	13,6
163	+	++	12,0
164	+	++	13,3
165	++	+++	10,4
166	+	+	5,5
167	+	+	2,0
168	+	+	2,6
169	+	++	5,5
170	+	++	6,9
171	+	++	7,5
172	++	++	4,2
173	++	++	5,7
174	+	+	7,1
175	+	+	3,6
176	+	+	5,1
177	+	+	8,5
178	+	+	6,5
179	++	+++	3,8
180	+	++	4,0

181	+	++	4,9
182	++	++	3,7
183	+	+	3,8
184	+	+	3,9
185	+	++	9,5
186	+	++	5,5
187	+	++	8,8
188	++	++	2,3
189	++	++	3,5
190	+++	+++	2,1
191	+++	++	1,4
192	++	++	3,0
193	+	+	0,5
194	+	+	2,2
195	+++	+++	3,2
196	++	+++	9,9
197	++	++	3,2
198	+	++	4,4
199	+	++	10,0
200	+	++	6,7
201	++	++	3,6
202	+	++	6,4
203	++	+++	8,6
204	+	++	4,0
205	++	++	4,4
206	+	+	1,6
207	+	+	2,5
208	+	++	4,8
209	+	++	19,0
210	+	+	4,3
211	++	++	5,0
212	++	+++	7,8
213	+	++	9,7
214	++	++	2,5

215	+	++	5,7
216	++	++	4,0
217	++	++	5,8
218	+++	+++	2,6
219	++	++	2,4
220	++	+++	4,4
221	++	++	1,3
222	++	++	2,4
223	++	++	5,9
224	+++	+++	2,4
225	+	++	3,8
226	++	++	1,9
227	+	+	7,9
228	+	+	3,9
229	++	+++	6,4
230	++	++++	9,3
231	++	+++	5,1
232	++	+	0,7
233	+++	+++	2,2
234	+	++	4,2
235	++	++	2,5
236	+	+	5,5
237	++	++	2,3
238	+	++	6,8
239	++	++	2,3
240	+	++	8,7
241	+	+	3,8
242	+	++	8,3
243	+++	++++	6,4
244	++	++	1,8
245	++	++	1,5
246	+	++	7,5
247	+	+	5,1
248	+++	++++	5,2

249	++	++	2,1
250	+	++	4,7
251	+	+	4,9
252	++	++	2,3
253	+	+	5,8
254	+	++	3,8
255	++	++	3,2
256	+	++	8,2
257	++	++	4,4
258	+	+	5,0
259	+	+	4,6
260	+	++	7,1
261	++	++++	20,8
262	++	+++	7,4
263	+	+++	12,2
264	++	+++	9,5
265	++	+++	6,6
266	++	+++	6,6
267	++	+++	6,6
268	++	++	3,1
269	+	++	5,0
270	+	+	6,1
271	+	++	7,8
272	++	++	6,5
273	+	+	4,4
274	+	++	9,0
275	++	++	3,1
276	+	+	4,0
277	+	++	9,8
278	+	+	5,6
279	+	+	4,1
280	+	+	7,5
281	+	++	10,0
282	++	++	3,4

283	+	+++	35,6
284	+	++	5,8
285	++	++	5,7
286	+	++	13,1
287	++	+++	6,7
288	+	+	9,0
289	+	++	14,0
290	+++	++++	3,9
291	+	+++	20,3
292	+	++	9,1
293	+	++	3,4
294	++	++++	21,4
295	++	++	5,1
296	+	++	4,6
297	+	+	10,0
298	+++	+++	2,8
299	+++	++++	6,6
300	++	++++	11,7
301	+++	+++	3,3
302	+++	++++	6,5
303	+	+++	19,7
304	+	++	10,3
305	+	+++	16,0
306	++	++	3,5
307	++	+++	8,8
308	+	+++	10,4
309	++	++	5,3
310	+	++	9,0
311	++	++++	11,1
312	++	+++	5,3
313	+	++	14,3
314	+	++	11,0
315	++	+++	16,2
316	+	++	9,5

317	+	++	4,5
318	++	++	4,7
319	+	++	4,0
320	+	++	2,8
321	+	++	3,0
322	+	+	4,7
323	+	+	5,0
324	+	++	5,6
325	++	+++	4,3
326	++	++	1,7
327	++	+++	4,1
328	+	++	12,9
329	++	+++	4,5
330	+	++	6,7
331	+	++	10,8
332	+	+++	19,3
333	++	+++	8,8
334	+++	++++	4,3
335	+	+	2,4
336	+	+	2,9
337	++	++	6,0
338	++	+++	7,4
339	++	++	4,1
340	+++	++	1,4
341	++	+++	3,2
342	+	++	5,7
343	++	+++	5,5
344	+	+++	18,9
345	++	+++	11,9
346	+	++	5,9
347	++	++	2,7
348	+	++	3,2
349	+++	+++	3,3
350	++	++++	15,0

