

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 032609

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2019.06.28

(21) Номер заявки
201700077

(22) Дата подачи заявки
2015.08.07

(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ АМИНОПИРИМИДИНИЛА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ JAK

(31) 62/039,969

(32) 2014.08.21

(33) US

(43) 2017.07.31

(86) PCT/IB2015/056021

(87) WO 2016/027195 2016.02.25

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

(72) Изобретатель:

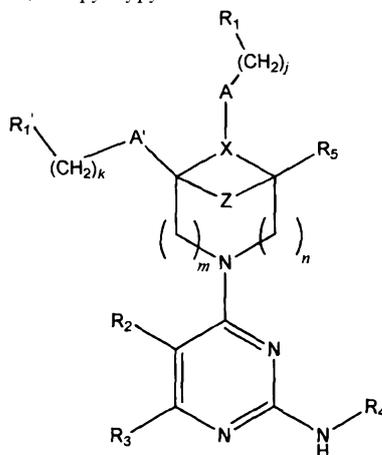
Фенсоне Эндрю, Гопалсами
Ариамала, Герштенбергер Брайан
С., Ефремов Иван Викторович, Ван
Чжао-Куй, Пирс Бетси, Телье Жан-

Батист, Трухильо Джон I, Чжан Линн,
Син Ли, Сайах Иддине (US)

(74) Представитель:
Вахнин А.М. (RU)

(56) WO-A1-2008119792
RAJASEKHAR CHEKKARA ET
AL.: "MOLECULAR DOCKING STUDIES
OF PHENYLAMINOPYRIMIDINE AND
PYRAZOLYLAMINOPYRIMIDINE
DERIVATIVES AS JANUS KINASE 2 (JAK2)
INHIBITORS", INT. J. OF PHARMACY AND
PHARMACEUTICAL SCIENCES, vol. 6, no. 2,
25 February 2014 (2014-02-25), pages 225-230,
XP055219520, ISSN: 0975-1491, abstract; tables 2a, b

(57) Представленное изобретение относится к области фармацевтики, а именно касается фармацевтически активных соединений аминопиримидинила и аналогов, которые являются подходящими для ингибирования Янус-киназы (JAK). Данное изобретение также касается композиций, способов получения таких соединений и способов лечения и предупреждения состояний, опосредованных JAK. Представленное изобретение предусматривает соединение, имеющее структуру



или его фармацевтически приемлемую соль, в котором X представляет собой N или CR, где R представляет собой водород, дейтерий, C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-алкокси, C₃-C₆-циклоалкил, арил, гетероарил, арил(C₁-C₆-алкил), CN, amino, алкиламино, диалкиламино, CF₃ или гидроксил, в котором A, A', Z, R₁, R₁', R₂, R₃, R₄, R₅, h, m, n, j и k определены в данном документе. Кроме того, предусмотренными являются способы лечения ингибиторами Янус-киназы и фармацевтические композиции, содержащие соединения по изобретению, и комбинации с другими терапевтическими агентами.

B1

032609

032609 B1

Область изобретения

Представленное изобретение касается фармацевтически активных соединений аминопиримидинила и аналогов. Такие соединения являются подходящими для ингибирования Янус-киназы (JAK). Данное изобретение также касается композиций, включая способы получения таких соединений и способы лечения и предупреждения состояний, опосредованных JAK.

Предпосылки создания изобретения

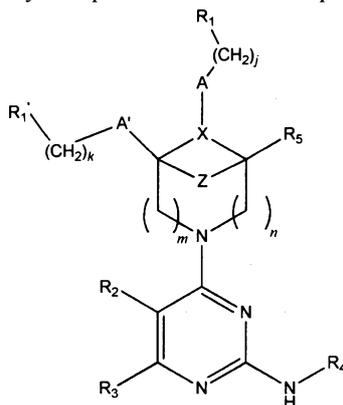
Протеин киназы является семейством ферментов, катализирующих фосфорилирование специфических остатков в протеинах, широко классифицированных в тирозиновых и серин/треониновых киназах. Неадекватная активность киназ, возникающая из-за мутации, гиперэкспрессии или неадекватной регуляции, дезрегуляции или дерегуляции, а также избыточного или пониженного продуцирования факторов роста или цитокинов, влечет за собой много заболеваний, включая, но не ограничиваясь этим, рак, сердечно-сосудистые заболевания, аллергии, астму и другие респираторные заболевания, аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания, заболевания костей, нарушение обмена веществ, неврологические и нейродегенеративные расстройства, такие как болезнь Альцгеймера. Неадекватная активность киназ инициирует ряд биологических клеточных ответов, касающихся роста клеток, дифференциации клеток, функции клеток, выживания, апоптоза и подвижности клеток, причастных к вышеуказанным и связанным с этим заболеваниям.

Таким образом, протеин киназы появились как важный класс ферментов в качестве мишеней для терапевтических мероприятий. В частности, JAK семейство клеточных протеинов тирозинкиназ (Jak1, Jak2, Jak3 и Tyk2) играет центральную роль в цитокиновой сигнальной функции (Kisseleva et al., *Gene*, 2002, 285, 1; Yamaoka et al., *Genome Biology* 2004, 5, 253)). При связывании с их рецепторами цитокины активируют JAK, который далее фосфорилирует цитокиновый рецептор, таким образом создавая участки стыковки для молекул сигнальной функции, в частности элементов передатчика сигнала и активатора семейства транскрипций (STAT), что в конце концов приводит к генной экспрессии. Много цитокинов активируют JAK семейство. Данные цитокины включают семейство интерферонов (IFN) (IFN-альфа, IFN-бета, IFN-омега, лимитин, IFN-гамма, IL-10, IL-19, IL-20, IL-22), gp130 семейство (IL-6, IL-11, OSM, LIF, CNTF, NNT-1/BSF-3, G-CSF, CT-1, лептин, IL-12, IL-23), семейство гамма-хемокинов (IL-2, IL-7, TSLP, IL-9, IL-15, IL-21, IL-4, IL-13), IL-3 семейство (IL-3, IL-5, GM-CSF), семейство одноцепочечных (EPO, GH, PRL, TPO), тирозинкиназы рецепторы (EGF, PDGF, CSF-1, HGF) и G-протеин конъюгированные рецепторы (AT1).

Остается потребность в новых соединениях, которые эффективно и селективно ингибируют конкретные ферменты JAK: в частности, TYK2 и JAK1. TYK2 являются членами семейства киназы JAK, и являются важными в сигнальной системе интерферонов типа I (IFN α , INF β) IL-6, IL-10, IL-12 и IL-23 (Liang, Y. et al., *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 18, 5, 571-580 (2014)). Как таковые, сигналы TYK2 с другими членами семейства киназы JAK в следующих комбинациях: TYK2/JAK1, TYK2/JAK2, TYK2/JAK1/JAK2. TYK2, как показано, являются важными в дифференциации и функции нескольких типов клеток важных при воспалительном заболевании и аутоиммунном заболевании, включая природные клетки-киллеры, В-клетки и типы Т-клеток-хелперов. Аберрантная экспрессия TYK2 является связанной с несколькими аутоиммунными и воспалительными состояниями. JAK1 является членом семейства Янус протеинкиназ, состоящей из JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2. JAK1 экспрессируется в различные уровни во всех тканях. Много цитокиновых рецепторов дают сигнал через пары JAK киназ в следующих комбинациях: JAK1/JAK2, JAK1/JAK3, JAK1/TYK2, JAK2/TYK2 или JAK2/JAK2. JAK1 представляют собой наиболее широко спаренные JAK-киназы в этом контексте и являются необходимыми для передачи сигналов с помощью γ -общеизвестных (IL-2R γ) цитокиновых рецепторов, семейства IL-6 рецепторов, семейства рецепторов типа I, II и III, и семейства рецепторов IL-10. Исследования на животных показали, что JAK1 являются необходимыми для развития, функции и гомеостаза иммунной системы. Модуляция иммунной активности за счет ингибирования активности JAK1 киназы может демонстрировать полезность в лечении различных иммунных расстройств (Murray, P.J., *J. Immunol.*, 178, 2623-2629 (2007); Kisseleva, T., et al., *Gene*, 285, 1-24 (2002); O'Shea, J. J., et al., *Cell*, 109 (suppl.), S121-S131 (2002)), в то же время, избегая JAK2 зависимую эритропоэтиновую (EPO) и тромбопоэтиновую (TPO) систему сигналов (Neubauer H., et al., *Cell*, 93(3), 397-409 (1998); Parganas E., et al., *Cell*, 93(3), 385-95 (1998)).

Сущность изобретения

Представленное изобретение предусматривает соединение формулы 1, имеющее структуру



или его фармацевтически приемлемую соль,

где X представляет собой N или CR, где R представляет собой водород, дейтерий, C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-алкокси, C₃-C₆-циклоалкил, арил, гетероарил, арил(C₁-C₆-алкил), CN, amino, алкиламино, диалкиламино, CF₃ или гидроксил;

A выбирают из группы, состоящей из связи, C=O, -SO₂-, -(C=O)NR₀- и -(CR_aR_b)_q-, где R₀ представляет собой H или C₁-C₄-алкил и R_a и R_b независимо представляют собой водород, дейтерий, C₁-C₆-алкил, C₃-C₆-циклоалкил, арил, арил(C₁-C₆-алкил), гетероарил, (C₁-C₆-алкил)гетероарил, гетероарил(C₁-C₆-алкил) и гетероциклил(C₁-C₆-алкил);

A' выбирают из группы, состоящей из связи, C=O, -SO₂-, -(C=O)NR₀', -NR₀'(C=O)- и -(CR_a'R_b')_q-, где R₀' представляет собой H или C₁-C₄-алкил, и R_a' и R_b' независимо представляют собой водород, дейтерий, C₁-C₆-алкил, C₃-C₆-циклоалкил, арил, арил(C₁-C₆-алкил), гетероарил, (C₁-C₆-алкил)гетероарил, гетероарил(C₁-C₆-алкил) и гетероциклил(C₁-C₆-алкил);

Z представляет собой -(CH₂)_h- или связь, где одна или более метиленовых единиц являются необязательно замещенными одним или несколькими C₁-C₃-алкилами, CN, OH, метокси или галогеном и где указанный алкил может быть замещенным одним или несколькими атомами фтора;

R₁ и R₁' независимо являются выбранными из группы, состоящей из водорода, дейтерия, C₁-C₄-алкила, C₃-C₆-циклоалкила, арила, гетероарила, арил(C₁-C₆-алкила), CN, amino, алкиламино, диалкиламино, фторалкила, алкокси, гетероарил(C₁-C₆-алкила), гетероциклила и гетероциклил(C₁-C₆-алкила), где указанные алкил, арил, циклоалкил, гетероциклил или гетероарил являются необязательно дополнительно замещенными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁-C₆-алкила, галогена, CN, гидроксид, метокси, amino, C₁-C₄-алкиламино, ди(C₁-C₄-алкил)амино, CF₃, -SO₂-(C₁-C₆-алкила) и C₃-C₆-циклоалкила;

R₂ выбирают из группы, состоящей из водорода, дейтерия, C₁-C₆-алкила, C₃-C₆-циклоалкила, галогена и циано, где указанный алкил может быть замещенным одним или несколькими атомами фтора;

R₃ выбирают из группы, состоящей из водорода, дейтерия и amino;

R₄ представляет собой моноциклический или бициклический арил или моноциклический или бициклический гетероарил, где указанный арил или гетероарил является необязательно замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁-C₆-алкила, гетероциклоалкила, галогена, CN, гидроксид, -CO₂H, C₁-C₆-алкокси, amino, -N(C₁-C₆-алкил)(CO)(C₁-C₆-алкила), -NH(CO)(C₁-C₆-алкила), -(CO)NH₂, -(CO)NH(C₁-C₆-алкила), -(CO)N(C₁-C₆-алкил)₂, -(C₁-C₆-алкил)амино, -N(C₁-C₆-алкил)₂, -SO₂-(C₁-C₆-алкила), -(SO)NH₂ и C₃-C₆-циклоалкила, где указанные алкил, циклоалкил, алкокси или гетероциклоалкил могут быть замещенными одним или несколькими C₁-C₆-алкилами, галогенами, CN, OH, алкокси, amino, -CO₂H, -(CO)NH₂, -(CO)NH(C₁-C₆-алкил) или -(CO)N(C₁-C₆-алкил)₂ и где указанный алкил может быть дополнительно замещенным одним или несколькими атомами фтора;

R₅ независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси и гидроксила;

h представляет собой 1, 2 или 3;

j и k независимо представляют собой 0, 1, 2 или 3;

m и n независимо представляют собой 0, 1 или 2 и

q представляет собой 0, 1 или 2.

В других аспектах, представленное изобретение, кроме того, предусматривает

фармацевтические композиции, содержащие фармацевтически приемлемый носитель и соединение формулы I; способы лечения состояний или расстройств, включая миозит, васкулит, обычную пузырчатку, болезнь Крона, волчанку, нефрит, псориаз, рассеянный склероз, основное депрессивное расстройство, аллергию, астму, синдром Сегрена, синдром сухих глаз, отторжение трансплантата, рак, воспалительное заболевание кишечника, септический шок, кардиопульмональную дисфункцию, витилиго, ало-

пещию, острое респираторное заболевание, анкилозирующий спондилоартрит, аутоиммунный гепатит, первичный склерозирующий холангит, первичный билиарный цирроз печени, болезнь Альцгеймера, или кахексию путем введения субъекту, который в этом нуждается, терапевтически эффективное количество соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли;

способы лечения состояний или расстройств, включая атопический дерматит, экзему, псориаз, склеродерму, волчанку, зуд, другие зудящие состояния, аллергические реакции, включая аллергический дерматит у млекопитающих, аллергические заболевания у лошадей, включая повышенную чувствительность к укусам, летнюю экзему, сладкий зуд у лошадей, рвоту, воспалительное заболевание дыхательных путей, рецидивирующие обструкции дыхательных путей, гиперчувствительность дыхательных путей и хроническое обструктивное заболевание легких путем введения млекопитающему, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективное количество соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли; и, способы получения соединений по представленному изобретению.

Представленное изобретение будет более понятным из следующего описания, приведенного только в качестве примера. Представленное изобретение касается класса аминопиримидиновых производных. В частности, представленное изобретение касается аминопиримидиновых соединений, приемлемых в качестве ингибиторов JAK, и в частности TYK2 и JAK1. В то же время представленное изобретение не ограничивается таким образом, признание различных аспектов данного изобретения будет достигнуто благодаря следующему обсуждению и примерам.

Термин "алкил", самостоятельно или в комбинации, обозначает ациклическую, насыщенную углеводородную группу формулы C_nH_{2n+1} , которая может быть линейной или разветвленной. Примеры таких групп включают метил, этил, n-пропил, изопропил, n-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изоамил и гексил. Если не указано иное, алкильная группа содержит от 1 до 6 атомов углерода. Содержание атомов углерода в алкильных и различных других углеводород-содержащих остатках обозначается префиксом, который обозначает нижнее и верхнее число атомов углерода в фрагменте, префикс C_i-C_j обозначает фрагмент от целого числа "i" до целого числа "j" атомов углерода включительно. Таким образом, C_1-C_6 -алкил касается алкила, содержащего от одного до шести атомов углерода, включительно.

Термин "гидроксил", как используется в данном документе, означает OH радикал.

Термин "гетероцикл" касается насыщенного или частично насыщенного (т.е. неароматического) гетероцикла, содержащего от пяти до десяти кольцевых атомов, где один или более, преимущественно один, два или три кольцевых атомов, являются гетероатомом(ами), который(ые) выбирают из N, O и S, где последние представляют собой углерод, и который может быть присоединенным через атом азота в кольце или через атом углерода в кольце. В равной степени, когда замещенный, заместитель может быть расположен при атоме азота в кольце (если заместитель присоединен через атом углерода), или при атоме углерода в кольце (во всех случаях). Конкретные примеры включают оксипиранил, азиридин, оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, тетрагидропиранил, пиперидинил, 1,4-диоксанил, морфолинил, пиперазинил, азепанил, оксепанил, оксазепанил и диазепанил.

Термин "арил" касается ароматического моноциклического или бициклического углеводорода, содержащего от шести до десяти кольцевых атомов углерода, который может быть присоединен через один из кольцевых атомов углерода. В равной степени, когда замещенный, заместитель может быть расположен при атоме углерода кольца. Конкретные примеры включают, но не ограничиваются этим, фенил, толуил, ксиллил, триметилфенил и нафтил. Примеры заместителей арила включают, но не ограничиваются этим, алкил, гидроксил, галоген, нитрил, алкокси, трифторметил, карбоксамид, SO_2Me , бензил и замещенный бензил.

Термин "гетероарил" касается моновалентного ароматического моноциклического или бициклического гетероцикла от пяти до десяти кольцевых атомов, где один или более, преимущественно, один, два или три кольцевых атомов, являются гетероатомом(ами), который(ые) выбирают из N, O, и S, где последние представляют собой углерод, и который может быть присоединен через кольцевой атом углерода или через кольцевой атом азота с соответствующей валентностью. В равной степени, когда замещенный, заместитель может быть расположен при кольцевом атоме углерода или при кольцевом атоме азота с соответствующей валентностью. Конкретные примеры включают, но не ограничиваются этим, тиенил, фуранил, пирролил, пиразолил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, триазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, тетразолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил и пиразанил.

Термин "циклоалкил" означает моноциклическую, насыщенную углеводородную группу формулы C_nH_{2n-1} . Примеры включают, но не ограничиваются этим, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил. Если не указано иное, циклоалкильная группа содержит от 3 до 8 атомов углерода.

Термины "галоген" и "атом галогена" касаются фторида (F), хлорида (Cl), бромиды (Br) или йодида (I).

Термин "млекопитающее" касается человека, домашнего скота или домашних животных.