351	+	++	3,8
352	+	++	18,8
353	++	++	5,0
354	++	++	2,1
355	+	+	3,1
356	++	+++	5,8
357	+	++	3,8
358	+	+++	49,2
359	+	++++	59,2
360	+	++++	56,4
361	+	+++	20,9
362	+	+++	22,4
363	+	+++	32,9
364	+	+++	37,8
365	+	++	15,5
366	+	++	68,4
367	+	++	33,8
368	+	++	54,2
369	+	++++	43,8
370	+	+++	55
371	+	+++	65,3
372	+	++	67,3
373	+	++	36,8
374	+	++	50
375	+	++	12,7
376	+	++	69,2
377	+	++	35,7
378	+	++	32,7
379	+	+++	36,9
380	+	++	15,9
381	+	++	20
382	+	++	26,7
383	+	++	30,5
384	+	+++	29,6

385	+	+++	28,9
386	+	++	7,7
387	+	++	9,7
388	++	++	7,6
389	+	++	6,5
390	+	++	8,3
391	++	+++	10,6
392	++	++	5,6
393	+	++	7,1
394	++	+++	11,1
395	+	+++	24,4
396	+	++	7,1
397	+	++	21,7

<sup>1</sup>Для JAK1: 5 нМ или менее (+); от >5 нМ до 20 нМ (++); от >20 нМ до 30 нМ (+++); и >30 нМ (++++).

<sup>2</sup>Для JAK2: 10 нМ или менее (+); от >10 нМ до 50 нМ (++); от >50 нМ до 100 нМ (+++); и >100 нМ (++++).

### **Пример В: Клеточные анализы**

Раковые клеточные линии, зависящие от цитокинов и, следовательно, сигнальной трансдукции JAK/STAT, для роста, могут быть помещены в планшет с 6000 клеток на лунку (96-луночный формат планшета) в RPMI 1640, 10% FBS, и 1 нг/мл соответствующего цитокина. Соединения могут быть добавлены в клетки в ДМСО/среде (конечная концентрация 0,2% ДМСО) и инкубироваться в течение 72 часов при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>. Влияние соединений на жизнеспособность клеток оценивается с использованием люминесцентного анализа жизнеспособности клеток CellTiter-Glo (Promega) с последующим подсчетом при помощи TopCount (Perkin Elmer, Boston, MA). Возможность нецелевого влияния соединений измеряется параллельно, с использованием не-JAK-управляемых клеточных линий с таким же считыванием образца. Все эксперименты обычно выполняются в двух экземплярах.

Представленные выше клеточные линии могут также использоваться для проверки влияния соединений на фосфорилирование JAK киназ или потенциальных нисходящих

субстратов, таких как белки STAT, Akt, Shp2 или Erk. Эти эксперименты могут быть выполнены с последующим цитокиновым выращиванием клеток на минимальной среде в течение ночи, с последующей быстрой предварительной инкубацией с соединением (2 часа или менее) и цитокиновой стимуляцией примерно в течение 1 часа или менее. Затем белки экстрагируют из клеток и анализируют с помощью таких же способов, которые изучаются в этой области, включая вестерн-блоттинг или ELISA с использованием антител, которые позволяют различить фосфорилированные и общие белки. В этих экспериментах могут использоваться нормальные или раковые клетки для исследования действия соединений на биологию выживания клеток опухоли или на медиаторы воспалительного заболевания. Например, в отношении последнего, такие цитокины, как IL-6, IL-12, IL-23 или IFN, могут использоваться для стимулирования активации JAK, что приводит к фосфорилированию белка(ов) STAT и потенциально к транскрипционным профилям (оцениваемым по технологии с матрицами или qPCR) или выработке и/или секреции белков, таких как IL-17. Способность соединений ингибировать эти цитокин-опосредованные эффекты может быть измерена с использованием способов, обычно изучаемых в данной области.

Соединения настоящего документа также могут быть испытаны в клеточных моделях, разработанных для оценки их способности и активности против мутантных JAK, например, мутации JAK2V617F, обнаруженной в миелоидных пролиферативных нарушениях. В этих экспериментах часто используются цитокин-зависимые клетки гематологической линии (например, BaF/3), в которых эктопически экспрессируются киназы дикого типа или мутантные JAK киназы (James, C., et al. *Nature* 434:1144-1148; Staerk, J., et al. *JBC* 280:41893-41899). Конечные точки включают действие соединений на выживание, пролиферацию клеток и фосфорилированные белки JAK, STAT, Akt или Erk.

Некоторые соединения настоящего документа можно оценить по их активности ингибирования Т-клеточной пролиферации. Таким анализом может считаться анализ пролиферации, управляемой вторичными цитокинами (то есть JAK), а также упрощенный анализ

подавления иммунитета или ингибирования иммунной активации. Ниже представлен краткий обзор того, как могут быть выполнены такие эксперименты. Мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC) приготавливают из цельной крови человека, используя способ разделения Ficoll Nyraque, а Т-клетки (фракция 2000) могут быть получены из PBMC отстаиванием. Свежие выделенные Т-клетки человека могут храниться в культуральной среде (RPMI 1640 с добавкой 10% бычьей плодной сыворотки, 100 Е/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина) при плотности  $2 \times 10^6$  клеток/мл при 37°C до 2 дней. Для анализа IL-2 стимулированной клеточной пролиферации Т-клетки сначала обрабатывают фитогемагглютинином (PHA) при конечной концентрации 10 мкг/мл в течение 72 часов. После однократного промывания PBS 6000 клеток/лунка помещают в 96-луночные планшеты и обрабатывают соединениями с различными концентрациями в культуральной среде в присутствии 100 Е/мл IL-2 человека (ProSpec-Tany TechnoGene; Rehovot, Израиль). Планшеты инкубируют при 37°C в течение 72 часов и коэффициент пролиферации оценивают с использованием люминесцентных реагентов CellTiter-Glo по протоколу, предложенному производителем (Promega; Madison, WI).

#### **Пример С: Противоопухолевая эффективность *in vivo***

Соединения настоящего документа могут быть оценены в моделях ксенотрансплантата опухоли человека у мышей с нарушенным иммунитетом. Например, онкогенный вариант клеточной линии INA-6 плазмоцитомы может использоваться для подкожной инокуляции мышей SCID (Burger, R., et al. *Hematol J.* 2:42-53, 2001). Животных с опухолью затем можно рандомизировать на группы, обрабатываемые лекарством или носителем, и могут вводиться различные дозы соединений любым из многочисленных обычных способов, включая пероральный, интраперитонеальный или непрерывную инфузию с использованием имплантируемых насосов. Рост опухоли с течением времени измеряется при помощи кронциркулей. Далее, образцы опухолей могут быть собраны в любое время после инициации обработки для проведения анализа, как описано выше (Пример В) для оценки влияния соединения на активность JAK и нисходящие сигнальные пути. Кроме того,

селективность соединения (ий) может быть оценена с использованием моделей ксенотрансплантата опухоли, которые управляются другими известными киназами (например, Bcr-Abl), таких как модель опухоли K562.

**Пример D: Испытание на мышях замедленной реакции гиперчувствительности при контакте с кожей**

Соединения настоящего документа также могут быть испытаны на их эффективность (ингибирования мишеней JAK) на модели испытания замедленной гиперчувствительности, управляемой T-клетками. Реакция гиперчувствительности замедленного типа при контакте с кожей у мышей (BER) считается достоверной моделью клинического контактного дерматита и других T-лимфоцит-опосредованных иммунных нарушений кожи, таких как псориаз (*Immunol Today*. 1998 Jan; 19(1):37-44). DTH мышей разделяет многие характеристики с псориазом, включая иммунный инфильтрат, сопутствующий рост в воспалительных цитокинах и кератиноцитную гиперпролиферацию. Более того, многие классы средств, являющихся эффективными для лечения псориаза в клинических условиях, также являются эффективными ингибиторами реакции DTH у мышей (*Agents Actions*. 1993 Jan; 38(1-2):116-21).

На 0 или 1 день мышью Balb/c сенсibilизируют местным нанесением на бритые животы антигена 2,4-динитрофторбензола (DNFB). На 5 день измеряют толщину ушей, используя инженерный микрометр. Это измерение записывают и используют как базовую линию. Оба уха животных затем испытывают местным нанесением DNFB в общем количестве 20 мкл (10 мкл на внутреннюю сторону ушной раковины и 10 мкл на внешнюю сторону ушной раковины) при концентрации 0,2%. По прошествии от двадцати четырех до семидесяти двух часов после испытания каждое ухо снова измеряется. Обработку исследуемыми соединениями проводят в течение фазы сенсibilизации и испытания (с 1 дня по 7 день) или от времени перед фазой испытания и до периода самой фазы испытания (обычно во второй половине дня с 4 дня по 7 день). Лечение исследуемыми соединениями (в различных концентрациях) проводят системно или локально (местное введение лекарственного средства на уши). Эффективность исследуемых соединений

определяют по снижению набухания уха по сравнению с ситуацией без лечения. Соединения, обусловившие снижение 20% или более, считаются эффективными. В некоторых экспериментах мышей испытывали, но не сенсibilизировали (отрицательный контроль).

Ингибирующий эффект (ингибирование активации путей JAK-STAT) исследуемых соединений может быть подтвержден иммуногистохимическим анализом. Активация пути(ей) JAK-STAT приводит к образованию и перемещению функциональных факторов транскрипции. Более того, приток иммунных клеток и увеличенная пролиферация кератиноцитов также обеспечивают уникальные изменения профиля экспрессии в ухе, что можно исследовать и оценить количественно. Фиксированные в формалине и заделанные в парафине сегменты уха (собранные после фазы испытания в модели DTH) подвергаются иммуногистохимическому анализу с использованием антитела, которое специфически взаимодействует с фосфорилированным STAT3 (клон 58E12, Cell Signaling Technologies). Уши мышей обрабатывают исследуемыми соединениями, носителем или дексаметазоном (клинически эффективное лекарственное средство при псориазе), или без лекарственного средства, в модели DTH для сравнения. Исследуемые соединения и дексаметазон могут давать одинаковые транскрипционные изменения как качественно, так и количественно, и исследуемые соединения и дексаметазон могут снижать количество инфильтрирующихся клеток. И системное, и локальное введение исследуемых соединений может оказывать ингибирующее действие, то есть снижение количества инфильтрирующихся клеток и ингибирование транскрипционных изменений.