Термин "домашний любимец животное" или "животное - домашний любимец" касается животных, которых содержат в качестве любимцев или в качестве домашних животных. Примеры животных до-

машных любимцев включают собак, кошек и грызунов, включая хомяков, морских свинок, песчанок и т.д., кроликов, хорьков и птиц.

Термин "домашний скот" касается животных, которых выращивают или вскармливают в сельскохозяйственных условиях, для создания продуктов, таких как продукты питания или волокна, или для их работы. В некоторых вариантах осуществления, домашний скот пригоден для употребления млекопитающими, например, людьми. Примеры животных - домашнего скота включают крупный рогатый скот, коз, лошадей, свиней, овец, в том числе ягнят, и кроликов, а также птиц, таких как куры, утки и индюки.

Термин "лечить" или "лечение" означает облегчение симптомов, связанных с заболеванием, расстройством или состоянием, или остановку дальнейшего прогрессирования или ухудшения данных симптомов. В зависимости от заболевания и состояния пациента, термин "лечение", как используется в данном документе, может включать одно или несколько терапевтических, паллиативных и профилактических лечений. Лечение может также включать введение фармацевтического препарата по представленному изобретению в комбинации с другими видами терапии.

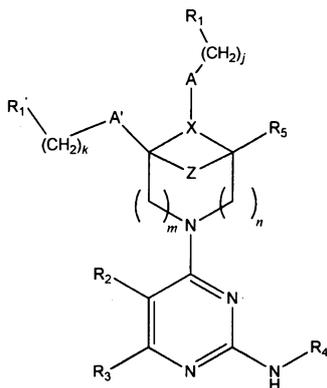
Термин "терапевтический эффективный" указывает на способность агента предотвращать или улучшать тяжесть расстройства, в то же время избегая неблагоприятных побочных эффектов, в основном связанных с альтернативными методами лечения. Фразу "терапевтически эффективный" следует понимать как эквивалент фразе "эффективен для лечения, профилактики или улучшения", и обе являются предназначенными для количественного определения количества каждого агента для использования в комбинированной терапии, которая позволит достичь цели по улучшению тяжести рака, сердечно-сосудистых заболеваний или боли и воспаления, и частоты заболеваемости в течение лечения каждым агентом самим по себе, в то же время избегая неблагоприятных побочных эффектов, в основном связанных с альтернативными методами лечения.

"Фармацевтически приемлемый" означает, что является приемлемым для применения у млекопитающих, животных - домашних любимцев или животных - домашнего скота.

Если заместители описаны как такие, что являются "независимо выбранными" из группы, каждый заместитель выбирают независимо от другого. Каждый заместитель, таким образом, может быть идентичным или отличаться от другого заместителя(ей).

Детальное описание изобретения

Представленное изобретение касается новых соединений, которые представляют собой модуляторы ГYК2 и JAK1, приемлемые для лечения заболеваний и состояний, связанных с дисрегуляцией ГYК2 и JAK1. Представленное изобретение, кроме того, предусматривает фармацевтические композиции, содержащие такие модуляторы JAK фермента, а также способы лечения и/или предупреждения таких заболеваний и состояний. Соответственно, представленное изобретение предусматривает соединение формулы I, имеющее структуру



или его фармацевтически приемлемую соль,

в котором X представляет собой N или CR, где R представляет собой водород, дейтерий, C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-алкокси, C₃-C₆-циклоалкил, арил, гетероарил, арил(C₁-C₆-алкил), CN, amino, алкиламино, диалкиламино, CF₃ или гидроксил;

A выбирают из группы, состоящей из связи, C=O, -SO₂-, -(C=O)NR₀- и -(CR_aR_b)_q-, где R₀ представляет собой H или C₁-C₄-алкил и R_a и R_b независимо представляют собой водород, дейтерий, C₁-C₆-алкил, C₃-C₆-циклоалкил, арил, арил(C₁-C₆-алкил), гетероарил, (C₁-C₆-алкил)гетероарил, гетероарил(C₁-C₆-алкил) и гетероциклил(C₁-C₆-алкил);

A' выбирают из группы, состоящей из связи, C=O, -SO₂-, -(C=O)NR₀'-, -NR₀'(C=O)- и -(CR_a'R_b')_q-, где R₀' представляет собой H или C₁-C₄-алкил, и R_a' и R_b' независимо представляют собой водород, дейтерий, C₁-C₆-алкил, C₃-C₆-циклоалкил, арил, арил(C₁-C₆-алкил), гетероарил, (C₁-C₆-алкил)гетероарил, гетероарил(C₁-C₆-алкил) и гетероциклил(C₁-C₆-алкил);

Z представляет собой -(CH₂)_n- или связь, где одна или более метиленовых единиц являются необязательно замещенными одним или несколькими C₁-C₃-алкилами, CN, OH, метокси или галогенами и где

указанный алкил может быть замещенным одним или несколькими атомами фтора;

R_1 и R_1' являются независимо выбранными из группы, состоящей из водорода, дейтерия, C_1 - C_4 -алкила, C_3 - C_6 -циклоалкила, арила, гетероарила, арил(C_1 - C_6 -алкила), CN, amino, алкиламино, диалкиламино, фторалкила, алкокси, гетероарил(C_1 - C_6 -алкила) и гетероцикл(C_1 - C_6 -алкила), в которой указанные алкил, арил, циклоалкил, гетероцикл или гетероарил являются необязательно дополнительно замещенными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 -алкила, галогена, CN, гидрокси, метокси, amino, C_1 - C_4 -алкиламино, ди(C_1 - C_4 -алкил)амино, CF_3 , $-SO_2$ -(C_1 - C_6 -алкила) и C_3 - C_6 -циклоалкила;

R_2 выбирают из группы, состоящей из водорода, дейтерия, C_1 - C_6 -алкила, C_3 - C_6 -циклоалкила, галогена и циано, где указанный алкил может быть замещенным одним или несколькими атомами фтора;

R_3 выбирают из группы, состоящей из водорода, дейтерия и amino;

R_4 представляет собой моноциклический или бициклический арил или моноциклический или бициклический гетероарил, где указанный арил или гетероарил является необязательно замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 -алкила, гетероциклоалкила, галогена, CN, гидрокси, $-CO_2H$, C_1 - C_6 -алкокси, amino, $-N(C_1-C_6-алкил)(CO)(C_1-C_6-алкил)$, $-NH(CO)(C_1-C_6-алкил)$, $-(CO)NH_2$, $-(CO)NH(C_1-C_6-алкил)$, $-(CO)N(C_1-C_6-алкил)_2$, $-(C_1-C_6-алкил)амино$, $-N(C_1-C_6-алкил)_2$, $-SO_2$ -(C_1 - C_6 -алкил), $-(SO)NH_2$ и C_3 - C_6 -циклоалкила, где указанные алкил, циклоалкил, алкокси или гетероциклоалкил могут быть замещенными одним или несколькими C_1 - C_6 -алкилами, галогенами, CN, OH, алкокси, amino, $-CO_2H$, $-(CO)NH_2$, $-(CO)NH(C_1-C_6-алкил)$ или $-(CO)N(C_1-C_6-алкил)_2$ и где указанный алкил может быть дополнительно замещенным одним или несколькими атомами фтора;

R_5 независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкокси и гидроксила;

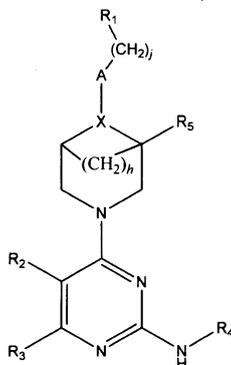
h представляет собой 1, 2 или 3;

j и k независимо представляют собой 0, 1, 2 или 3;

m и n независимо представляют собой 0, 1 или 2 и

q представляет собой 0, 1 или 2.

Изобретение, кроме того, предусматривает соединение, имеющее структуру



или его фармацевтически приемлемую соль,

где X представляет собой N;

A выбирают из группы, состоящей из связи, $C=O$, $-SO_2-$, $-(C=O)NR_0-$ и $-(CR_aR_b)_q-$, где R_0 представляет собой H или C_1 - C_4 -алкил и R_a и R_b независимо представляют собой водород, дейтерий, C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_6 -циклоалкил, арил, арил(C_1 - C_6 -алкил), гетероарил, (C_1 - C_6 -алкил)гетероарил, гетероарил(C_1 - C_6 -алкил) и гетероцикл(C_1 - C_6 -алкил);

R_1 выбирают из группы, состоящей из водорода, дейтерия, C_1 - C_4 -алкила, C_3 - C_6 -циклоалкила, арила, гетероарила, арил(C_1 - C_6 -алкил), CN, amino, алкиламино, диалкиламино, фторалкила, алкокси, гетероарил(C_1 - C_6 -алкил) и гетероцикл(C_1 - C_6 -алкил), в которой указанные алкил, арил, циклоалкил, гетероцикл или гетероарил являются необязательно дополнительно замещенными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 -алкила, галогена, CN, гидрокси, метокси, amino, C_1 - C_4 -алкиламино, ди(C_1 - C_4 -алкил)амино, CF_3 , $-SO_2$ -(C_1 - C_6 -алкил) и C_3 - C_6 -циклоалкила;

R_2 выбирают из группы, состоящей из водорода, дейтерия, C_1 - C_6 -алкила, C_3 - C_6 -циклоалкила, галогена и циано, где указанный алкил может быть замещенным одним или несколькими атомами фтора;

R_3 выбирают из группы, состоящей из водорода и дейтерия;

R_4 представляет собой моноциклический или бициклический арил или моноциклический или бициклический гетероарил, где указанный арил или гетероарил является необязательно замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1 - C_6 -алкила, гетероциклоалкила, галогена, CN, гидрокси, $-CO_2H$, C_1 - C_6 -алкокси, amino, $-N(C_1-C_6-алкил)(CO)(C_1-C_6-алкил)$, $-NH(CO)(C_1-C_6-алкил)$, $-(CO)NH_2$, $-(CO)NH(C_1-C_6-алкил)$, $-(CO)N(C_1-C_6-алкил)_2$, $-(C_1-C_6-алкил)амино$, $-N(C_1-C_6-алкил)_2$, $-SO_2$ -(C_1 - C_6 -алкил), $-(SO)NH_2$ и C_3 - C_6 -циклоалкила, где указанные алкил, циклоалкил, алкокси или гетероциклоалкил могут быть замещенными одним или несколькими C_1 - C_6 -алкилами, гало-

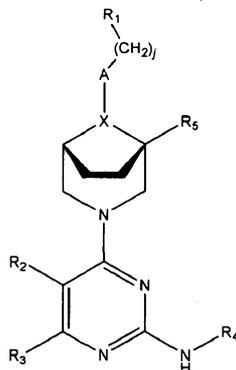
генами, CN, OH, алкокси, amino, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-(\text{CO})\text{NH}_2$, $-(\text{CO})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$ или $-(\text{CO})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})_2$ и где указанный алкил может быть дополнительно замещенным одним или несколькими атомами фтора;

h представляет собой 1,

j представляет собой 1, 2 или 3 и

q представляет собой 0, 1 или 2.

Изобретение, кроме того, предусматривает соединение, имеющее структуру



или его фармацевтически приемлемую соль,

где X представляет собой N;

A выбирают из группы, состоящей из связи, $\text{C}=\text{O}$, $-\text{SO}_2-$, $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}_0-$ и $-(\text{CR}_a\text{R}_b)_q-$, где R_0 представляет собой H или $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкил и R_a и R_b независимо представляют собой водород, дейтерий, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил, $\text{C}_3\text{-C}_6$ -циклоалкил, арил, арил($\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил), гетероарил, ($\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил)гетероарил, гетероарил($\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил) и гетероцикл($\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил);

R_1 выбирают из группы, состоящей из водорода, дейтерия, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкила, $\text{C}_3\text{-C}_6$ -циклоалкила, арила, гетероарила, арил($\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил), CN, amino, алкиламино, диалкиламино, фторалкила, алкокси, гетероарил($\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил) и гетероцикл($\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил), в которой указанные алкил, арил, циклоалкил, гетероцикл или гетероарил являются необязательно дополнительно замещенными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкила, галогена, CN, гидрокси, метокси, amino, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкиламино, ди($\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкил)амино, CF_3 , $-\text{SO}_2-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$ и $\text{C}_3\text{-C}_6$ -циклоалкила;

R_2 выбирают из группы, состоящей из водорода, дейтерия, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкила, $\text{C}_3\text{-C}_6$ -циклоалкила, галогена и циано, где указанный алкил может быть замещенным одним или несколькими атомами фтора;

R_3 выбирают из группы, состоящей из водорода и дейтерия;

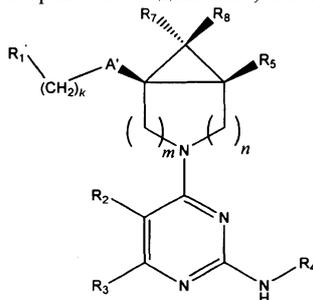
R_4 представляет собой моноциклический или бициклический арил или моноциклический или бициклический гетероарил, где указанный арил или гетероарил является необязательно замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкила, гетероциклоалкила, галогена, CN, гидрокси, $-\text{CO}_2\text{H}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкокси, amino, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})(\text{CO})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, $-\text{NH}(\text{CO})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, $-(\text{CO})\text{NH}_2$, $-(\text{CO})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, $-(\text{CO})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})_2$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})\text{амино}$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})_2$, $-\text{SO}_2-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$, $-(\text{SO})\text{NH}_2$ и $\text{C}_3\text{-C}_6$ -циклоалкила, где указанные алкил, циклоалкил, алкокси или гетероциклоалкил могут быть замещенными одним или несколькими $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкилами, галогенами, CN, OH, алкокси, amino, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-(\text{CO})\text{NH}_2$, $-(\text{CO})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})$ или $-(\text{CO})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})_2$ и где указанный алкил может быть дополнительно замещенным одним или несколькими атомами фтора;

R_5 выбирают из группы, состоящей из водорода, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкокси и гидроксила;

j представляет собой 0, 1, 2 или 3 и

q представляет собой 0, 1 или 2.

Изобретение, кроме того, предусматривает соединение, имеющее структуру



или его фармацевтически приемлемую соль,

где A' выбирают из группы, состоящей из связи, $\text{C}=\text{O}$, $-\text{SO}_2-$, $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}'_0-$, $-\text{NR}'_0(\text{C}=\text{O})-$ и $-(\text{CR}'_a\text{R}'_b)_q-$, где R'_0 представляет собой H или $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкил, и R'_a и R'_b независимо представляют собой водород, дейтерий, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил, $\text{C}_3\text{-C}_6$ -циклоалкил, арил, арил($\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил), гетероарил, ($\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил)гетероарил, гетероарил($\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил) и гетероцикл($\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил);

R'_1 выбирают из группы, состоящей из водорода, дейтерия, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкила, $\text{C}_3\text{-C}_6$ -циклоалкила, арила,

гетероарила, арил(C₁-C₆-алкил), CN, amino, алкиламино, диалкиламино, фторалкила, алкокси, гетероарил(C₁-C₆-алкил) и гетероциклил(C₁-C₆-алкил), в которой указанные алкил, арил, циклоалкил, гетероциклил или гетероарил являются необязательно дополнительно замещенными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁-C₆-алкила, галогена, CN, гидрокси, метокси, amino, C₁-C₄-алкиламино, ди(C₁-C₄-алкил)амино, CF₃, -SO₂-(C₁-C₆-алкил) и C₃-C₆-циклоалкила;

R₂ выбирают из группы, состоящей из водорода, дейтерия, C₁-C₆-алкила, C₃-C₆-циклоалкила, галогена и циано, где указанный алкил может быть замещенным одним или несколькими атомами фтора;

R₃ выбирают из группы, состоящей из водорода и дейтерия;

R₄ представляет собой моноциклический или бициклический арил или моноциклический или бициклический гетероарил, где указанный арил или гетероарил является необязательно замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁-C₆-алкила, гетероциклоалкила, галогена, CN, гидрокси, -CO₂H, C₁-C₆-алкокси, amino, -N(C₁-C₆-алкил)(CO)(C₁-C₆-алкил), -NH(CO)(C₁-C₆-алкил), -(CO)NH₂, -(CO)NH(C₁-C₆-алкил), -(CO)N(C₁-C₆-алкил)₂, -(C₁-C₆-алкил)амино, -N(C₁-C₆-алкил)₂, -SO₂-(C₁-C₆-алкил), -(SO)NH₂ и C₃-C₆-циклоалкила, где указанные алкил, циклоалкил, алкокси или гетероциклоалкил могут быть замещенными одним или несколькими C₁-C₆-алкилами, галогенами, CN, OH, алкокси, amino, -CO₂H, -(CO)NH₂, -(CO)NH(C₁-C₆-алкил) или -(CO)N(C₁-C₆-алкил)₂ и где указанный алкил может быть дополнительно замещенным одним или несколькими атомами фтора;

R₇ и R₈ независимо представляют собой водород, C₁-C₄-алкил, арил, гетероарил, (арил)C₁-C₆-алкил, (гетероарил)C₁-C₆-алкил, (гетероциклил)C₁-C₆-алкил, (C₁-C₆-алкил)арил, (C₁-C₆-алкил)гетероарил или (C₁-C₆-алкил)гетероциклил, где указанный алкил является необязательно дополнительно замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, метокси, amino, CF₃ и C₃-C₆-циклоалкила;

k представляет собой 0, 1, 2 или 3;

m и n оба представляют собой 1 и

q представляет собой 0, 1 или 2.