#### **Пример E: Противовоспалительная активность *in vivo***

Соединения настоящего документа могут быть оценены в моделях на грызунах или в моделях не на грызунах, разработанных для воспроизведения единичной или комплексной воспалительной реакции. Например, модели артрита на грызунах могут использоваться для оценки терапевтического потенциала соединений, вводимых превентивно или терапевтически. Эти модели включают, но не ограничиваясь этим, коллаген-индуцированный

артрит мышей или крыс, адъювант-индуцированный артрит крыс и артрит, индуцированный коллагеновым антителом. Аутоиммунные заболевания, включая, но не ограничиваясь этим, рассеянный склероз, сахарный диабет I типа, увеоретинит, тиреоидит, миастению gravis, иммуноглобулин-нефропатию, миокардит, сенсбилизацию дыхательных путей (астму), волчанку или колит, также могут использоваться для оценки терапевтического потенциала соединений настоящего документа. Эти модели хорошо известны в научном сообществе и являются схожими с моделями, изучаемыми в данной области (Current Protocols in Immunology, Vol 3., Coligan, J.E. et al., Wiley Press.; *Methods in Molecular Biology: Vol. 225, Inflammation Protocols.*, Winyard, P.G. and Willoughby, D.A., Humana Press, 2003.).

**Пример F: Модели на животных для лечения сухости глаз, увеита и конъюнктивита**

Средства можно оценить в одной или более доклинических моделей сухости глаз, которые известны специалистам в данной области, включая, но не ограничиваясь этим, модель конканавалина А (ConA) слезной железы кроликов, модель скополамина мышцы (подкожно или трансдермально), модель ботулина слезной железы мышей, или любую из множества спонтанных аутоиммунных моделей грызунов, которые приводят к дисфункции глазных желез (например, NOD-SCID, MRL/lpr или NZB/NZW) (публикации Barabino et al., *Experimental Eye Research* 2004, 79, 613-621 и Schrader et al., *Developmental Ophthalmology*, Karger 2008, 41, 298-312, каждая из которых включена в настоящий документ путем ссылки в полном объеме). Конечные точки этих моделей могут включать гистопатологию глазных желез и глаз (роговицы и тому подобного) и, возможно, классический тест Ширмера или его модифицированные версии (Barabino et al.), измеряющие выработку слезной жидкости. Активность может быть оценена лечением путем введения различными способами (например, системным или местным), которое может начинаться до появления исследуемого заболевания или после него.

Средства могут быть оценены в одной или более доклинических моделей увеита, известных специалистам в данной

области. Они включают, но не ограничиваясь этим, модели экспериментального аутоиммунного увеита (EAU) и эндотоксин-индуцированного увеита (EIU). Эксперименты EAU могут быть выполнены на кроликах, крысах или мышах и могут включать пассивную или активную иммунизацию. Например, антиген любого номера или любой антиген сетчатки может использоваться для сенсibilизации животных к соответствующему иммуногену, после чего эти животные могут быть окулярно испытаны тем же антигеном. Модель EIU более точная и включает местное или системное введение липополисахарида в сублетальных дозах. Конечные точки обеих моделей EIU и EAU могут включать исследование глазного дна и гистопатологию, среди прочего. Эти модели рассмотрены в публикации Smith et al. (*Immunology and Cell Biology* 1998, 76, 497-512, которая включена в настоящий документ путем ссылки в полном объеме). Активность оценивается лечением путем введения различными способами (например, системным или местным), которое может начинаться до появления исследуемого заболевания или после него. Некоторые модели, перечисленные выше, могут также приводить к склериту/эписклериту, хориоидиту, циклиту или ириту и поэтому являются полезными для изучения потенциальной активности соединений для терапевтического лечения этих заболеваний.

Средства также могут быть оценены в одной или более доклинических моделей конъюнктивита, которые известны специалистам в данной области. Они включают, но не ограничиваясь этим, модели на грызунах с использованием морских свинок, крыс или мышей. Модели на морских свинках включают модели, использующие активную или пассивную иммунизацию и/или протоколы иммунных испытаний с антителами, такими как овальбумин или амброзия (рассмотренные в публикации Groneberg, D.A., et al., *Allergy* 2003, 58, 1101-1113, которая включена в настоящий документ путем ссылки в полном объеме). Модели на крысах и мышах являются, в общих чертах, такими же, как и модели на морских свинках (также рассмотрены в публикации Groneberg). Активность может быть оценена лечением путем введения различными способами (например, системным или

местным), которое может начинаться до появления исследуемого заболевания или после него. Конечные точки таких исследований могут включать, например, гистологический, иммунологический, биохимический или молекулярный анализ глазных тканей, таких как конъюктива.

**Пример G: Защита костей *in vivo***

Соединения могут быть оценены в различных доклинических моделях остеопении, остеопороза или резорбции костей, которые известны специалистам в данной области. Например, грызуны после овариэктомии могут использоваться для оценки способности соединений влиять на признаки и маркеры реконструкции и/или плотности костей (публикация W.S.S. Jee and W. Yao, *J Musculoskel. Nueron. Interact.*, 2001, 1(3), 193-207, которая включена в настоящий документ путем ссылки в полном объеме). Альтернативно, плотность костей и их структура могут быть оценены у контрольных грызунов или грызунов, обработанных соединениями, в моделях остеопении, индуцированной терапией (например, глюкокортикоидами) (публикация Yao, et al. *Arthritis and Rheumatism*, 2008, 58(6), 3485-3497; и *id.* 58(11), 1674-1686, которые, обе, включены в настоящий документ путем ссылки в полном объеме). Кроме того, влияние соединений на резорбцию и плотность костей может быть оценена в моделях артрита на грызунах, описанных выше (Пример E). Конечные точки всех этих моделей могут варьироваться, но обычно включают гистологические и радиологические оценки, а также иммуногистологию и соответствующие биохимические маркеры реконструкции костей.

Различные модификации настоящего изобретения, помимо описанных в настоящем документе, являются очевидными для специалиста в данной области по представленным ранее описаниям. Предполагается, что такие модификации также находятся в рамках приложенной формулы изобретения. Каждая ссылка, включая все патенты, патентные заявки и публикации, цитируемые в настоящей заявке, является включенными в настоящую заявку путем ссылки в полном объеме.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Применение соединения, представляющего собой {1-{1-[3-Фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил или его фармацевтически приемлемой соли для лечения заболевания, связанного с Янус-киназой (JAK), выбранного из:

- (a) язвенного колита;
- (b) хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ);
- (c) обыкновенной пузырчатки (PV);
- (d) астмы;
- (e) системной красной волчанки;
- (f) склеродермии;
- (g) анкилозирующего спондилоартрита;
- (h) острого лимфобластного лейкоза (ALL);
- (i) острого миелогенного лейкоза (AML);
- (j) лимфомы Т-клеток кожи (CTCL);
- (k) грибovidного микоза;
- (l) рака ободочной кишки;
- (m) колоректального рака;
- (n) пост-эссенциального миелофиброза тромбоцитемии (Post-ET MF);
- (o) эссенциального миелофиброза тромбоцитемии после истинной полицитемии (Post-PV/ET MF);
- (p) угреподобной сыпи;
- (q) саркоидоза;
- (r) ринита;
- (s) синусита;
- (t) блефарита;
- (u) конъюнктивита;
- (w) склерита;
- (x) ирита;
- (y) кахексии;
- (z) синдрома системной воспалительной реакции (SIRS);
- (aa) септического шока.

2. Применение по п.1, где соль представляет собой соль

адипиновой кислоты {1-{1-[3-Фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила.

3. Применение по п.п.1 или 2, где заболевание, связанное с ЖАК представляет собой язвенный колит.

4. Применение по п.п.1 или 2, где заболевание, связанное с ЖАК представляет собой хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ).

5. Применение по п.п.1 или 2, где заболевание, связанное с ЖАК представляет собой обыкновенную пузырчатку (PV).

6. Применение по п.п.1 или 2, где заболевание, связанное с ЖАК представляет собой астму.

7. Применение по п.п.1 или 2, где заболевание, связанное с ЖАК представляет собой системную красную волчанку.

8. Применение по п.п.1 или 2, где заболевание, связанное с ЖАК представляет собой склеродермию.

9. Применение по п.п.1 или 2, где заболевание, связанное с ЖАК представляет собой анкилозирующий спондилоартрит.

10. Применение по п.п.1 или 2, где заболевание, связанное с ЖАК представляет собой острый лимфобластный лейкоз.

11. Применение по п.п.1 или 2, где заболевание, связанное с ЖАК представляет собой острый миелогенный лейкоз (AML).

12. Применение по п.п.1 или 2, где заболевание, связанное с ЖАК представляет собой лимфому Т-клеток кожи (СТСЛ).

13. Применение по п.п.1 или 2, где заболевание, связанное с ЖАК представляет собой грибовидный микоз.

14. Применение по п.п.1 или 2, где заболевание, связанное с ЖАК представляет собой рак ободочной кишки.

15. Применение по п.п.1 или 2, где заболевание, связанное с ЖАК представляет собой колоректальный рак.

16. Способ лечения заболевания, связанного с ЖАК, выбранного из:

- (a) язвенного колита;
- (b) хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ);
- (c) обыкновенной пузырчатки (PV);

- (d) астмы;
- (e) системной красной волчанки;
- (f) склеродермии;
- (g) анкилозирующего спондилоартрита;
- (h) острого лимфобластного лейкоза (ALL);
- (i) острого миелогенного лейкоза (AML);
- (j) лимфомы Т-клеток кожи (CTCL);
- (k) грибovidного микоза;
- (l) рака ободочной кишки;
- (m) колоректального рака;
- (n) пост-эссенциального миелофиброза тромбоцитемии (Post-ET MF);
- (o) эссенциального миелофиброза тромбоцитемии после истинной полицитемии (Post-PV/ET MF);
- (p) угреподобной сыпи;
- (q) саркоидоза;
- (r) ринита;
- (s) синусита;
- (t) блефарита;
- (u) конъюнктивита;
- (w) склерита;
- (x) ирита;
- (y) кахексии;
- (z) синдрома системной воспалительной реакции (SIRS);
- (aa) септического шока

у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, представляющего собой  $\{1-\{1-[3\text{-Фтор-2-}$  (трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

17. Способ по п.16, где соль представляет собой соль адипиновой кислоты  $\{1-\{1-[3\text{-Фтор-2-}$  (трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила.

18. Способ по п.п.16 или 17, где заболевание, связанное с ЖАК представляет собой язвенный колит.

19. Способ по п.п.16 или 17, где заболевание, связанное с ЖАК представляет собой хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ).