В определенных вариантах осуществления изобретение предусматривает соединение, которое выбирают из группы, состоящей из

[(1S)-2,2-дифторциклопропил][(1R,5S)-3-[2-((5-фтор-6-[(3S)-3-гидроксипирролин-1-ил]пиридин-3-ил)амино)пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил]метанона;
 (1R,5S)-N-этил-3-[2-(1,2-тиазол-4-иламино)пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксиамида;
 4-[(1R,5S)-8-[(2,2-дифторциклопропил)метил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]-N-(1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин;
 (1R,5S)-3-(2-[[5-хлор-6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил]амино]пиримидин-4-ил)-N-этил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксиамида;
 циклопропил[(1R,5S)-3-(2-[[1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил]амино]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил]метанона;
 N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-[(1R,5S)-8-[1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]пиримидин-2-амин;
 4-[(4-[(1R,5S)-8-[(1S)-2,2-дифторциклопропил]карбонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]пиримидин-2-ил)амино]-N,6-диметилпиридин-2-карбоксиамида;
 5-[(4-[(1R,5S)-8-[(1R,2S)-2-фторциклопропил]карбонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]пиримидин-2-ил)амино]-N,3-диметилпиридин-2-карбоксиамида;
 циклопропил[(1R,5S)-3-[2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил]метанона;

3-((1R,5S)-3-[2-(1H-пиразол-4-иламино)пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)бутаннитрила;

5-((4-((1R,5S)-8-(циклопропилкарбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-N-этил-3-метилпиримидин-2-карбоксамида;

3-((1R,5S)-3-[2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)бутаннитрила;

5-((4-((1R,5S)-8-(циклопропилкарбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-3-метилпиримидин-2-карбоксамида;

(1R,5S)-N-этил-3-(2-((5-фтор-6-(метилкарбамоил)пиримидин-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида;

3-хлор-5-((4-((1R,5S)-8-(циклопропилкарбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-N-метилпиримидин-2-карбоксамида;

(1R,5S)-3-[2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил]-N-(пропан-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида;

(3,3-дифторциклобутил)((1R,5S)-3-[2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанола;

1-(((1R,5S)-3-[2-(1H-пиразол-4-иламино)пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метил)циклопропанкарбонитрил;

3-((1R,5S)-3-[2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)бутаннитрила;

(1S,2R)-2-(((1R,5S)-3-[2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)карбонил)циклопропанкарбонитрила;

(1R,2S)-2-(((1R,5S)-3-[2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)карбонил)циклопропанкарбонитрила;

[(1R,2R)-2-фторциклопропил][(1R,5S)-3-[2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанола;

[(1R,2R)-2-фторциклопропил][(1R,5S)-3-[2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанола

(1R,5S)-3-[2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида;

(1R,5S)-3-[2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил]-N-[5-(трифтомметил)пиримидин-2-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида;

N,3-диметил-5-((4-((1R,5S)-8-((3-метилоксетан-3-ил)метил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)пиримидин-2-карбоксамида;

{3-((1R,5S)-3-[2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)-1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил}ацетонитрила;

4-((4-[[8-(цианоацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]пиримидин-2-ил)амино)-N-этилбензамида;

(1R,5S)-N-(цианометил)-3-[2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида;

5-({4-[(1R,5S)-8-[(1S,2R)-2-фторциклопропил]карбонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]пиримидин-2-ил)амино)-N,3-диметилпиридин-2-карбоксамида;

5-({4-[(1R,5S)-8-(цис-3-цианоциклобутил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]пиримидин-2-ил)амино)-N,3-диметилпиридин-2-карбоксамида;

5-({4-[(1R,5S)-8-[(1S)-2,2-дифторциклопропил]карбонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]пиримидин-2-ил)амино)-3-фторпиридин-2-карбоксамида;

5-({4-[(1R,5S)-8-[(1R)-2,2-дифторциклопропил]метил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]пиримидин-2-ил)амино)-N,3-диметилпиридин-2-карбоксамида;

N,3-диметил-5-({4-[(1R,5S)-8-(1,2-оксазол-5-илметил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]пиримидин-2-ил)амино)пиридин-2-карбоксамида;

2-[5-({4-[(1R,5S)-8-[(1S)-2,2-дифторциклопропил]карбонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]пиримидин-2-ил)амино)пиридин-2-ил]-2-метилпропаннитрила;

3-[(1R,5S)-3-[2-(1H-пиразол-4-иламино)пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил]пропаннитрила;

(1R,5S)-N-этил-3-[2-(1H-пиразол-4-иламино)пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида;

4-[(1R,5S)-8-[(1S)-2,2-дифторциклопропил]метил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амина;

[(1S)-2,2-дифторциклопропил][(1R,5S)-3-(2-[[5-фтор-6-(2-гидроксиэтил)пиридин-3-ил]амино]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил]метанона;

[(1S)-2,2-дифторциклопропил][(1R,5S)-3-(2-[[5-фтор-6-(3-гидроксиазетидин-1-ил)пиридин-3-ил]амино]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил]метанона;

[(1R,5S)-3-(2-[[5-хлор-6-(2-гидроксиэтокси)пиридин-3-ил]амино]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил][(1S)-2,2-дифторциклопропил]метанона;

{3-[(1R,5S)-3-[2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил]оксетан-3-ил}ацетонитрила;

[(1R,5S)-3-(2-[[5-хлор-6-(2-гидроксиэтил)пиридин-3-ил]амино]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил][(1S)-2,2-дифторциклопропил]метанона;

2-[(1R,5S)-3-[2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил]пиридин-4-карбонитрила;

3-[(1R,5S)-3-[2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил]циклобутанкарбонитрила;

2-[(1R,5S)-3-[2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил]-1,3-оксазол-5-карбонитрила;

(1R,5S)-N-(2-цианоэтил)-3-[2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида;

N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-[(1R,5S)-8-(1,2-оксазол-4-илметил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]пиримидин-2-амина;

4-({4-[(1R,5S)-8-[(1S)-2,2-дифторциклопропил]карбонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]пиримидин-2-ил)амино)-6-(гидроксиметил)-N-метилпиридин-2-карбоксамида;

(1-фторциклопропил){(1R,5S)-3-[2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил}метанола;

N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-[(1R,5S)-8-(1,3-тиазол-2-илметил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]пиримидин-2-амин;

циклопропил{[(1R,5S)-3-[2-(1,2-тиазол-4-иламино)пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил}метанола;

[(1S)-2,2-дифторциклопропил]{(1R,5S)-3-[2-((5-фтор-6-[(3R)-3-гидроксипирролидин-1-ил]пиридин-3-ил)амино)пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил}метанола;

5-((4-[(1R,5S)-8-[(1S)-2,2-дифторциклопропил]метил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]пиримидин-2-ил)амино)-N,3-диметилпиридин-2-карбоксамид;

4-[(1R,5S)-8-[(1R)-2,2-дифторциклопропил]метил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин;

6-((4-[(1R,5S)-8-(циклопропилкарбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]-5-фторпиримидин-2-ил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-2-карбоксамид;

5-((4-[(1R,5S)-8-(циклопропилкарбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]-5-фторпиримидин-2-ил)амино)пиридин-2-сульфонамид;

5-((4-[(1R,5S)-8-(транс-3-цианоциклобутил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]пиримидин-2-ил)амино)-N,3-диметилпиридин-2-карбоксамид;

1,2-оксазол-5-ил{[(1R,5S)-3-[2-(1H-пиразол-4-иламино)пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил}метанола;

N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-[(1R,5S)-8-(метилсульфонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]пиримидин-2-амин;

(1S,2S)-2-[(1R,5S)-3-[2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил]метил]циклопропанкарбонитрила;

3-((4-[(1R,5S)-8-(циклопропилкарбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]-5-фторпиримидин-2-ил)амино)-N-пропил-1H-пиразол-5-карбоксамид;

(1S,2S)-2-[(1R,5S)-3-[2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил]метил]циклопропанкарбонитрила;

циклопропил{[(1R,5S)-3-[5-фтор-2-(пиридазин-4-иламино)пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил}метанола;

4-((4-[6-(2,2-дифторпропаноил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гепт-3-ил]-5-фторпиримидин-2-ил)амино)-N-этил-2-метилбензамид;

(1S,2S)-2-циано-N-[(1S,5R,6R)-3-(2-((6-(2-гидроксиэтокси)пиридин-3-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-6-метил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-1-ил]циклопропанкарбоксамид;

N-[(1S,5R)-3-(5-хлор-2-[(1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-1-ил]циклопропанкарбоксамид;

(1S)-2,2-дифтор-N-[(1S,5R,6R)-3-(5-фтор-2-[(1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил)-6-метил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-1-ил]циклопропанкарбоксамид;

(1S)-2,2-дифтор-N-[(1S,5S)-3-[5-фтор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил]-5-(гидроксиметил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-1-ил]циклопропанкарбоксамид;

N-[(1S,5R,6R)-3-[5-фтор-2-((6-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]пиридин-3-ил)амино)пиримидин-4-ил]-6-метил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-1-ил]циклопропанкарбоксамид;

5-((4-[(1S,5R,6R)-1-((циклопропилкарбонил)амино)-6-метил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил]-5-фторпиримидин-2-ил)амино)-N,3-диметилпиридин-2-карбоксамид;

N-[(1S,5R,6R)-3-[2-((5-хлор-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]пиридин-3-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил]-6-метил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-1-ил]циклопропанкарбоксамид;

(1R)-2,2-дифтор-N-[(1R,5S,6S)-3-[5-фтор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил]-6-метил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-1-ил]циклопропанкарбоксамид;

5-((4-[(1R,5S,6S)-1-((циклопропилкарбонил)амино)-6-метил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил]-5-фторпиримидин-2-ил)амино)-N,3-диметилпиридин-2-карбоксамид;

N-[(1R,5S)-3-(5-хлор-2-[(1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-1-ил]циклопропанкарбоксамид; и

(1S)-2,2-дифтор-N-[(1R,5S,6S)-3-[5-фтор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил]-6-метил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-1-ил]циклопропанкарбоксамид;

или его фармацевтически приемлемую соль.

В определенных других вариантах осуществления изобретение предусматривает соединение, выбранное из группы, состоящей из

N-этил-4-((5-фтор-4-[6-(2-фтор-2-метилпропаноил)-3,6-диазабицикло[3,1,1]гепт-3-ил]пиримидин-2-ил)амино)-2-метилбензамида;

N-этил-2-метил-4-((4-[6-(трифторацетил)-3,6-диазабицикло[3,1,1]гепт-3-ил]пиримидин-2-ил)амино)бензамида; и,

4-((4-[6-(2,2-дифторпропаноил)-3,6-диазабицикло[3,1,1]гепт-3-ил]пиримидин-2-ил)амино)-N-этилбензамида;

или, его фармацевтически приемлемая соль.

В еще других вариантах осуществления, изобретение предусматривает соединение, которое выбирают из группы, состоящей из:

4-((4-[8-(циклопропилкарбонил)-3,8-диазабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-5-фторпиримидин-2-ил)амино)-N-этилбензамида;

N-этил-4-((5-фтор-4-[8-(трифторацетил)-3,8-диазабицикло[3,2,1]окт-3-ил]пиримидин-2-ил)амино)-2-метилбензамида;

(1R,5S)-3-(2-((5-метил-6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-3,8-диазабицикло[3,2,1]октан-8-карбоксамид;

(1R,5S)-N-(цианометил)-3-(2-((5-метил-6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3,2,1]октан-8-карбоксамид;

5-((4-((1R,5S)-8-(((1S)-2,2-дифторциклопропил)карбонил)-3,8-диазабицикло[3,2,1]окт-3-ил]пиримидин-2-ил)амино)-N,3-диметилпиридин-2-карбоксамид;

трет-бутил 3-(2-((4-(этилкарбамоил)-3-метилфенил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3,2,1]октан-8-карбоксилата;

5-((4-((1R,5S)-8-(((1R,2R)-2-цианоциклопропил)карбонил)-3,8-диазабицикло[3,2,1]окт-3-ил]пиримидин-2-ил)амино)-N,3-диметилпиридин-2-карбоксамид;

3-хлор-5-({4-[(1R,5S)-8-[(1S)-2,2-дифторциклопропил]карбонил]-3,8-
 диазабицикло[3.2,1]окт-3-ил}пиримидин-2-ил)амино)-N-метилпиридин-2-карбоксамида;
 N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-[(1R,5S)-8-(1,2-тиазол-5-илметил)-3,8-
 диазабицикло[3.2,1]окт-3-ил}пиримидин-2-амин);
 5-({4-[(1R,5S)-8-[(1S)-2,2-дифторциклопропил]карбонил]-3,8-диазабицикло[3.2,1]окт-3-
 ил}пиримидин-2-ил)амино)-3-метилпиридин-2-карбоксамида;
 [(1S)-2,2-дифторциклопропил]{(1R,5S)-3-[2-({6-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]пиридин-3-
 ил)амино)пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2,1]окт-8-ил}метанона;
 3-хлор-5-({4-[(1R,5S)-8-[(1R,2R)-2-цианоциклопропил]карбонил]-3,8-
 диазабицикло[3.2,1]окт-3-ил}пиримидин-2-ил)амино)-N-метилпиридин-2-карбоксамида;
 [(1S)-2,2-дифторциклопропил]{(1R,5S)-3-(2-({5-фтор-6-(гидроксиметил)пиридин-3-
 ил)амино)пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2,1]окт-8-ил}метанона;
 5-({4-[(1R,5S)-8-[(2,2-дифторциклопропил]карбонил]-3,8-диазабицикло[3.2,1]окт-3-
 ил}пиримидин-2-ил)амино)-3-метилпиридин-2-карбоксамида;
 5-({4-[(1R,5S)-8-(циклопропилкарбонил)-3,8-диазабицикло[3.2,1]окт-3-ил}пиримидин-2-
 ил)амино)-N,3-диметилпиридин-2-карбоксамида;
 (1R,5S)-N-этил-3-(2-({5-метил-6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)амино)пиримидин-4-
 ил)-3,8-диазабицикло[3.2,1]октан-8-карбоксамида;
 [(1S)-2,2-дифторциклопропил]{(1R,5S)-3-[2-({6-[(2R)-1-гидроксипропан-2-ил]пиридин-3-
 ил)амино)пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2,1]окт-8-ил}метанона;
 N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-[(1R,5S)-8-(1,2-оксазол-5-илметил)-3,8-
 диазабицикло[3.2,1]окт-3-ил}пиримидин-2-амин);
 циклопропил{(1R,5S)-3-[2-(1H-пиразол-4-иламино)пиримидин-4-ил]-3,8-
 диазабицикло[3.2,1]окт-8-ил}метанона;
 5-({4-[(1R,5S)-8-[(1R,2R)-2-цианоциклопропил]карбонил]-3,8-диазабицикло[3.2,1]окт-3-
 ил}пиримидин-2-ил)амино)-3-фтор-N-метилпиридин-2-карбоксамида;
 [(1R)-2,2-дифторциклопропил]{(1R,5S)-3-[2-(1H-пиразол-4-иламино)пиримидин-4-ил]-
 3,8-диазабицикло[3.2,1]окт-8-ил}метанона; и,
 5-({4-[(1R,5S)-8-[(1R)-2,2-дифторциклопропил]карбонил]-3,8-диазабицикло[3.2,1]окт-3-
 ил}пиримидин-2-ил)амино)-3-фтор-N-метилпиридин-2-карбоксамида;

или его фармацевтически приемлемую соль.

В других вариантах осуществления изобретение предусматривает соединение, выбранное из груп-
 пы, состоящей из

(1R)-2,2-дифтор-N-[(1S,5R,6R)-3-{5-фтор-2-[(1-метил-1H-пиразол-4-
 ил)амино]пиримидин-4-ил}-6-метил-3-азабицикло[3,1,0]гекс-1-ил}циклопропанкарбоксамида;
 N-[(1S,5R,6R)-3-{5-фтор-2-({6-[(2R)-1-гидроксипропан-2-ил]пиридин-3-
 ил)амино)пиримидин-4-ил}-6-метил-3-азабицикло[3,1,0]гекс-1-ил}
 циклопропанкарбоксамида;
 N-[(1S,5R,6R)-3-(2-({5-хлор-6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)амино}-5-фторпиримидин-4-
 ил)-6-метил-3-азабицикло[3,1,0]гекс-1-ил}
 циклопропанкарбоксамида; и,
 N-[(1S,5R,6R)-3-(5-фтор-2-({6-(2-гидроксиэтил)пиридин-3-ил)амино}
 пиримидин-4-ил)-6-метил-3-азабицикло[3,1,0]гекс-1-ил}циклопропанкарбоксамида;

или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте осуществления изобретение предусматривает соединение, представляющее собой
 [(1S)-2,2-дифторциклопропил]{(1R,5S)-3-[2-(1H-пиразол-4-иламино)пиримидин-4-ил]-3,8-
 диазабицикло[3.2,1]окт-8-ил}метанон; или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления изобретение предусматривает соединение, представляющее со-
 бой [(1S)-2,2-дифторциклопропил]{(1R,5S)-3-[2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]-3,8-
 диазабицикло[3.2,1]окт-8-ил}метанон; или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще другом варианте осуществления изобретение предусматривает соединение, представляющее
 собой 5-({4-[(1R,5S)-8-[(1S)-2,2-дифторциклопропил]карбонил]-3,8-диазабицикло[3.2,1]окт-3-
 ил}пиримидин-2-ил)амино)-3-фтор-N-метилпиридин-2-карбоксамид; или его фармацевтически приемле-
 мую соль.

В другом варианте осуществления изобретение предусматривает соединение, представляющее со-
 бой (1R,5S)-N-этил-3-{2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-3,8-диазабицикло[3.2,1]-

октан-8-карбоксамид; или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте осуществления изобретение предусматривает соединение, представляющее собой [(1R)-2,2-дифторциклопропил][(1R,5S)-3-{2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил]метанон; или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления изобретение предусматривает соединение, представляющее собой (1S)-2,2-дифтор-N-[(1S,5R,6R)-3-{5-фтор-2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-6-метил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-1-ил]циклопропанкарбоксамид; или его фармацевтически приемлемую соль.