20. Способ по п.п.16 или 17, где заболевание, связанное с ЖАК представляет собой обыкновенную пузырчатку (PV).

21. Способ по п.п.16 или 17, где заболевание, связанное с ЖАК представляет собой астму.

22. Способ по п.п.16 или 17, где заболевание, связанное с ЖАК представляет собой системную красную волчанку.

23. Способ по п.п.16 или 17, где заболевание, связанное с ЖАК представляет собой склеродермию.

24. Способ по п.п.16 или 17, где заболевание, связанное с ЖАК представляет собой анкилозирующий спондилоартрит.

25. Способ по п.п.16 или 17, где заболевание, связанное с ЖАК представляет собой острый лимфобластный лейкоз.

26. Способ по п.п.16 или 17, где заболевание, связанное с ЖАК представляет собой острый миелогенный лейкоз (AML).

27. Способ по п.п.16 или 17, где заболевание, связанное с ЖАК представляет собой лимфому Т-клеток кожи (СТСЛ).

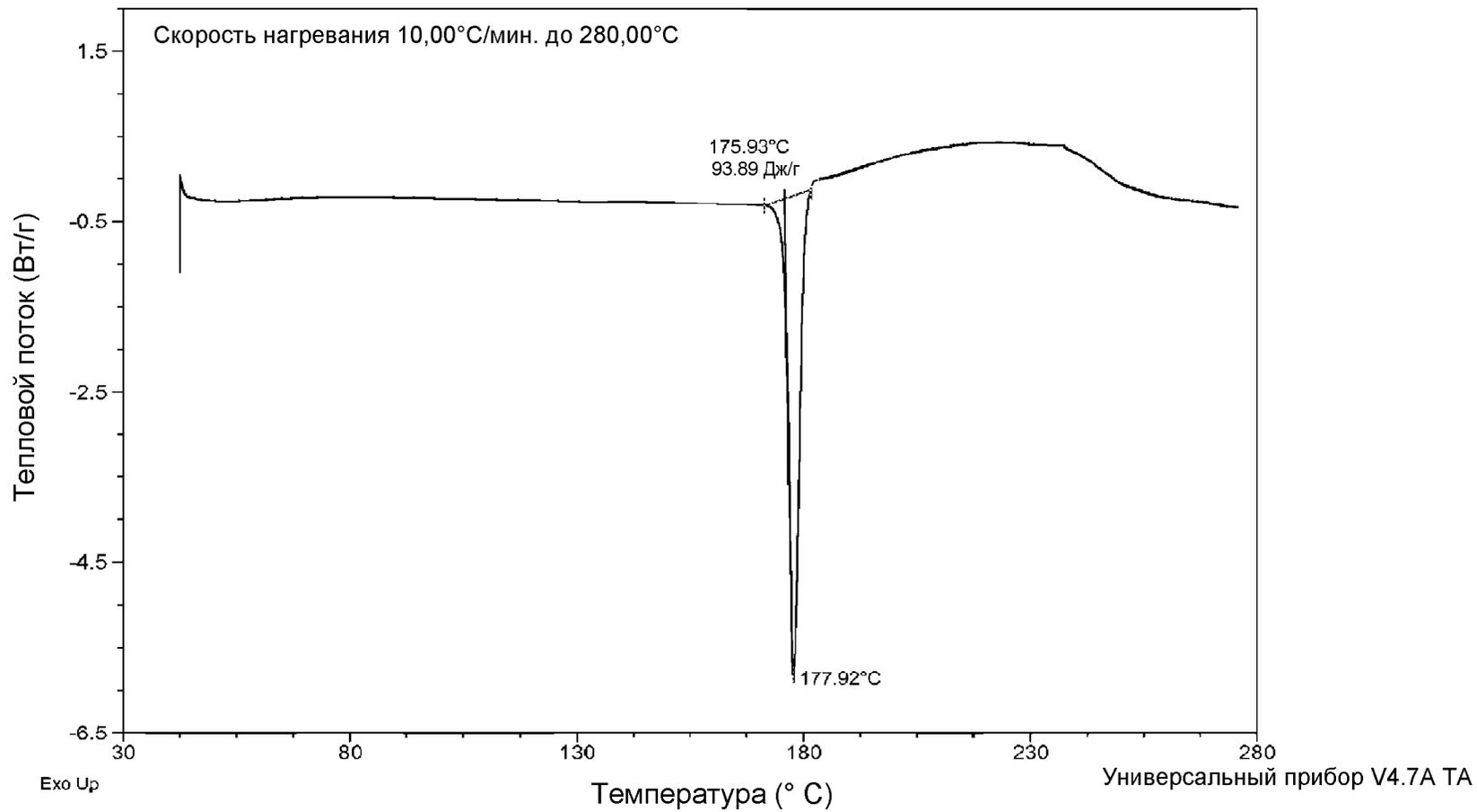
28. Способ по п.п.16 или 17, где заболевание, связанное с ЖАК представляет собой грибовидный микоз.

29. Способ по п.п.16 или 17, где заболевание, связанное с ЖАК представляет собой рак ободочной кишки.