В определенном другом варианте осуществления, изобретение предусматривает соединение, представляющее собой (1R,2R)-2-циано-N-[(1S,5R,6R)-3-{5-фтор-2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-6-метил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-1-ил]циклопропанкарбоксамид; или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте осуществления изобретение предусматривает соединение, представляющее собой (1R,2R)-2-циано-N-[(1S,5S)-3-{5-фтор-2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-5-(гидроксиметил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-1-ил]циклопропанкарбоксамид; или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления изобретение предусматривает соединение, представляющее собой (1R,2R)-2-{[(1R,5S)-3-{2-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил]карбонил}циклопропанкарбонитрил; или его фармацевтически приемлемую соль.

В определенном другом варианте осуществления, изобретение предусматривает соединение, представляющее собой 4-{(1R,5S)-8-[(2,2-дифторциклопропил)метил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}-N-(1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин; или его фармацевтически приемлемую соль.

Изобретение, кроме того, предусматривает фармацевтическую или ветеринарную композицию, содержащую соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель.

Изобретение, кроме того, предусматривает способ лечения или предупреждения расстройства или состояния, который выбирают из воспаления, аутоиммунного заболевания, невровоспаления, артрита, ревматоидного артрита, спондилартропатии, системной красной волчанки, волчанки-нефрита, артрита, остеоартрита, подагрического артрита, боли, лихорадки, легочного саркоидоза, силикоза, сердечно-сосудистого заболевания, атеросклероза, инфаркта миокарда, тромбоза, застойной сердечной недостаточности и сердечного реперфузионного повреждения, кардиомиопатии, инсульта, ишемии, реперфузионного повреждения, отека головного мозга, травмы мозга, нейродегенерации, заболевания печени, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, неспецифического язвенного колита, нефрита, ретинита, ретинопатии, дегенерации желтого пятна, глаукомы, диабета (типа 1 и типа 2), диабетической нейропатии, вирусной и бактериальной инфекции, миалгии, эндотоксического шока, токсического шокового синдрома, аутоиммунного заболевания, остеопороза, рассеянного склероза, эндометриоза, менструальных спазмов, вагинита, кандидоза, рака, фиброза, ожирения, мышечной дистрофии, полимиозита, дерматомиозита, аутоиммунного гепатита, первичного билиарного цирроза печени, первичного склерозирующего холангита, витилиго, алопеции, болезни Альцгеймера, гиперемии кожи, экземы, псориаза, атопического дерматита и солнечного ожога, который включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтически приемлемого сольвата указанного соединения или соли.

В определенных вариантах осуществления изобретение предусматривает способ, указанный выше, где соединение выбирают из группы, состоящей из

4-((4-[8-(циклопропилкарбонил)-3,8-диазабицикло[3.2,1]окт-3-ил]-5-фторпиримидин-2-ил)амино)-N-этилбензамида;

N-этил-4-((5-фтор-4-[8-(трифторацетил)-3,8-диазабицикло[3.2,1]окт-3-ил]пиримидин-2-ил)амино)-2-метилбензамида;

(1R,5S)-3-(2-((5-метил-6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-3,8-диазабицикло[3.2,1]октан-8-карбоксамид;

(1R,5S)-N-(цианометил)-3-(2-((5-метил-6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2,1]октан-8-карбоксамид;

5-((4-((1R,5S)-8-((1S)-2,2-дифторциклопропил)карбонил)-3,8-диазабицикло[3.2,1]окт-3-ил]пиримидин-2-ил)амино)-N,3-диметилпиримидин-2-карбоксамид;

трет-бутил 3-(2-((4-(этилкарбамоил)-3-метилфенил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-3,8-
 диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата;
 5-((4-((1R,5S)-8-((1R,2R)-2-цианоциклопропил)карбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-
 ил)пиримидин-2-ил)амино)-N,3-диметилпиримидин-2-карбоксамида;
 3-хлор-5-((4-((1R,5S)-8-((1S)-2,2-дифторциклопропил)карбонил)-3,8-
 диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-N-метилпиримидин-2-карбоксамида;
 N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-((1R,5S)-8-(1,2-тиазол-5-илметил)-3,8-
 диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил)пиримидин-2-амин;
 5-((4-((1R,5S)-8-((1S)-2,2-дифторциклопропил)карбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-
 ил)пиримидин-2-ил)амино)-3-метилпиримидин-2-карбоксамида;
 ((1S)-2,2-дифторциклопропил)((1R,5S)-3-[2-((6-(2S)-1-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-3-
 ил)амино)пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанона;
 3-хлор-5-((4-((1R,5S)-8-((1R,2R)-2-цианоциклопропил)карбонил)-3,8-
 диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-N-метилпиримидин-2-карбоксамида;
 ((1S)-2,2-дифторциклопропил)((1R,5S)-3-(2-((5-фтор-6-(гидроксиметил)
 пиримидин-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)
 метанона;
 5-((4-((1R,5S)-8-((2,2-дифторциклопропил)карбонил)-3,8-диазабицикло
 [3.2.1]окт-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-3-метилпиримидин-2-карбоксамида;
 5-((4-((1R,5S)-8-(циклопропилкарбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил)
 пиримидин-2-ил)амино)-N,3-диметилпиримидин-2-карбоксамида;
 (1R,5S)-N-этил-3-(2-((5-метил-6-(метилкарбамоил)пиримидин-3-ил)амино)
 пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида;
 ((1S)-2,2-дифторциклопропил)((1R,5S)-3-[2-((6-(2R)-1-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-3-
 ил)амино)пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)
 метанона;
 N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-((1R,5S)-8-(1,2-оксазол-5-илметил)-3,8-
 диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил)пиримидин-2-амин;
 циклопропил((1R,5S)-3-[2-(1H-пиразол-4-иламино)пиримидин-4-ил]-3,8-
 диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанона;
 5-((4-((1R,5S)-8-((1R,2R)-2-цианоциклопропил)карбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-
 ил)пиримидин-2-ил)амино)-3-фтор-N-метилпиримидин-2-карбоксамида;
 ((1R)-2,2-дифторциклопропил)((1R,5S)-3-[2-(1H-пиразол-4-иламино)
 пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанона;
 5-((4-((1R,5S)-8-((1R)-2,2-дифторциклопропил)карбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-
 ил)пиримидин-2-ил)амино)-3-фтор-N-метилпиримидин-2-карбоксамида;
 N-этил-4-((5-фтор-4-[6-(2-фтор-2-метилпропаноил)-3,6-диазабицикло
 [3.1.1]гепт-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-2-метилбензамида;
 (1R)-2,2-дифтор-N-((1S,5R,6R)-3-{5-фтор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)
 амино)пиримидин-4-ил}-6-метил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-1-ил)
 циклопропанкарбоксамида;
 N-этил-2-метил-4-((4-[6-(трифторацетил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гепт-3-ил)пиримидин-
 2-ил)амино)бензамида;
 4-((4-[6-(2,2-дифторпропаноил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гепт-3-ил]
 пиримидин-2-ил)амино)-N-этилбензамида;
 4-((4-[6-(циклопропилкарбонил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гепт-3-ил]
 пиримидин-2-ил)амино)-N-этил-2-метилбензамида;
 N-((1S,5R,6R)-3-[5-фтор-2-((6-(2R)-1-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-3-
 ил)амино)пиримидин-4-ил]-6-метил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-1-ил)
 циклопропанкарбоксамида;
 N-((1S,5R,6R)-3-(2-((5-хлор-6-(гидроксиметил)пиримидин-3-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-
 ил)-6-метил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-1-ил)
 циклопропанкарбоксамида; и,
 N-((1S,5R,6R)-3-(5-фтор-2-((6-(2-гидроксиэтил)пиримидин-3-ил)амино)
 пиримидин-4-ил)-6-метил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-1-ил)
 циклопропанкарбоксамида;

или его фармацевтически приемлемой соли.

В определенных других вариантах осуществления изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения псориаза, витилиго, алопеции, или атопического дерматита путем введения млекопитающему, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективное количество соединения, выбранное из группы, состоящей из

- [(1S)-2,2-дифторциклопропил][(1R,5S)-3-[2-(1H-пиразол-4-иламино)пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2,1]окт-8-ил]метанона;
- [(1S)-2,2-дифторциклопропил][(1R,5S)-3-[2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2,1]окт-8-ил]метанона;
- 5-[[4-[(1R,5S)-8-[[[(1S)-2,2-дифторциклопропил]карбонил]-3,8-диазабицикло[3.2,1]окт-3-ил]пиримидин-2-ил]амино]-3-фтор-N-метилпиримидин-2-карбоксамид];
- (1R,5S)-N-этил-3-[2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2,1]октан-8-карбоксамид;
- [(1R)-2,2-дифторциклопропил][(1R,5S)-3-[2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2,1]окт-8-ил]метанона;
- (1S)-2,2-дифтор-N-[(1S,5R,6R)-3-{5-фтор-2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-6-метил-3-азабицикло[3,1,0]гекс-1-ил]циклопропанкарбоксамид;
- (1R,2R)-2-циано-N-[(1S,5R,6R)-3-{5-фтор-2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-6-метил-3-азабицикло[3,1,0]гекс-1-ил]циклопропанкарбоксамид;
- (1R,2R)-2-циано-N-[(1S,5S)-3-{5-фтор-2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-5-(гидроксиметил)-3-азабицикло[3,1,0]гекс-1-ил]циклопропанкарбоксамид;
- (1R,2R)-2-[[[(1R,5S)-3-[2-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2,1]окт-8-ил]карбонил]циклопропанкарбонитрила; и
- 4-[[[(1R,5S)-8-[[2,2-дифторциклопропил]метил]-3,8-диазабицикло[3.2,1]окт-3-ил]-N-(1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин];

или его фармацевтически приемлемой соли.

В других вариантах осуществления изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения системной красной волчанки или волчанки-нефрита путем введения млекопитающему, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективное количество соединения, выбранное из группы, состоящей из

[(1S)-2,2-дифторциклопропил][(1R,5S)-3-{2-(1H-пиразол-4-иламино)пиримидин-4-ил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил]метанола;

[(1S)-2,2-дифторциклопропил][(1R,5S)-3-{2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил]метанола;

5-[(4-[(1R,5S)-8-[(1S)-2,2-дифторциклопропил]карбонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]пиримидин-2-ил)амино]-3-фтор-N-метилпиримидин-2-карбоксамид;

(1R,5S)-N-этил-3-{2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид;

[(1R)-2,2-дифторциклопропил][(1R,5S)-3-{2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил]метанола;

(1S)-2,2-дифтор-N-[(1S,5R,6R)-3-{5-фтор-2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-6-метил-3-азабицикло[3,1,0]гекс-1-ил]циклопропанкарбоксамид;

(1R,2R)-2-циано-N-[(1S,5R,6R)-3-{5-фтор-2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-6-метил-3-азабицикло[3,1,0]гекс-1-ил]циклопропанкарбоксамид;

(1R,2R)-2-циано-N-[(1S,5S)-3-{5-фтор-2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-5-(гидроксиметил)-3-азабицикло[3,1,0]гекс-1-ил]циклопропанкарбоксамид;

(1R,2R)-2-[(1R,5S)-3-{2-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил]карбонил]циклопропанкарбонитрила; и,

4-[(1R,5S)-8-[(2,2-дифторциклопропил)метил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]-N-(1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин;

или его фармацевтически приемлемой соли.

В других вариантах осуществления изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения первичного билиарного цирроза печени, аутоиммунного гепатита, первичного склерозирующего холангита путем введения млекопитающему, который в этом нуждается, терапевтически эффективное количество соединения, выбранное из группы, состоящей из

[(1S)-2,2-дифторциклопропил][(1R,5S)-3-{2-(1H-пиразол-4-иламино)пиримидин-4-ил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил]метанола;

[(1S)-2,2-дифторциклопропил][(1R,5S)-3-{2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил]метанола;

5-[(4-[(1R,5S)-8-[(1S)-2,2-дифторциклопропил]карбонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]пиримидин-2-ил)амино]-3-фтор-N-метилпиримидин-2-карбоксамид;

(1R,5S)-N-этил-3-{2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид;

[(1R)-2,2-дифторциклопропил][(1R,5S)-3-{2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил]метанола;

(1S)-2,2-дифтор-N-[(1S,5R,6R)-3-{5-фтор-2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-6-метил-3-азабицикло[3,1,0]гекс-1-ил]циклопропанкарбоксамид;

(1R,2R)-2-циано-N-[(1S,5R,6R)-3-{5-фтор-2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-6-метил-3-азабицикло[3,1,0]гекс-1-ил]циклопропанкарбоксамид;

(1R,2R)-2-циано-N-[(1S,5S)-3-{5-фтор-2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-5-(гидроксиметил)-3-азабицикло[3,1,0]гекс-1-ил]циклопропанкарбоксамид;

(1R,2R)-2-[(1R,5S)-3-{2-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил]карбонил]циклопропанкарбонитрила; и,

4-[(1R,5S)-8-[(2,2-дифторциклопропил)метил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]-N-(1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин;

или его фармацевтически приемлемой соли.

В определенных других вариантах осуществления изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона или неспецифического язвенного колита путем введения млекопитающему, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективное

количество соединения, выбранное из группы, состоящей из

{(1S)-2,2-дифторциклопропил}{(1R,5S)-3-[2-(1H-пиразол-4-иламино)пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил}метанола;
 {(1S)-2,2-дифторциклопропил}{(1R,5S)-3-[2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил}метанола;
 5-[(4-[(1R,5S)-8-[(1S)-2,2-дифторциклопропил]карбонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]пиримидин-2-ил)амино]-3-фтор-N-метилпиримидин-2-карбоксамид;
 (1R,5S)-N-этил-3-[2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид;
 {(1R)-2,2-дифторциклопропил}{(1R,5S)-3-[2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил}метанола;
 (1S)-2,2-дифтор-N-[(1S,5R,6R)-3-{5-фтор-2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-6-метил-3-азабицикло[3,1,0]гекс-1-ил]циклопропанкарбоксамид;
 (1R,2R)-2-циано-N-[(1S,5R,6R)-3-{5-фтор-2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-6-метил-3-азабицикло[3,1,0]гекс-1-ил]циклопропанкарбоксамид;
 (1R,2R)-2-циано-N-[(1S,5S)-3-{5-фтор-2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-5-(гидроксиметил)-3-азабицикло[3,1,0]гекс-1-ил]циклопропанкарбоксамид;
 (1R,2R)-2-[(1R,5S)-3-[2-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил]карбонил]циклопропанкарбонитрила; и
 4-[(1R,5S)-8-[(2,2-дифторциклопропил)метил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]-N-(1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин;

или его фармацевтически приемлемой соли.

В других вариантах осуществления изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения рассеянного склероза путем введения млекопитающему, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективное количество соединения, выбранное из группы, состоящей из

{(1S)-2,2-дифторциклопропил}{(1R,5S)-3-[2-(1H-пиразол-4-иламино)пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил}метанола;
 {(1S)-2,2-дифторциклопропил}{(1R,5S)-3-[2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил}метанола;
 5-[(4-[(1R,5S)-8-[(1S)-2,2-дифторциклопропил]карбонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]пиримидин-2-ил)амино]-3-фтор-N-метилпиримидин-2-карбоксамид;
 (1R,5S)-N-этил-3-[2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид;
 {(1R)-2,2-дифторциклопропил}{(1R,5S)-3-[2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил}метанола;
 (1S)-2,2-дифтор-N-[(1S,5R,6R)-3-{5-фтор-2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-6-метил-3-азабицикло[3,1,0]гекс-1-ил]циклопропанкарбоксамид;
 (1R,2R)-2-циано-N-[(1S,5R,6R)-3-{5-фтор-2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-6-метил-3-азабицикло[3,1,0]гекс-1-ил]циклопропанкарбоксамид;
 (1R,2R)-2-циано-N-[(1S,5S)-3-{5-фтор-2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-5-(гидроксиметил)-3-азабицикло[3,1,0]гекс-1-ил]циклопропанкарбоксамид;
 (1R,2R)-2-[(1R,5S)-3-[2-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил]карбонил]циклопропанкарбонитрила; и
 4-[(1R,5S)-8-[(2,2-дифторциклопропил)метил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]-N-(1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин;

или его фармацевтически приемлемой соли.

Изобретение, кроме того, предусматривает способ лечения или предупреждения расстройства или состояния выбранного из острого миелоидного лейкоза, T-клеточного острого лимфобластного лейкоза, множественной миеломы, рака поджелудочной железы, опухоли головного мозга, глиом, включая астроцитому, олигодендроглию и глиобластому, и полиморфные глиомы, острой травмы ЦНС, включая черепно-мозговую травму, энцефалита, инсульта, и травмы спинного мозга, эпилепсии, судорог, PD, ALS, лобно-височно лобарной деменции, и нервно-психических расстройств, включая шизофрению, биполярное расстройство, депрессию, резистентной к лечению депрессии, PTSD, тревогу, и опосредованные ау-

то-антителами энцефалопатии, который включает стадию введения субъекту эффективное количество композиции, содержащей соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или соли.

Изобретение, кроме того, предусматривает способ лечения заболевания или состояния, для которого ингибитор JAK является показанным, у субъекта, для которого требуется лечение, включающее введение субъекту терапевтически эффективное количество соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтически приемлемого сольвата указанного соединения или соли.

В некоторых вариантах осуществления, терапевтически эффективное количество, используемое соответственно со способами составляет от 0,01 до 100 мг/кг массы тела/сутки. В некоторых других вариантах осуществления, терапевтически эффективное количество, используемое соответственно со способом составляет от 0,1 до 10 мг/кг массы тела/сутки.

Соединения по изобретению, имеющие одинаковую молекулярную формулу, но различающиеся по своей природе или последовательности связывания их атомов или расположением их атомов в пространстве, называют "изомерами". Изомеры, которые различаются расположением атомов в пространстве, называют "стереоизомерами". Квалифицированным специалистам в данной области будет понятным, что соединение по изобретению может существовать в виде цис- и транс-ахиральных диастереомеров.

Включенными в пределы объема описанных соединений являются все изомеры (например, цис-, транс- или диастереомеры) соединений, описанных в данном документе отдельно, а также в виде любой смеси. Все данные формы, в том числе энантиомеры, диастереомеры, цис, транс, сын, анти, сольваты (включая гидраты), таутомеры и их смеси, являются включенными в описанные соединения. Стереоизомерные смеси, например, смеси диастереомеров, могут быть разделены на их соответствующие изомеры по известному подходу, используя соответствующие способы разделения. Смеси диастереомеров, например, могут быть разделены на их индивидуальные диастереомеры с помощью фракционированной кристаллизации, хроматографии, распределения между растворителями и аналогичных процедур. Такое разделение может происходить либо на уровне одного из исходных соединений или же самого соединения по изобретению. Энантиомеры могут быть разделены путем образования диастереомерных солей, например, путем образования соли с энантиомерно-чистой хиральной кислотой, или с помощью хроматографии, например, применяя ВЭЖХ, используя хроматографические субстраты с хиральными лигандами.

Представленное изобретение включает все фармацевтически приемлемые изотопно меченные соединения формулы I, где один или более атомов являются замещенными на атомы, имеющие такой же атомный номер, но атомную массу или массовый номер отличительный от атомной массы или массового номера, преобладающий в природе.

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

Некоторые изотопно меченные соединения формулы I, например, те в которые введены радиоактивный изотоп, является приемлемым в изучении распространения лекарственного средства и/или субстрата в ткани. Радиоактивные изотопы тритий, т.е. ^3H , и углерод-14, т.е. ^{14}C , являются, в частности, пригодными для этой цели с точки зрения простоты ввода и легкого способа детектирования.

Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т.е. ^2H , может принести определенные терапевтические преимущества, являющиеся результатом более высокой метаболической стабильности, например, повышение *in vivo* периода полу-вывода или снижение необходимой дозы, и отсюда может быть преимущественным в некоторых ситуациях. Замещение изотопами, излучающими позитроны, такими как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , может быть полезным в позитрон излучающих топографических (PET) исследованиях для проверки занятости рецепторов субстрата. Изотопно меченные соединения формулы I могут, как правило, получать по традиционным методикам, известным квалифицированному специалисту из уровня техники или способам аналогичным тем, что описаны в представленных примерах и получениях, используя соответствующий изотопно меченный реагент вместо немеченого реагента, который предварительно использовался.

При терапевтическом использовании для лечения расстройств у млекопитающего, соединение по представленному изобретению или его фармацевтические композиции, могут быть введены перорально, парентерально, местно, ректально, трансмукозально или интестинально. Парентеральное введение включает косвенные инъекции, для создания системного эффекта, или прямые инъекции непосредственно в пораженный участок. Местное введение включает лечение кожи или органов, которые являются легко доступными для местного применения, например, глаз или ушей. Это также включает трансдермальную доставку для создания системного эффекта. Ректальное введение включает форму суппозиториев. Предпочтительными способами введения являются пероральный и парентеральный.

Фармацевтически приемлемые соли соединений по изобретению включают кислотно-аддитивные и основные соли. Приемлемые кислотно-аддитивные соли получают из кислот, которые образуют нетоксичные соли. Примеры включают ацетатные, адипатные, аспаратные, бензоатные, безилатные, бикарбо-

натные/карбонатные, бисульфатные/сульфатные, боратные, камзилатные, цитратные, цикламатные, эдсилатные, эсилатные, формиатные, фумаратные, глюцептатные, глюконатные, глюкуронатные, гексафторфосфатные, гидрохлоридные/хлоридные, гидробромидные/бромидные, гидройодидные/йодидные, изетионатные, лактатные, малатные, малеатные, малонатные, мезилатные, метилсульфатные, нафтилатные, 2-напсилатные, никотинатные, нитратные, оротатные, оксалатные, пальмитатные, памоатные, фосфатные/гидрофосфатные/дигидрофосфатные, пироглутаматные, сахаратные, стеаратные, сукцинатные, танатные, тартратные, тозилатные, трифторацетатные и ксинафоатные соли.

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

Также могут образовываться полусоли кислот и оснований, например, гемисульфатные и гемикальциевые соли. Для осмотра соответствующих солей, смотрите Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

Фармацевтически приемлемые соли соединений формулы I, могут быть получены, соответственно, по одному или более из трех способов: (i) путем взаимодействия соединения формулы I с желаемой кислотой или основанием; (ii) путем удаления кислотной или основной лабильной защитной группы из соответствующего предшественника соединения данного изобретения, или за счет раскрытия кольца соответствующего циклического предшественника, например, лактона или лактама, с использованием необходимой кислоты или основания; или (iii) путем преобразования одной соли соединения формулы I в другую путем реакции с соответствующей кислотой или основанием, или используя соответствующие ионообменные колонки. Все три реакции, как правило, проводят в растворе. Полученную в результате соль могут осаждать и собирать фильтрованием или может быть выделена испарением растворителя. Степень ионизации в полученной в результате соли может варьироваться от полностью ионизированной до почти неионизированной.

Фармацевтические композиции по представленному изобретению могут быть изготовлены способами, хорошо известными в данной области, например, используя процессы обычного смешивания, растворения, гранулирования, изготовления драже, растирания в порошок, эмульгирования, инкапсулирования, включения, лиофилизирования или сушки распылением.

Фармацевтические композиции, предназначенные для использования согласно представленному изобретению, могут быть сформулированы обычным способом, применяя один или более фармацевтически приемлемых носителей, включающих эксципиенты и вспомогательные вещества, улучшающие технологичность активного соединения в препарате, которое может быть использованным фармацевтически. Собственно формулировка зависит от выбранного способа введения. Фармацевтически приемлемые эксципиенты и носители являются, как правило, известными квалифицированным специалистам в данной области, и, таким образом, включенными в данное изобретение.

Такие эксципиенты и носители являются описанными, например, в "Remington's Pharmaceutical Sciences" Mack Pub. Co., New Jersey (1991). Композиции по данному изобретению могут быть разработаны таким образом, что имеют краткосрочное действие, быстрое высвобождение, длительное действие, и замедленное высвобождение. Таким образом, фармацевтические композиции также могут быть сформулированы для контролируемого высвобождения или замедленного высвобождения.

Фармацевтические композиции, приемлемые для использования в представленном изобретении включают композиции, в которых активные ингредиенты содержащиеся в количестве, достаточном для достижения поставленной цели, т.е. контроля или лечения расстройств или заболеваний. Более конкретно, терапевтически эффективное количество означает количество соединения эффективное для предотвращения, облегчения или улучшения симптомов/признаков заболевания или продления жизни субъекта, подлежащего лечению.

Количество активного компонента, представляет собой соединение по данному изобретению, в фармацевтической композиции и его единичной дозированной форме, может широко варьироваться или регулироваться в зависимости от способа введения, активности конкретного соединения и необходимой концентрации. Определение терапевтически эффективного количества находится в пределах компетенции квалифицированного специалиста в данной области. Как правило, количество активного компонента будет находиться в диапазоне от 0,01 до 99% по массе композиции.

В целом терапевтически эффективное количество дозирования активного компонента будет находиться в диапазоне от примерно 0,01 до примерно 100 мг/кг массы тела/день, предпочтительно от примерно 0,1 до примерно 10 мг/кг массы тела/день, более предпочтительно от примерно 0,3 до 3 мг/кг массы тела/день, даже более предпочтительно от примерно 0,3 до 1,5 мг/кг массы тела/день. Следует понимать, что дозировка может варьироваться в зависимости от потребностей каждого пациента и тяжести расстройств или заболеваний, подлежащих лечению.

Необходимая доза может быть удобно представлена в виде единичной дозы или в виде разделенных доз, вводимых через соответствующие промежутки времени, например, как две, три, четыре или более суб-доз в сутки. Сама суб-доза может быть дополнительно разделена, например, на ряд дискретных свободно взятых введений; как несколько вдохов с инсуффлятором или путем применения множества

капель в глаз.

Кроме того, следует понимать, что начальная вводимая доза, может быть увеличена выше верхнего уровня для того, чтобы быстро достичь желаемой концентрации в плазме. С другой стороны, начальная доза может быть меньше, чем оптимальная, и дневную дозу можно прогрессивно увеличивать в процессе лечения в зависимости от конкретной ситуации. Если необходимо, суточная доза может быть также разделена на несколько доз для введения, например, от двух до четырех раз в день.

Соединения по представленному изобретению касаются аминопиримидинильных соединений, приемлемых в качестве ингибиторов Янус-киназы (JAK-и). Они являются приемлемыми как терапевтические агенты относительно лечения или предупреждения расстройства или состояния, которые выбирают из ревматоидного артрита, миозита, васкулита, обычной пузырчатки, болезни Крона, неспецифического язвенного колита, болезни Альцгеймера, волчанки, нефрита, псориаза, атопического дерматита, аутоиммунных тиреоидных расстройств, рассеянного склероза, основного депрессионного расстройства, аллергии, астмы, синдрома Сегрена, синдрома сухих глаз, отторжения трансплантата органа, ксенотрансплантации, диабета типа I и осложнений от диабета, рака, лейкемии, Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза, Т-клеточного лейкоза взрослых, активированного подобными В-клетками, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, воспалительного заболевания кишечника, септического шока, кардиопульмональной дисфункции, хронического обструктивного заболевания легких, острого респираторного заболевания, кахексии и других показаний, где была бы необходимой иммуносупрессия/иммуномодуляция, которая включает стадию введения субъекту эффективное количество соединения по изобретению.

Существуют значительные потребности в безопасных и эффективных агентах для контроля за расстройствами, связанными с JAK, такими как атопический дерматит, как у человека, так и животных. Рынок для лечения атопического дерматита у животных, на данное время, является представленным кортикостероидами, вызывающими тревожные и нежелательные побочные эффекты у животных, в частности, у домашних животных, таких как собаки. Антигистаминные агенты также используются, но являются мало эффективными. Препарат для собак циклоспорин (АТОРИСА™) на данное время является представленным на рынке для атопического дерматита, но является дорогостоящим и имеет медленное начало эффективности. Кроме того, существует GI вопрос о переносимости АТОРИСА™. Соединения по представленному изобретению являются ингибиторами JAK с селективной эффективностью против JAK3. Данные соединения, как ожидается, представляют собой альтернативу использованию стероидных препаратов и обеспечивают решение проблемы хронического зуда и воспаления, которые либо будут храниться при атопическом дерматите, или медленно регрессировать после удаления аллергена или возбудителя, такого как блохи при аллергическом дерматите, вызванном блохами.

Представленное изобретение также предусматривает любое из применений, способов или композиций, как определено выше, где соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или соли, которые используются в комбинации с другим фармакологически активным соединением, в частности, с соединением из функционально-определенных классов или конкретных соединений, приведенных ниже. Данные агенты могут вводиться как часть одинаковых или различных лекарственных форм, одинаковыми или разными путями введения и по одинаковому или различным схемам введения в соответствии со стандартной фармацевтической практикой, известной квалифицированному специалисту в данной области.

Как правило, соединения комбинации будут вводиться вместе в виде композиции в сочетании с одним или более фармацевтически приемлемыми эксципиентами.

Соответствующие агенты для использования в комбинированной терапии с соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью, или фармацевтически приемлемым сольватом указанного соединения или соли, в частности, при лечении респираторных заболеваний, включают: антагонист активации протеина 5-липоксигеназы (FLAP) лейкотриеновые антагонисты (LTRA), такие как антагонист LTB₄, LTC₄, LTD₄, LTE₄, CysLT₁ или CysLT₂, например, монтелукаст или зафирлукаст; антагонист рецепторов гистамина, такие как антагонист гистаминовых рецепторов типа I или антагонист гистаминовых рецепторов типа 2, например лоратидин, фексофенадин, дезлоратидин, левоцетиризин, метапирилен или цетиризин; агонист α 1-адреноблокатора или агонист α 2-адреноблокатора, например, фенилефрин, метоксамин, оксиметазолин или метилнореприн; антагонист мускариновых рецепторов M3, например тиотропиум или ипратропиум; двойной мускариновых рецепторов M3 антагонист/ β 2 агонист; ингибитор PDE, такой как ингибитор PDE3, ингибитор PDE4 или ингибитор PDE5, например, теофиллин, силденафил, варденафил, тадалафил, ибудиласт, циломиласт или рофлумиласт; хромогликат натрия или недокромил натрия; ингибитор циклооксигеназы (COX), такой как неселективный ингибитор (например, аспирин или ибупрофен) или селективный ингибитор (например, целекоксиб или вальдекоксиб); глюкокортикостероид, например, флутиказон, мометазон, дексаметазон, преднизолон, будесонид, циклезонид или бекламетазон; противовоспалительные моноклональные антитела, например, инфликсимаб, адалимумаб, танезумаб, ранибизумаб, бевацизумаб или меполизумаб; β 2 агонист, например, салметерол, альбутерол, сальбутамол, фенотерол или формотерол, в частности β 2 агонист длительного действия; антагонист ин-

тигрин, например, натализумаб; молекулярный ингибитор адгезии, такие как антагонист VLA-4; антагонист рецептора кинина B₁ или B₂; иммунодепрессивное средство, такое как ингибитор пути IgE (например, омализумаб) или циклоспорин; ингибитор матриксной металлопротеазы (ММР), такой как ингибитор ММР-9 или ММР-12; антагонист рецептора тахикининов NK₁, NK₂ или NK₃; ингибитор протеазы, такой как ингибитор эластазы, химазы или катеопсина G; агонист аденозинового рецептора A_{2a}; антагонист аденозинового рецептора A_{2b}; ингибитор урокиназы; агонист рецептора допамина (например, ропинирол), в частности, агонист рецептора допамина D2 (например, бромокриптин); модулятор NFκB пути, такой как ингибитор IKK; еще один модулятор сигнального пути цитокина, такой как ингибитор JAK-киназы, syk-киназы, p38 киназы, SPHK-1 киназы, Rho-киназы, EGF-R или MK-2; муколитический, мукокинетический или противокашлевый агент; антибиотик; противовирусное средство; вакцину; хемокины; блокатор канала эпителиального натрия (ENaC) или ингибитор эпителиальных натриевых каналов (ENaC) агонист нуклеотида рецептора, такой как P2Y2 агонист; ингибитор тромбосана; никотиновую кислоту ингибитор 5-липоксигеназы (5-LO), например zileuton; фактор адгезии, такой как VLA-4, ICAM или ELAM; антагонист рецепторов CRTH2 (DP2) антагонист простагландинового D2-рецептора (DP1) ингибитор гематопозитического простагландина D2-синтазы (HPGDS); интерферон-β; растворимый рецептор TNF человека, например, этанерсепта; ингибитор HDAC; ингибитор фосфоинозитотидной 3-киназы гамма (PI3Kγ); ингибитор фосфоинозитотидной 3-киназы дельта (PI3Kδ); антагонист рецептора CXCR-1 или CXCR-2; ингибитор IRAK-4; и A ингибитор TLR-4 или TLR-9, включая фармацевтически приемлемые соли конкретно названных соединений и фармацевтически приемлемые сольваты указанных конкретно названных соединений и солей.

Соответственно, изобретение предусматривает способы лечения или предупреждения заболевания, состояния или расстройства, связанного с JAK у субъекта, такого как человек или млекопитающее, не являющееся человеком, который включает введение эффективное количество одного или более соединений, описанных в данном документе, субъекту. Приемлемые субъекты, которых могут подвергать лечению, включают домашних или диких животных, животных домашних любимцев, такие как собаки, кошки, лошади и т.д.; домашний скот в том числе, коров и других жвачных животных, свиней, птицу, кроликов и т.д.; приматов, например, обезьян, таких как макаки-резус и яванские (также известный как крабидные или длиннохвостые) обезьяны, мармозетки, тамарины, шимпанзе, макак и тому подобное; и грызунов, таких как крысы, мыши, песчанки, морские свинки и др. В одном варианте осуществления, соединение вводят в фармацевтически приемлемой форме, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе.

Состояния, в которых селективное нацеливание пути JAK или модуляция киназ JAK, в частности JAK1, как предусматривается, является терапевтически приемлемыми, включают, артрит, астму, аутоиммунные заболевания, рак или опухоли, диабет, некоторые заболевания глаз, расстройства или состояния, воспалительные процессы, кишечные воспаления, аллергии или состояния, нейродегенеративные заболевания, псориаз, и отторжение трансплантата. Состояния, которые могут извлечь выгоду из селективного ингибирования JAK1 обсуждаются более подробно ниже.