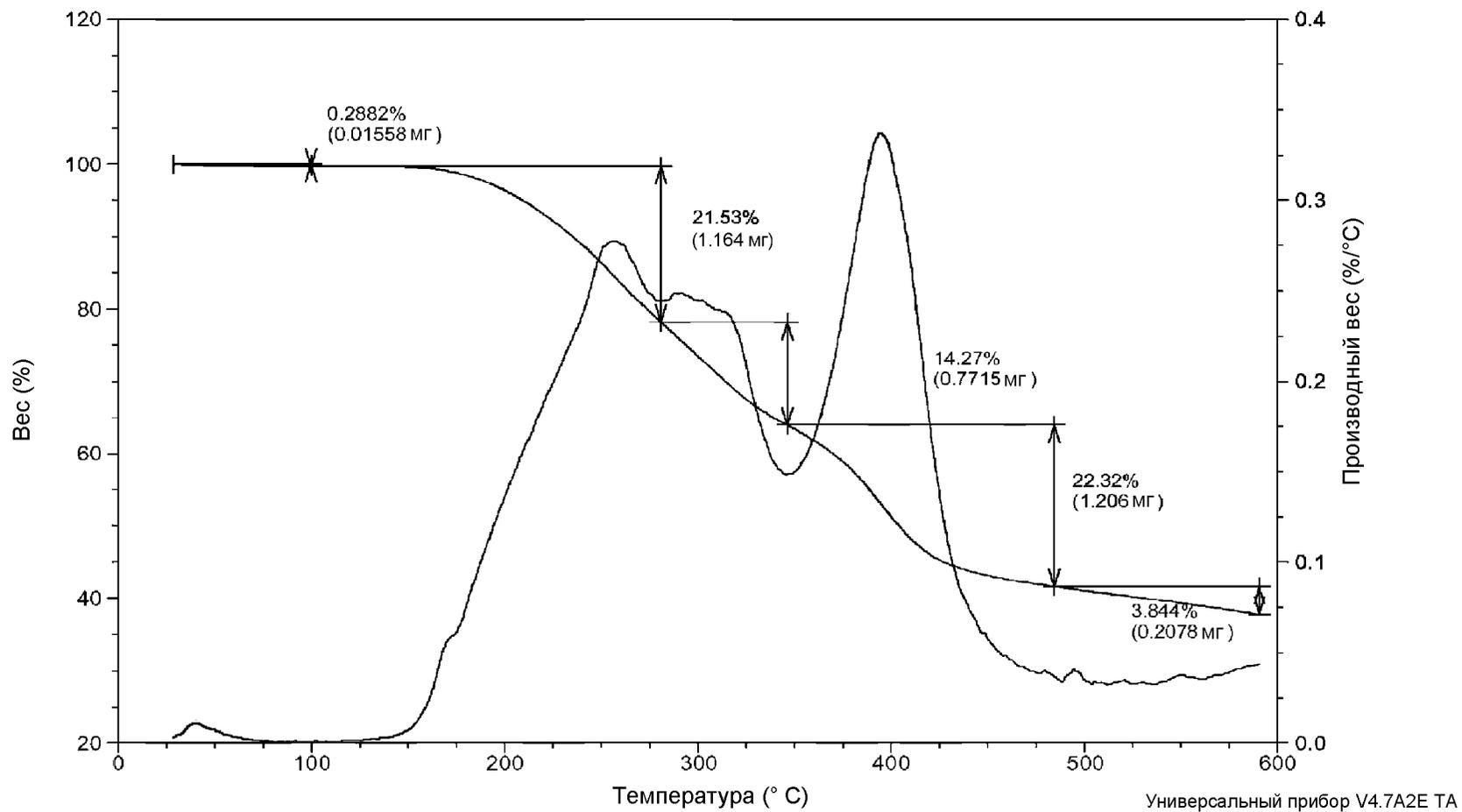
30. Способ по п.п.16 или 17, где заболевание, связанное с ЖАК представляет собой колоректальный рак.