Соответственно, соединение формулы I или его фармацевтически приемлемые соли, и их фармацевтические композиции могут использоваться для лечения различных состояний или заболеваний, таких как следующие:

артрит, включая ревматоидный артрит, ювенильный артрит, и псориатический артрит;

аутоиммунные заболевания или расстройства, включая те, что указаны как расстройства одного органа или одного типа клеток аутоиммунного расстройства, например, тиреоидит Хашимото, аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунный атрофический гастрит злокачественной анемии, аутоиммунный энцефаломиелит, аутоиммунный орхит, болезнь Гудпасчера, аутоиммунная тромбоцитопения, симпатическая офтальмия, тяжелая псевдопаралитическая миастения, болезнь Грейвса, первичный билиарный цирроз печени, хронический агрессивный гепатит, неспецифический язвенный колит и мембранная гломеруллопатия, те, что определяются как такие, что включают системные аутоиммунные расстройства, например, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, синдром Рейтера, полимиозит-дерматомиозит, системный склероз, нодозный полиартериит, рассеянный склероз и буллезный пемфигоид, и дополнительные аутоиммунные заболевания, которые могут быть на основе О-клеток или на основе Т-клеток, в том числе синдром Когана, анкилозирующий спондилартрит, гранулематоз Вегенера, аутоиммунная алопеция и тиреоидит;

виды рака или опухолей, включая рак пищеварительного/желудочно-кишечного тракта, рак толстой кишки, рак печени, рак кожи, включая опухоль тучных клеток и плоскоклеточную карциному, рак молочной железы или маммарный рак, рак яичников, рак предстательной железы, лимфому, лейкемию, в том числе острый миелобластный лейкоз и хронический миелобластный лейкоз, рак почки, рак легких, мышечный рак, рак костей, рак мочевого пузыря, рак мозга, меланому, включая оральную и метастатическую меланому, саркому Капоши, миелому, в том числе множественная миелома, миелолипролиферативные расстройства, пролиферативную диабетическую ретинопатию, и ангиогенно-опосредованные расстройства в том числе солидные опухоли;

диабет, включая диабет типа I или осложнения от диабета;

заболевания, расстройства или состояния глаз, включая аутоиммунные заболевания глаз, кератоконъюнктивиты, весенний конъюнктивит, увеит, включая увеит, связанный с заболеванием Бехчета и вызванный линзами увеит, кератит, герпетический кератит, конусный кератит, роговичная эпителиальная дистрофия, кератолейкома, пемфигоид конъюнктивы, язва Мурена, склерит, офтальмопатия Грейвса, синдром Фогта-Коянаги-Харада, сухой кератоконъюнктивит (сухой глаз), фликтена, иридоциклит, саркоидоз, эндокринная офтальмопатия, симпатичный офтальмит, аллергический конъюнктивит и глазная неоваскуляризация;

желудочно-кишечные воспаления, аллергии или состояния, такие как болезнь Крона и/или неспецифический язвенный колит, воспалительное заболевание кишечника, глютеиновые заболевания, проктит, эозинофильный гастроэнтерит и мастоцитоз;

нейродегенеративные заболевания, включая двигательные нейронные заболевания, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, болезнь Хантингтона, церебральная ишемия или нейродегенеративные заболевания, вызванные травматическим повреждением, ударом, глутаматной нейротоксичностью или гипоксией; ишемическое/реперфузионное повреждение при инсульте, ишемический инфаркт, почечная ишемия, инфаркт миокарда, гипертрофия сердца, атеросклероз и артериосклероз, гипоксия органа или агрегации тромбоцитов;

заболевания, состояния или расстройства кожи включая атопический дерматит, экзему, псориаз, склеродермию, зуд или другие зудящие состояния, витилиго, алопецию;

аллергические реакции, включая аллергический дерматит у млекопитающих (включая аллергические заболевания у лошадей, такие как повышенная чувствительность к укусам), летнюю экзему, сладкий зуд у лошадей, рвоту, воспалительное заболевание дыхательных путей, рецидивирующие обструкции дыхательных путей, гиперчувствительность дыхательных путей, или хроническое обструктивное заболевание легких;

астму и другие обструктивные заболевания дыхательных путей, включая хроническую или запущенную астму, позднюю астму, бронхит, бронхиальную астму, аллергическую астму, эндогенную бронхиальную астму, экзогенную бронхиальную астму, или пылевую астму;

отторжение трансплантата, включая отторжение трансплантата островков поджелудочной железы, отторжение трансплантата костного мозга, заболевание трансплантат против хозяина, отторжение трансплантата органа и клетки, таких как костный мозг, хрящи, роговица, сердце, межпозвоночный диск, островок, почка, конечность, печень, легкое, мышца, миоада, нерв, поджелудочная железа, кожа, тонкая кишка, или трахея, или ксенотрансплантацию.

Химический синтез.

Следующие схемы и письменные описания содержат общие детали, касающиеся получения соединений по изобретению.

Соединения изобретения могут получать любыми способами, известными в данной области из уровня техники, для получения соединений аналогичной структуры. В частности, соединения по изобретению могут получать по методикам, описанным со ссылкой на схемы, приведенные далее, или по конкретным способам, описанным в примерах, или аналогичными им способами.

Квалифицированному специалисту будет понятным, что экспериментальные условия представленные на схемах, которые ниже иллюстрируют приемлемые условия для осуществления показанного преобразования, и, что необходимым или желательным может быть варьировать конкретными условиями, которые применяют для получения соединений формулы (I).

Кроме того, квалифицированному специалисту будет понятным, что необходимым или желательным может быть на любой стадии синтеза соединений по изобретению ввести защиту в одну или более чувствительных групп, для того, чтобы предупредить нежелательные побочные реакции. В частности, необходимым или желательным может быть введение защиты в аминокислотные или группы карбоновой кислоты. Защитные группы, используемые в получении соединений по изобретению могут применять по общепринятому способу. См., например, те, что описаны в "Protective Groups in Organic Synthesis" Theodora W Greene and Peter G M Wuts, третье издание, (John Wiley and Sons, 1999), в частности, глава 7 ("Protection for the Amino Group") и 5 ("Protection for the Carboxyl Group"), включенный в данный документ в виде ссылки, которое, кроме того, описывает способы удаления таких групп.

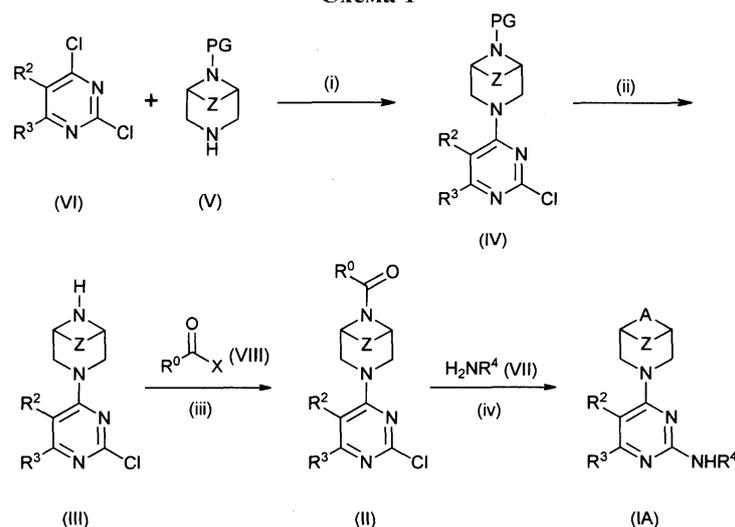
Все производные формулы I могут получать по методикам, описанным в общих способах, представленных ниже, или путем их общепринятых модификаций. Представленное изобретение также охватывает любой один или более из данных способов получения производных формулы (I), в дополнение к любым новым промежуточным соединениям, которые в них используются. Квалифицированному специалисту в данной области будет очевидно, что следующие реакции могут осуществляться при термическом нагревании или под действием микроволнового излучения.

Кроме того, следует понимать, что может быть необходимым или желательным проводить преобразование в другом порядке от описанных в схемах, или модифицировать один или несколько преобразований, для обеспечения желаемого соединения по изобретению.

Согласно первому способу, соединения формулы (IA) могут быть получены из соединений форму-

лы (VI) и (V), как проиллюстрировано на схеме 1.

Схема 1



В которой PG представляет собой трет-бутоксикарбонил; X представляет собой хлор, гидроксил, приемлемую группу, которая отщепляется или приемлемый ангидрид; Z = (CH₂)_n; A представляет собой -N(C=O)R⁰.

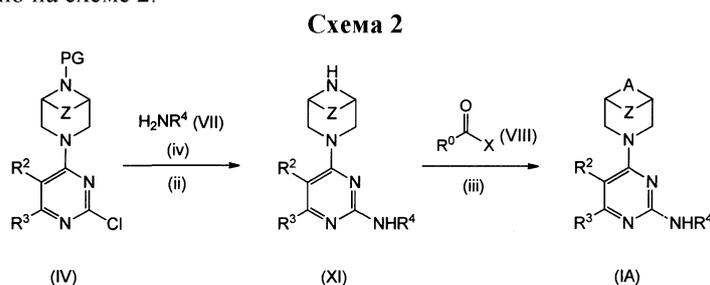
Соединения формул (VI), (V), (VIII) и (VII) являются коммерчески доступными или могут быть синтезированными квалифицированным специалистом в данной области соответственно литературе или получения описанных в данном документе. Соединения формулы (IA) могут быть разделенными на соответствующие энантиомеры с помощью хирального разделения рацемата, если необходимо. Когда R⁴ содержит защитную группу, такую как трет-бутоксикарбонил или тозил, могут применять приемлемые условия введения защиты, если необходимо. Предпочтительные условия включают 4 M HCl в диоксане или 5N NaOH в диоксане.

Соединения формулы (IA) могут получать из соединений формулы (II) согласно стадии (iv) способа, реакция нуклеофильного замещения с соединениями формулы (VII) или в условиях кросс-сочетания Бухвальда-Гартвига или опосредованная кислотой и высокими температурами. Типичные условия Бухвальда-Гартвига включают приемлемый палладиевый катализатор с приемлемым хелатирующим фосфиновым лигандом с неорганическим основанием в приемлемом органическом растворителе при повышенных температурах или термически, или под действием микроволнового излучения. Предпочтительные условия включают три(дибензилиденацетон)дипалладия(0) и 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил или ксантфос или RuPHOS палладия(II) фенетиламина хлорид с натрия трет-бутоксидом или калия фосфатом, или цезия карбонатом в трет-амиловом спирте или ДМСО при 120-140°C под действием микроволнового излучения. Типичные кислотные условия включают приемлемую неорганическую кислоту в приемлемом спиртовом растворителе при повышенных температурах, или термически, или под действием микроволнового излучения. Преимущественные условия включают концентрированную гидрохлоридную кислоту в изо-пропаноле при 140°C под действием микроволнового излучения.

Соединения формулы (II) могут получать из соединений формулы (III) в соответствии со стадией (iii) способа, реакция образования амидной связи с соединениями формулы (VIII), в которых X может представлять собой хлор, гидроксил, приемлемую группу, которая отщепляется или ангидрид. Когда соединения формулы (VIII) представляют собой хлорангидриды кислот, предпочтительные условия включают триэтиламин в ДХМ при комнатной температуре. Когда соединения формулы (VIII) представляют собой карбоновые кислоты, применяют активацию карбоновой кислоты, используя приемлемое неорганическое основание и приемлемый агент сообщения. Предпочтительные условия включают ДИПЭА или триэтиламин с NATU в ДХМ или ДМФ при комнатной температуре. Когда соединения формулы (VIII) представляют собой ангидриды, предпочтительные условия включают перемешивание в ДХМ при комнатной температуре. Когда соединения формулы (VII) содержат приемлемые группы, которые отщепляются, такие как параклорфенокси, предпочтительные условия включают ДИПЭА в диоксане при кипячении с обратным холодильником.

Соединения формулы (III) могут получать из соединений формулы (IV) в соответствии со стадией (ii) способа реакции снятия защиты, опосредованного или неорганической или органической кислотой в приемлемом органическом растворителе. Предпочтительные условия включают гидрохлоридную кислоту или ТГФ в диоксане или ДХМ. Соединения формулы (IV) могут получать из соединений формул (V) и (VI) в соответствии со стадией (i) способа, реакции ароматического нуклеофильного замещения в присутствии неорганического основания. Предпочтительные условия включают триэтиламин в метаноле при температуре от 0°C до комнатной.

Согласно второму способу, соединения формулы (IA) могут получать из соединений формулы (IV) как проиллюстрировано на схеме 2.



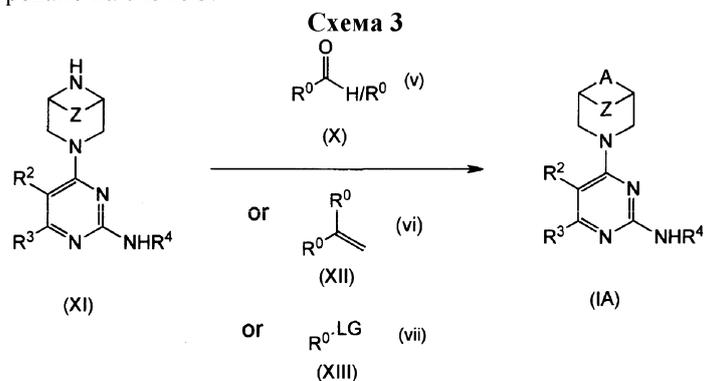
где PG представляет собой трет-бутоксикарбонил, X представляет собой хлор, гидроксил, приемлемую группу, которая отщепляется или приемлемый ангидрид; Z = (CH₂)_h; A представляет собой -N(C=O)R⁰.

Соединения формулы (IV) могут получать, как описано в схеме 1.

Соединения формул (VIII) и (VII) являются коммерчески доступными или могут быть синтезированными квалифицированным специалистом в данной области соответственно литературе или полученных, описанных в данном документе. Соединения формулы (IA) могут получать из соединений формулы (IV) по стадиям в обратном порядке, показанными в схеме 1. Соединения формулы (IA) могут получать из соединений формул (XI) и (VIII) согласно стадии способа (iii), реакция образования амидной связи, как описано в схеме 1.

Соединения формулы (XI) могут получать из соединений формулы (IV) согласно стадий способа (iv) и (ii), реакции нуклеофильного замещения с соединениями формулы (VII) или в условиях кросс-сочетания Бухвальда-Гартвига или опосредованной кислотой и при высоких температурах, с последующими реакциями снятия защиты, опосредованными или неорганической, или органической кислотой, как описано в схеме 1. Альтернативно, снятие защиты происходит *in situ* во время стадии (iv) способа.

Согласно третьему способу, соединения формулы (IA) могут получать из соединений формулы (XI), как проиллюстрировано на схеме 3.

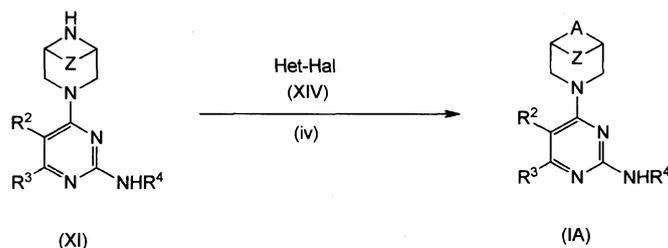


где A представляет собой NR⁰; Z = (CH₂)_h; LG представляет собой группу, которая отщепляется, такую как хлор, бром, йод, тозилат, мезилат.

Соединения формулы (XI) могут получать, как описано в схеме 1. Соединения формулы (X), (XII) и (XIII) являются коммерчески доступными или могут быть синтезированными квалифицированным специалистом в данной области согласно литературе или полученных, описанных в данном документе. Соединения формулы (IA) могут получать из соединений формулы (XI) согласно или стадии (v) способа, реакции восстановительного аминирования с альдегидами и кетонами формулы (X), или стадии (vi) способа, реакции присоединения Михаэля с конъюгированными алкенами формулы (XII), или стадии (vii) способа, реакции алкилирования с соединениями формулы (XIII). Предпочтительные условия для восстановительного аминирования включают натрия триацетоксиборгидрид или натрия цианоборгидрид в MeOH или, без неорганического основания и неорганической кислоты; такой как триэтиламин и уксусная кислота. Предпочтительно условия для присоединения Михаэля включают перемешивание соединения формулы (XI) с конъюгированными алкенами формулы (XII) в этаноле при 0-140°C или термически, или под действием микроволнового излучения. Предпочтительные условия для реакции алкилирования включают перемешивание соединения формулы (XI) с соединениями формулы (XIII), содержащими приемлемую группу, которая отщепляется, для алкилирования с неорганическим основанием, таким как натрия карбонат, с катализатором, таким как трет-бутиламмония йодид.

Согласно четвертому способу, соединения формулы (IA) могут получать из соединений формулы (XI), как проиллюстрировано на схеме 4.

Схема 4

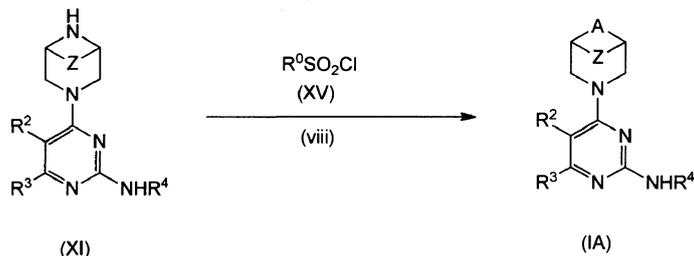


где A представляет собой NR^0 , $\text{Z} = (\text{CH}_2)_h$; где R^0 представляет собой гетероарил; Hal представляет собой фтор, хлор, бром, йод.

Соединения формулы (XI) могут получать, как описано в схеме 1. Соединения формулы (XIV) являются коммерчески доступными или могут быть синтезированными квалифицированным специалистом в данной области согласно литературе или получений, описанных в данном документе. Соединения формулы (IA) могут получать из соединений формулы (XI) согласно стадии (iv) способа, реакции нуклеофильного замещения с соединениями формулы (XIV) в условиях кросс-сочетания Бухвальда-Гартвига, как описано в схеме 1 или опосредованного основанием и при высоких температурах. Предпочтительные условия, опосредованные основанием и высокими температурами включают триэтиламин в изопропанол при 160°C под действием микроволнового излучения.

Согласно пятому способу, соединения формулы (IA) могут получать из соединений формулы (XI), как проиллюстрировано на схеме 5.

Схема 5

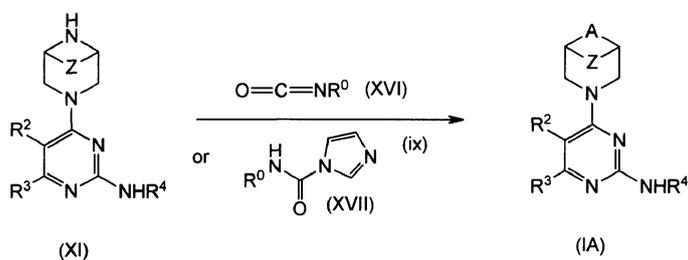


где A представляет собой NSO_2R^0 ; $\text{Z} = (\text{CH}_2)_h$.

Соединения формулы (XI) могут получать, как описано в схеме 1. Соединения формулы (XV) являются коммерчески доступными или могут быть синтезированными квалифицированным специалистом в данной области согласно литературе или получений, описанных в данном документе. Соединения формулы (IA) могут получать из соединений формулы (XI) согласно стадии (viii) способа, реакции образования сульфонамида с соединениями формулы (XV). Предпочтительные условия включают триэтиламин в ДХМ при комнатной температуре.

Согласно шестому способу, соединения формулы (IA) могут получать из соединений формулы (XI), как проиллюстрировано на схеме 6.

Схема 6



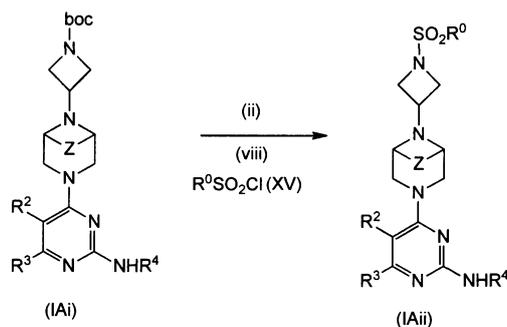
где A представляет собой $-\text{N}(\text{C}=\text{O})\text{NHR}^0-$; $\text{Z} = (\text{CH}_2)_h$.

Соединения формулы (XI) могут получать, как описано в схеме 1. Соединения формулы (XVI) и (XVII) являются коммерчески доступными или могут быть синтезированными квалифицированным специалистом в данной области согласно литературе или получений, описанных в данном документе.

Соединения формулы (IA) могут получать из соединений формулы (XI) согласно стадии (ix) способа, реакции образования мочевины с изоцианатами формулы (XVI), или имидазомочевини формулы (XVII). Предпочтительные условия включают триэтиламин в ДХМ при температурах от -50°C до комнатной температуры.

Согласно seventhому способу, соединения формулы (IA) могут, кроме того, взаимопреобразовываться в другие соединения формулы (IA), как проиллюстрировано ниже на схеме 7.

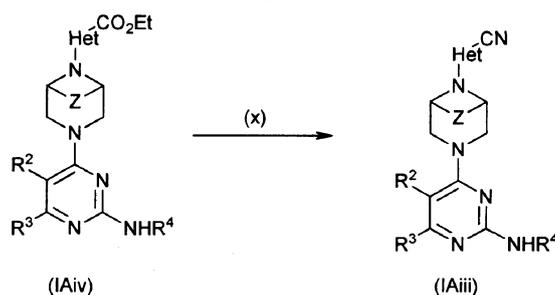
Схема 7



где $Z = (\text{CH}_2)_h$.

Соединения формулы (IAi) могут получать как и соединения формулы (IA), как описано в схемах 1-5. Соединения формулы (IAii) могут получать из соединений формулы (IAi) согласно стадиям (ii) и (viii) способа, стадии снятия защиты с последующей реакцией образования сульфонамида, как описано в схемах 1 и 5. Согласно восьмому способу, соединения формулы (IAiv) могут, кроме того, взаимопреобразовываться в другие соединения формулы (IAiii), как проиллюстрировано ниже на схеме 8.

Схема 8

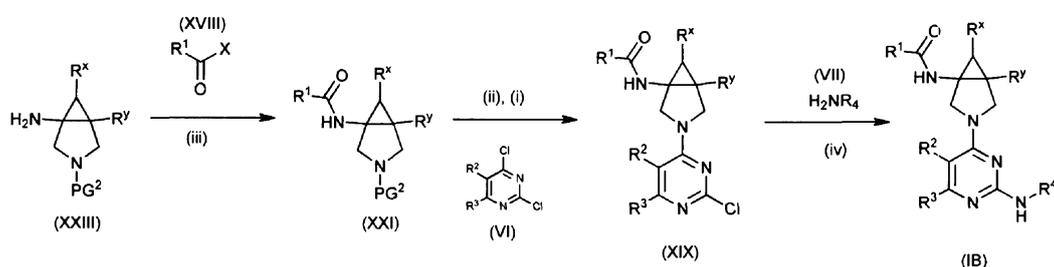


где $Z = (\text{CH}_2)_h$.

Соединения формулы (IAiv) могут получать как и соединения формулы (IA), как описано в схемах 1-5. Соединения формулы (IAiii) могут получать из соединений формулы (IAiv) согласно стадии (x) способа, реакции дегидратации с использованием первичного карбоксиамида. Предпочтительные условия включают 7 М аммиак в метаноле при повышенных температурах 90°C с последующей дегидратацией с ТФОА.

Согласно девятому способу, соединения формулы (IB) могут получать из соединений формулы (XXIII), как проиллюстрировано на схеме 9.

Схема 9



где R^x представляет собой Н или метил, R^y представляет собой Н или CH_2OH , PG^1 представляет собой трет-бутоксикарбонил; PG^2 представляет собой бензил; X представляет собой хлор, гидроксил, приемлемую группу, которая отщепляется, или приемлемый ангидрид.

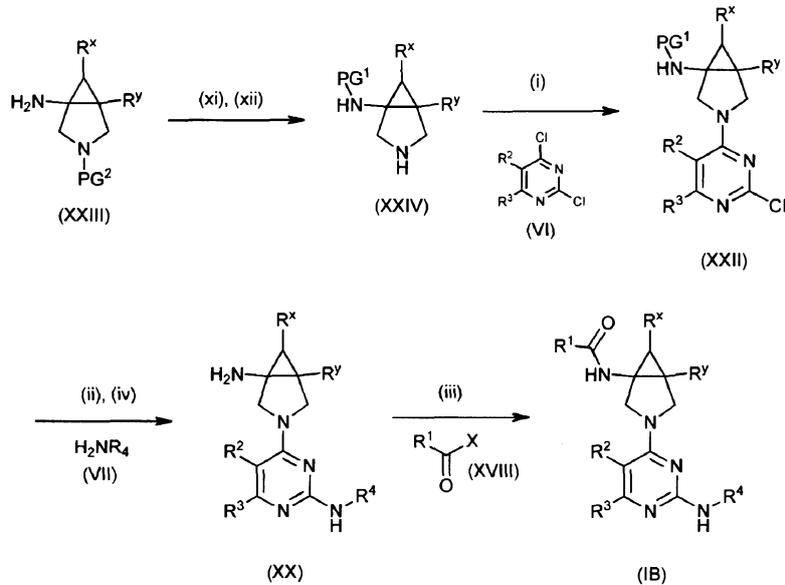
Соединения формулы (XXIII), (VI), (XVIII) и (VII) являются коммерчески доступными или могут быть синтезированными квалифицированным специалистом в данной области согласно литературе или получений, описанных в данном документе. Соединения формулы (IB) могут быть разделены на соответствующие энантиомеры путем хирального разделения рацемата, если необходимо. Соединения формулы (IB) могут получать из соединений формулы (XIX) и (VII) согласно стадии (iv) способа, реакции нуклеофильного замещения с соединениями формулы (VII) в условиях кросс-сочетания Бухвальда-Гартвига или опосредованного кислотой и при высоких температурах, как описано в схеме 1.

Соединения формулы (IB) могут, кроме того, получать из соединений формулы (XX) и (XVIII) согласно стадии (iii) способа, реакции ацилирования, как описано в схеме 1. Соединения формулы (XIX) могут получать из соединений формулы (XXI) и (VI) согласно стадий способа (ii) и (i), реакции снятия защиты с последующей реакцией ароматического нуклеофильного замещения, как описано в схеме 1, и как проиллюстрировано на схеме 10. Соединения формулы (XIX) могут получать из соединений формулы

лы (XXIII) и (XVIII) согласно стадии (iii) способа, реакции образования амидной связи, как описано в схеме 1.

Согласно десятому способу, соединения формулы (IB) могут получать из соединений формулы (XXIII), как проиллюстрировано на схеме 10.

Схема 10



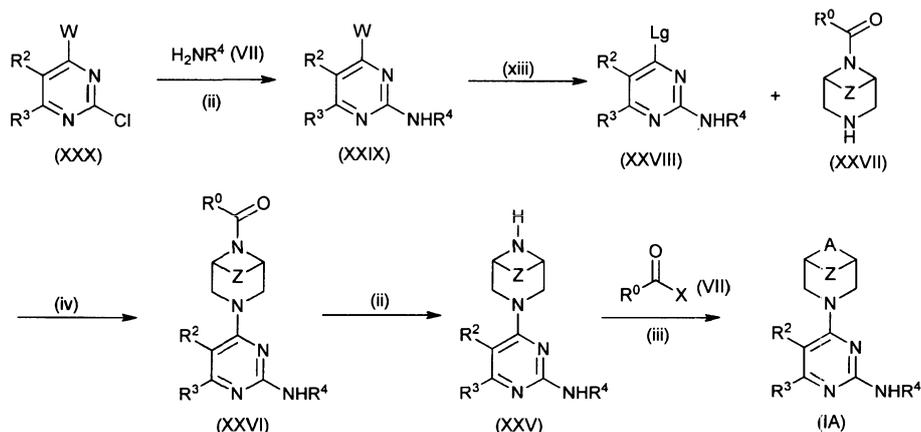
где R^x представляет собой H или метил, R^y представляет собой H или CH_2OH , PG^1 представляет собой трет-бутоксикарбонил; PG^2 представляет собой бензил; X представляет собой хлор, гидроксил, приемлемую группу, которая отщепляется, или приемлемый ангидрид. Соединения формулы (XX) могут получать из соединений формулы (XXII) и (VII) согласно стадий способа (ii) и (iv), реакции снятия защиты и реакции нуклеофильного замещения с соединениями формулы (VII) в условиях кросс-сочетания Бухвальда-Гартвига или опосредованного кислотой и при высоких температурах, как описано в схеме 1. Снятие защиты, кроме того, может происходить во время способа стадии (iv) реакции.

Соединения формулы (XXII) могут получать из соединений формулы (XXIV) и (VI) согласно стадии (i) способа, реакции ароматического нуклеофильного замещения, как описано в схеме 1.

Соединения формулы (XXIV) могут получать из соединений формулы (XXIII) согласно стадий (xi) и (xii) реакции, приемлемых стадий снятия защиты и введения защиты, если необходимо. Предпочтительные условия введения защиты включают ди-трет-бутилдикарбонат с триэтиламиноном при комнатной температуре с последующим снятием защиты ортогональной защитной группы при гидрогенизировании над металлическим катализатором. Предпочтительные условия включают гидрогенизирование при 50 фунт/кв. дюйм при комнатной температуре над гидроксидом палладия.

Согласно одиннадцатому способу, соединения формулы (IA) могут получать из соединений формул (XXX) и (VIII), как проиллюстрировано на схеме 11.

Схема 11



где PG представляет собой трет-бутоксикарбонил; LG представляет собой группу, которая отщепляется, такую как хлор, бром, йод, тозилат, мезилат; W представляет собой гидроксил или простой тиоловый эфир; X представляет собой хлор, гидроксил, приемлемую группу, которая отщепляется, или приемлемый ангидрид; Z = $(CH_2)_h$; A представляет собой $-N(C=O)R^0$.

Соединения формулы (XXX), (XXVII), и (VII) являются коммерчески доступными или могут быть синтезированными квалифицированным специалистом в данной области согласно литературе или получений, описанных в данном документе. Соединения формулы (IA) могут получать из соединений формулы (XXV) и (VII) согласно способу (iii), реакции образования амидной связи, как описано в схеме 1.

Соединения формулы (XXV) могут получать из соединений формулы (XXVIII) и (XXVII) согласно способу (iv), реакции нуклеофильного замещения, как описано в схеме 1.

Соединения формулы (XXVIII) могут получать из соединений формулы (XXIX) согласно способу (xiii), галогенирования, опосредованного фосфорилгалогенидами. Типичные условия включают реакции фосфорилгалогенида с или без дополнительного растворителя, при комнатной температуре или нагревании. Предпочтительные условия преобразования спирта в галогенид включают фосфорилхлорид и нагревание до кипения с обратным холодильником.

Соединения формулы (XXIX) могут получать из соединений формулы (XXX) и (VII) согласно способу (ii), реакции нуклеофильного замещения, как описано в схеме 1.

При осуществлении синтеза соединений по данному изобретению, квалифицированный специалист в данной области признает необходимость отбора образца и анализа реакционной смеси до обработки для контроля прохождения реакции и принятия решения, должна ли быть продолжена реакция, или же она готова к следующим действиям, для получения желаемого продукта. Обычные методы анализа реакционных смесей включают тонкослойную хроматографию (ТСХ), жидкостную хроматографию/масс-спектрографию (ЖХ-МС) и ядерный магнитный резонанс (ЯМР).

Квалифицированный специалист в данной области также будет понимать, что соединения по данному изобретению могут быть получены в виде смесей диастереомеров или геометрических изомеров (например, цис- и транс- замещение на циклоалкановом кольце). Данные изомеры могут быть разделены с помощью стандартных хроматографических методов, таких как хроматография на силикагеле с нормальной фазой, препаративная высокоэффективная жидкостная хроматография с обращенной фазой или сверхкритическая жидкостная хроматография. Квалифицированный специалист в данной области будет понимать, что некоторые соединения по изобретению являются хиральными и, таким образом, могут быть получены в виде рацемических или скалемических смесей энантиомеров. Несколько способов доступны и хорошо известны квалифицированному специалисту в данной области для разделения энантиомеров. Предпочтительным способом для общепринятого разделения энантиомеров является сверхкритическая жидкостная хроматография с использованием хиральной стационарной фазы.

Экспериментальная часть

За исключением случаев, когда указано иное, реакции проводили в атмосфере азота. Хроматографию на силикагеле проводили с использованием силикагеля 250-400 меш с использованием сжатого азота (~10-15 фунтов на квадратный дюйм), чтобы пропускать растворитель через колонку ("флэш-хроматография"). Там, где указано, растворы и реакционные смеси концентрировали на роторном испарителе под вакуумом.

¹H и ¹⁹F спектры ядерно-магнитного резонанса (ЯМР) во всех случаях соответствовали предложенным структурам. Характерные химические сдвиги (δ) представлены в частях на миллион в слабом поле по отношению к тетраметилсилану (для ¹H-ЯМР) и в сильном поле по отношению к трихлорформтану (для ¹⁹F ЯМР), используя общепринятые сокращения для обозначения основных сигналов: например с, синглет; д, дублет; т, триплет; кв, квартет; м, мультиплет; ш, широкий. Следующие сокращения использовали для общепринятых растворителей: CDCl₃, дейтерохлороформ; d₆-DMCO, дейтеродиметилсульфоксид; и CD₃OD, дейтерометанол. Где соответственно, таутомеры могут быть зарегистрированы в пределах ЯМР данных; и некоторые способные к обмену протоны могут быть невидимыми. Масс-спектры, МС (m/z), регистрировали, используя электроспрей ионизацию (ESI) или химическую ионизацию при атмосферном давлении (APCI). Где соответствующие и, если не указано иное, приведенные данные m/z касаются изотопов ¹⁹F, ³⁵Cl, ⁷⁹Br и ¹²⁷I.

Номенклатура в данном патенте записывается, как описано в IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) и с использованием программного обеспечения ACD/Name Version 12 (Toronto, Canada) для создания названий.

В не ограничивающих примерах и получениях, приведенных далее в описании, и указанных выше схемах, могут упоминаться следующие сокращения, определения и аналитические процедуры:

- CDI представляет собой карбонил динимидазол;
- DBU представляет собой диазабицикло[5,4,0]ундек-7-ен;
- DCC представляет собой N,N'-дициклогексилкарбодимид;
- ДХМ представляет собой дихлорметан, метиленхлорид;
- DEAD представляет собой диэтилазодикарбоксилат;
- ДИПЭА/ДИЭА представляет собой N-этилдиизопропиламин, N,N-диизопропилэтиламин;
- DMA представляет собой диметилацетамид;
- DMAP представляет собой диметиламинопиридин;
- DPPP представляет собой 1,3-бис-(дифенилфосфино)пропан;

EDCI-HCl представляет собой 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодимид гидрохлорид;
 э.и. представляет собой энантиомерный избыток;
 HATU представляет собой 1-[бис(диметиламино)метиле]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния 3-оксид гексафторфосфат;
 HOBT представляет собой гидроксibenзотриазол;
 ЖХ-МС представляет собой жидкостную хроматографию масс-спектрометрию (R_t = время удержания);
 $Pd_2(dba)_3$ представляет собой тридобензилиденацетондипалладий;
 $Pd(dppf)Cl_2$ представляет собой 1,1-бис-(дифенилфосфино)фероцен-палладия(II) дихлорид;
 $RuPHOS$ представляет собой 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил;
 TBDMS представляет собой трет-бутилдиметилсилил;
 ТСХ представляет собой тонкослойную хроматографию;
 Ксантфос/Xphos представляет собой 4,5-бис-(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен.
 Условия ГХ-МС.

Колонка: 12 м×0,2 мм, HP-1 Метилсилоксан, 0,33 мкм пленка, 1,0 мл/мин поток через колонку.