*По доверенности*

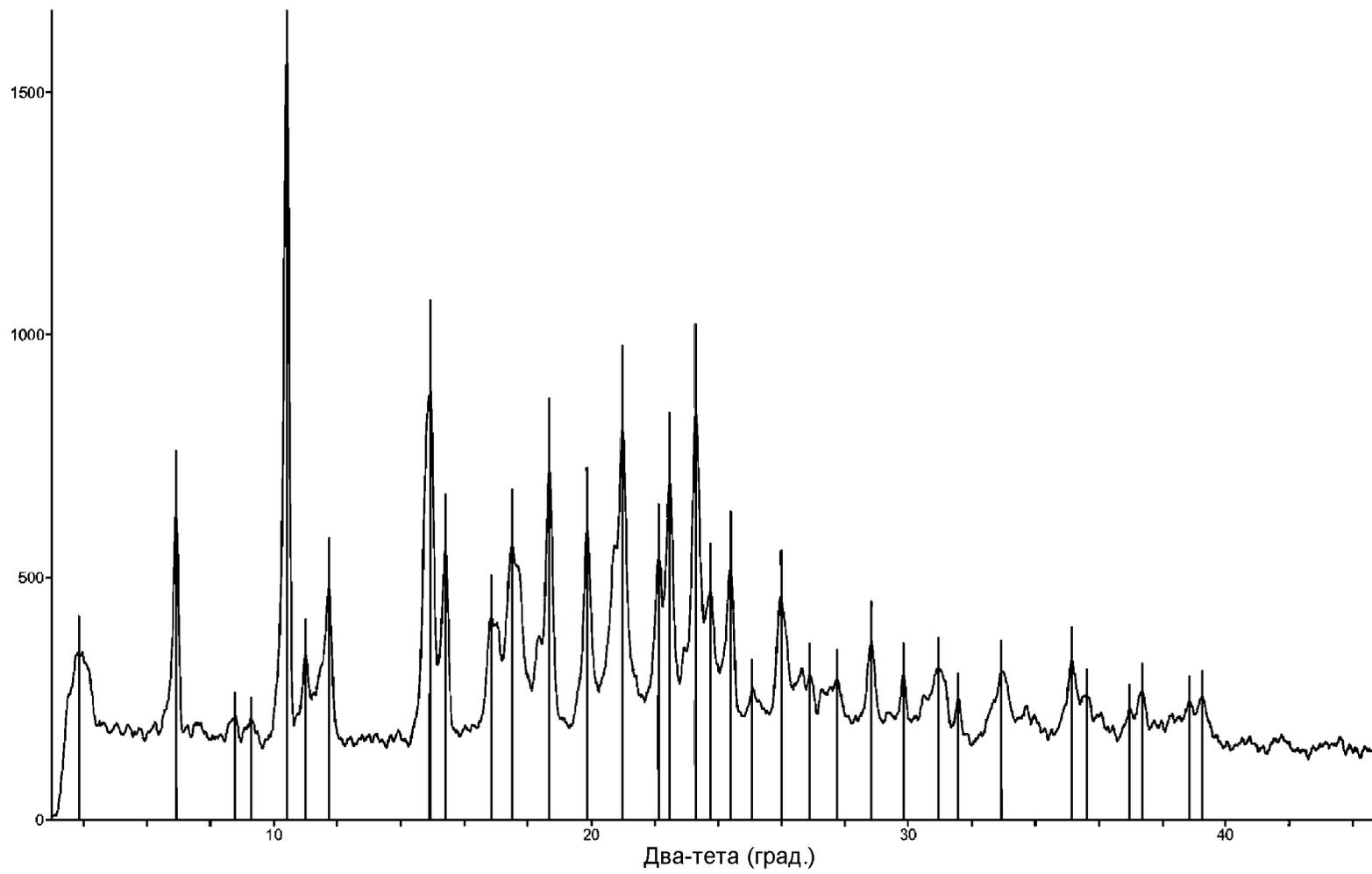
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2011/027665

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

INV. C07D401/14 C07D405/14 A61K31/4155 A61K31/437 A61K31/4468  
A61P29/00

ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2009/233903 A1 (RODGERS JAMES D [US] ET AL) 17 September 2009 (2009-09-17) claim 1; table 1	1-75
Y	WO 2007/117494 A1 (VERTEX PHARMA [US]; LEDEBOER MARK [US]; MESSERSMITH DAVID [US]; MALTAI) 18 October 2007 (2007-10-18) page 25 - page 46; claim 1; table 1	1-75
Y	WO 2007/070514 A1 (INCYTE CORP [US]; RODGERS JAMES D [US]; SHEPARD STACEY [US]; MADUSKUIE) 21 June 2007 (2007-06-21) scheme 19; page 50; claim 1; table 10; compound 300	1-75
X,P	WO 2010/039939 A1 (INCYTE CORP [US]; FRIEDMAN PAUL A [US]; FRIDMAN JORDAN S [US]; LUCHI M) 8 April 2010 (2010-04-08) claims 1-75	1-75

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 June 2011

Date of mailing of the international search report

27/06/2011

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Timmermans, Michel

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2011/027665

Patent document cited in search report	A1	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2009233903	A1	17-09-2009	AU 2009223640	17-09-2009
			CA 2718271	17-09-2009
			CN 102026999	20-04-2011
			EA 201071057	28-02-2011
			EC SP10010475	30-10-2010
			EP 2288610	02-03-2011
			JP 2011514909	12-05-2011
			KR 20100121657	18-11-2010
			PA 8819201	27-07-2010
			PE 17122009	21-11-2009
WO 2009114512	17-09-2009			
-----				
WO 2007117494	A1	18-10-2007	AU 2007235487	18-10-2007
			CA 2648250	18-10-2007
			CN 101460499	17-06-2009
			EP 2001884	17-12-2008
			JP 2009532475	10-09-2009
			KR 20090018895	24-02-2009
			RU 2008143361	10-05-2010
			US 2009227607	10-09-2009
			US 2009088445	02-04-2009
			-----	
WO 2007070514	A1	21-06-2007	AR 057995	09-01-2008
			AU 2006326548	21-06-2007
			CA 2632466	21-06-2007
			EA 200870048	27-02-2009
			EC SP088540	30-07-2008
			EP 1966202	10-09-2008
			JP 2009519340	14-05-2009
			KR 20080079677	01-09-2008
			US 2010022522	28-01-2010
			US 2007135461	14-06-2007
-----				
WO 2010039939	A1	08-04-2010	AR 073530	10-11-2010
			CA 2738520	08-04-2010
			US 2010113416	06-05-2010
-----				