Способ: 7,6 мин: изначальный температурный режим термостата 105°C; 0,1 мин удержания; 30°C/мин с диапазоном до 300°C конечной точкой при 7,6 мин, или 7,6 мин: изначальный температурный режим термостата 60°C; 0,1 мин удержания; 40°C/мин с диапазоном до 320°C конечной точкой при 7,6 мин или 5,1 мин: изначальный температурный режим термостата 40°C; 0,1 мин удержания; 30°C/мин с диапазоном до 150°C конечной точкой при 5,1 мин.

ГХ входящие параметры: фронтальный вход, расщепления 30:1, He, давление 8 фунт/кв.дюйм, 250°C инжектор, 33,9 мл/мин общий поток.

MSD настройка: 230°C источник температуры, 150°C Quad Temp, 280°C Aux2 Temp.

Объем впрыскивания: 1,0 мкл.

Система компонентов: Agilent 5890 печь ГХ с Agilent 5973 масс-селективным детектором.

Условия ЖХ-МС.

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

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

Подвижная фаза: А: 0,1% муравьиная кислота в воде (об./об.); подвижная фаза В: 0,1% муравьиная кислота в ацетонитриле (об./об.).

Подвижная фаза А: 0,1% аммиак в воде (об./об.); подвижная фаза В: 0,1% аммиак в ацетонитриле (об./об.).

Профили градиентов:

1,5 мин течения: первоначальные условия: А-95%:В-5%; удержание при первоначальном 0,0-0,1 мин; линейный 3 диапазон до А-5%:В-95% более 0,1-1,0 мин; удержание при А-5%:В-95% 1,0-1,1 мин; возврат к первоначальным условиям 1,1-1,5 мин. 1H и ^{19}F спектры ядерно-магнитного резонанса (ЯМР) во всех случаях соответствовали предложенным структурам. Характерные химические сдвиги (δ) предоставленные в частях на миллион в слабом поле по отношению к тетраметилсилану (для 1H -ЯМР) и в сильном поле по отношению к трихлорфторметану (для ^{19}F ЯМР), используя общепринятые сокращения для обозначения основных сигналов: например с, синглет; д, дублет; т, триплет; кв, квартет; м, мультиплет; ш, широкий. Следующие сокращения использовали для общепринятых растворителей: $CDCl_3$, дейтерохлороформ; d_6 -DMCO, дейтеродиметилсульфоксид; и CD_3OD , дейтерометанол. Где соответственно, таутомеры могут быть зарегистрированы в пределах ЯМР данных; и некоторые способные к обмену протоны могут быть невидимыми.

Масс-спектры, МС (m/z), регистрировали, используя электроспрей ионизацию (ESI) или химическую ионизацию при атмосферном давлении (APCI). Где соответствующие и, если не указано иное, приведенные данные m/z касаются изотопов ^{19}F , ^{35}Cl , ^{79}Br и ^{127}I . Когда используют препаративную ТСХ или хроматографию на силикагеле, квалифицированный специалист в данной области может выбрать любую комбинацию растворителей, для чистки необходимого соединения.

Способы очистки (PM).

Соединения примеров чистили соответственно с одним из способов очистки (PM), приведенных ниже, если иное не предусмотрено.

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

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

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

Способ очистки D: препаративная ВЭЖХ с использованием [Phenomenex Gemini C18 250×21,2

мм×8 мкм, от 25% MeCN в воде (аммиак pH=10) до 45% MeCN в воде (аммиак pH=10)] с последующей хиральной хроматографией с использованием AS 250×25 мм в.д. 20 мкм колонка, с сверхкритическим CO₂; EtOH или IPA (0,05% водный аммиак) 70:30 при 50-80 мл/мин.

Способ очистки E: препаративная ВЭЖХ с использованием [Phenomenex Gemini C18 250×21,2 мм×8 мкм, от 25% MeCN в воде (0,225% аммиака) до 45% MeCN в воде (0,225% аммиака) с последующей хиральной хроматографией с использованием AD 250 мм×30 мм×20 мкм колонка с подвижной фазой A: сверхкритическим CO₂, и подвижная фаза B MeOH с 0,1% аммиака A:B 50:50 при 180 мл/мин.

Способ очистки F: Силикагелевая колоночная хроматография с элюированием 100% ДХМ до 12% MeOH с 1% NH₄OH.

Способ очистки G: Силикагелевая колоночная хроматография с элюированием 97:2:1 ДХМ:MeOH:NH₃ с последующей препаративной ВЭЖХ.

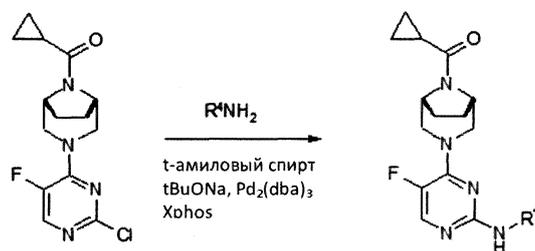
Способ очистки H: препаративная ВЭЖХ с использованием колонки: Waters XBridge C18 19 мм×100 мм, 5мкм; подвижная фаза A: 0,03% аммония гидроксида в воде (об./об.); подвижная фаза B: 0,03% аммония в ацетонитриле (об./об.); от 5-20% B до 40-100% B при скорости потока 25 мл/мин.

Способ очистки I: препаративная ВЭЖХ с использованием колонки: Waters Sunfire C18 19 мм×100 мм, 5мкм; подвижная фаза A: 0,05% ТФО в воде (об./об.); подвижная фаза B: 0,05% ТФО в ацетонитриле (об./об.); от 20% B до 40% B при 6,75 мин, затем до 100% B при 7 мин при скорости потока 30 мл/мин.

Удельное вращение.

Удельные вращения на основе уравнения $[\alpha] = (100 \cdot \alpha) / (l \cdot c)$ и представлении в виде безразмерных чисел, где концентрация c представлена в г/100 мл и длина кюветы l представлена в дециметрах. Единицы удельного вращения, (град.·мл)/(г·дм), неявно имеются в виду и не являются включенными с указанной величиной.

Библиотечный протокол 1.



0,2 М раствор ((1R,5S)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-3,8-дизабицикло[3.2.1]октан-8-ил)(циклопропил)метанон (получение 27, 500 мкл, 100 мкмоль) в трет-амиловом спирте добавляли к аминам формулы (R⁴NH₂) (150 мкмоль) с последующим добавлением натрия трет-бутоксид (200 мкмоль), Pd₂(dba)₃ (2 мкмоль) и XPhos (2 мкмоль) в атмосфере азота. Реакционные смеси нагревали до 140°C под действием микроволнового излучения в течение 40 мин. Реакционные смеси охлаждали, концентрировали в вакууме и чистили с использованием препаративной ВЭЖХ.

Препаративная ВЭЖХ.

Способ очистки 1 (PM1): Phenomenex Gemini C18, 250×21,2 мм×8 мкм; Ацетонитрил-аммония гидроксид; скорость потока 30 мл/мин; Градиент времени 8 мин.

Способ очистки 2 (PM2): DIKMA Diamonsil C18 200 мм×20 мм×5 мкм; MeCN-вода (0,225% муравьиной кислоты); скорость потока 35 мл/мин; градиент времени 9 мин.

ЖХ-МС способ:

Колонка: XBridge C18 2,1 мм×50 мм×5 мкм.

Подвижная фаза A: 0,05% аммония гидроксида в воде.

Подвижная фаза B: 100% MeCN.

Градиент: от 5% B до 100% B на 3,40 мин, затем назад до 5% B на 4,21 мин.

Скорость потока: 0,8 мл/мин.

Соединения примеров, приведенных в таблице ниже, получали из ((1R,5S)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-3,8-дизабицикло[3.2.1]октан-8-ил)(циклопропил)метанона (получение 27) и соответствующего амина согласно библиотечному протоколу 1.

Пр.	Название	МС/Данные/ВЭЖХ органический градиент
1	циклопропил((1R,5S)-3-[5-фтор-2-(пиридазин-4-иламино)пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанон	Пиридазин-4-амин Rt = 2,31 минут МС m/z 370 [M+H] ⁺ 17-47% органический в РМ 1.
2	3-((4-((1R,5S)-8-(циклопропилкарбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил)-5-фторпиримидин-2-ил)амино)-N-пропил-1H-пиразол-5-карбоксамид	пропиламид 5-амино-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты (Получение 83). Rt = 2,45 минут МС m/z 443 [M+H] ⁺ 11-41% органический в РМ 2.
3	6-((4-((1R,5S)-8-(циклопропилкарбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил)-5-фторпиримидин-2-ил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-2-карбоксамид	амид 7-амино-имидазо[1,2-а]пиридин-2-карбоновой кислоты (Получение 86). Rt = 2,22 минут МС m/z 451 [M+H] ⁺ 10-40% органический в РМ 2.
4	5-((4-((1R,5S)-8-(циклопропилкарбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил)-5-фторпиримидин-2-ил)амино)пиридин-2-сульфонамид	2-(метилсульфонил)-пиридин-4-амин Rt = 2,35 минут МС m/z 448 [M+H] ⁺ 13-53% органический в РМ 1.

Пример 5.

(1R,5S)-N-этил-3-[2-(1H-пиразол-4-иламино)пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид.

В раствор (1R,5S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-N-этил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид (получение 29, 184 мг, 0,624 ммоль) и трет-бутил 4-амино-1H-пиразол-1-карбоксилата (РСТ публикация № WO 2012022681, 126 мг, 0,686 ммоль) в DMA (8 мл) добавляли Cs₂CO₃ (405,6 мг, 1,248 ммоль), Pd(OAc)₂ (28 мг, 0,124 ммоль) и ксантифос (72 мг, 0,124 ммоль). Реакционную смесь продували азотом в течение 3 мин перед нагреванием до 120°C под действием микроволнового излучения в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и чистили используя силикагелевую колоночную хроматографию с элюированием 10% MeOH в ДХМ с последующей препаративной ВЭЖХ (способ очистки В), получая названное соединение (81 мг, 38%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.ч. 1,02 (т, 3H), 1,58 (д, 2H), 1,77 (д, 2H), 2,96-3,11 (м, 4H) 3,79-4,09 (м, 2H), 4,34 (ш с, 2H), 6,07 (д, 1H), 6,67 (т, 1H), 7,49-7,94 (м, 3H), 8,82 (ш с, 1H), 12,35 (ш с, 1H).

МС m/z 343 [M+H]⁺.

Пример 6.

5-((4-((1R,5S)-8-(Циклопропилкарбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-N,3-диметилпиридин-2-карбоксамид.

В раствор 5-((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-N,3-диметилпиколинамида гидрохлорида (получение 1, 77 мг, 0,220 ммоль) и триэтиламина (133 мг, 1,32 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли циклопропанкарбонилхлорид (27 мг, 0,26 ммоль) по каплям. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч перед концентрированием в вакууме. Остаток чистили с использованием препаративной ВЭЖХ, получая названное соединение (48 мг, 52%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.ч. 0,60-0,85 (м, 4H), 1,53-2,07 (м, 5H), 2,56 (с, 3H), 2,75 (д, 3H), 2,95-3,04 (м, 1H), 3,04-3,15 (м, 1H), 3,96-4,26 (м, 2H), 4,55-4,67 (м, 1H), 4,73-4,85 (м, 1H), 6,28-6,37 (м, 1H), 7,99-8,11 (м, 2H), 8,39-8,47 (м, 1H), 8,74-8,81 (м, 1H), 9,52 (с, 1H).

МС m/z 444 [M+Na]⁺.

Примеры 7 и 8.

[(1S)-2,2-Дифторциклопропил][(1R,5S)-3-(2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанон и [(1R)-2,2-дифторциклопропил][(1R,5S)-3-(2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанон.

В раствор (S)-2,2-дифторциклопропан-1-карбоновой кислоты (получение 68, 318 мг, 2,61 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин гидрохлорид (получение 19, 700 мг, 2,17 ммоль), NATU (1,02 г, 2,61 ммоль) и ДИПЭА (0,76 мл, 4,34 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и насыщенным водным раствором аммония хлорид. Органический слой отделяли, промывали дополнительным раствором аммония хлорида и концентрировали в вакууме. Остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии с элюированием 0-12% MeOH и 1% NH₄OH в ДХМ. Остаток растворяли в ДХМ и дополнительно промывали насыщенным водным раствором аммония хлорид три раза. Органический слой собирали, концентрировали в вакууме и сушили, получая названное соединение (500 мг, 60%).

Названное соединение и его энантиомер, кроме того, могут получать согласно одному и тому же способу с использованием рацемической 2,2-дифторциклопропан-1-карбоновой кислоты с дополнительным хиральным разделением энантиомеров после очистки с использованием способа, приведенного ни-

же, получая:

Пик 1: пример 7:

[(1S)-2,2-дифторциклопропил][(1R,5S)-3-{2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил]метанон;

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ м.ч. 1,58-2,06 (м, 6H), 2,82-3,27 (м, 3H), 3,80 (с, 3H), 4,14 (ш с, 2H), 4,55-4,74 (м, 2H), 6,07-6,19 (м, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,74 (ш с, 1H), 7,93 (д, 1H), 8,90 (ш с, 1H).

МС m/z 390 [M+H]⁺; [α]_D²⁰ 50,1 (с 1,27, EtOH).

Пик 2: пример 8:

[(1R)-2,2-дифторциклопропил][(1R,5S)-3-{2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил]метанон;

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ м.ч. 1,58-2,06 (м, 6H), 2,82-3,27 (м, 3H), 3,80 (с, 3H), 4,14 (ш с, 2H), 4,55-4,74 (м, 2H), 6,07-6,19 (м, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,74 (ш с, 1H), 7,93 (д, 1H), 8,90 (ш с, 1H).

МС m/z 390 [M+H]⁺; [α]_D²⁰ -51 (с 0,66, EtOH).

Пример 7, кроме того, могут получать согласно следующему способу.

В раствор (S)-2,2-дифторциклопропан-1-карбоновой кислоты (получение 68, 18,1 г, 35,33 ммоль), 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин гидрохлорида (получение 19, 11 г, 40 ммоль) и ДИПЭА (41,7 мл, 246 ммоль) в ДМФ (60 мл) добавляли ТЗР (102 мл, 176 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора NaHCO₃ до pH 6 и концентрировали в вакууме.

Остаток растворяли в ДХМ и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, затем водой. Органический слой собирали, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии с элюированием 0-15% MeOH в ДХМ с 1% аммиака, с последующим хиральным получением с использованием Chiral Tech OD-H 250 мм×21,2 мм, 5 мкм, с использованием подвижной фазы А 75% CO₂ и подвижной фазы В 25% MeOH со скоростью потока 80 мл/мин.

Пример 9.

4-((4-[8-(Циклопропилкарбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]-5-фторпиримидин-2-ил}амино)-N-этилбензамид.

В раствор 4-((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-фторпиримидин-2-ил)амино)-N-этилбензамида гидрохлорида (получение 24, 50 мг, 0,14 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли триэтиламин (0,1 мл, 0,7 ммоль), НАТУ (50 мг, 0,135 ммоль) и циклопропанкарбоновую кислоту (15 мг, 0,17 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч перед очисткой непосредственно используя силикагелевую колоночную хроматографию с элюированием 0-10% MeOH в ДХМ, получая названное соединение.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 0,78 (ш с, 2H), 1,00 (д, 2H), 1,21 (т, 3H), 1,61-1,75 (м, 1H), 1,79 (д, 1H), 1,83-1,97 (м, 2H), 2,05 (д, 2H), 3,25 (дд, 2H), 3,36-3,53 (м, 2H), 4,16 (д, 1H), 4,28 (д, 1H), 4,52 (д, 1H), 4,74 (ш с, 1H), 6,28 (т, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,53 (д, 2H), 7,70 (д, 2H), 7,85 (д, 1H).

МС m/z 439 [M+H]⁺.

Пример 10.

3-Хлор-5-((4-[(1R,5S)-8-{[(1S)-2,2-дифторциклопропил]карбонил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]пиримидин-2-ил}амино)-N-метилпиримидин-2-карбоксамид.

Названное соединение получали согласно способу, описанному для примера 9 с использованием 5-((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-3-хлор-N-метилпиколинамида гидрохлорида (получение 5) и (S)-2,2-дифторциклопропан-1-карбоновой кислоты (получение 68). Остаток чистили, используя препаративную ВЭЖХ с последующей хиральной хроматографией, как описано ниже:

препаративная ВЭЖХ: DIKMA Diamonsil (2) C18 200×20 мм×5 мкм; подвижная фаза: от 10% MeCN в воде (0,225% муравьиной кислоты) до 60% MeCN в воде (0,225% муравьиной кислоты); препаративная хиральная хроматография: Chiralpak AD 250×30 мм в.д. 10 мкм; подвижная фаза: сверхкритическая CO₂:MeOH (0,1% водный раствор аммиака) 55:45; скорость потока: 50 мл/мин.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ м.ч. 1,61-2,03 (м, 6H), 2,75 (д, 3H), 2,92-3,10 (м, 2H), 3,18-3,26 (м, 1H), 4,15 (ш с, 2H), 4,58-4,76 (м, 2H), 6,40 (дд, 1H), 8,05-8,14 (м, 1H), 8,44 (д, 2H), 8,81 (дд, 1H), 9,77 (д, 1H).

МС m/z 478 [M+H]⁺.

Примеры 11 и 12.

[(1S)-2,2-Дифторциклопропил]{(1R,5S)-3-[2-({6-[(2R)-1-гидроксипропан-2-ил]пиримидин-3-ил}амино)пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил}метанон и (([(1S)-2,2-дифторциклопропил]{(1R,5S)-3-[2-({6-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]пиримидин-3-ил}амино)пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил}метанон.

Названные соединения получали согласно способу, описанному для примера 9 с использованием

рацемического 2-(5-((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)пиримидин-2-ил)пропан-1-ола гидрохлорида (получение 2) и (S)-2,2-дифторциклопропан-1-карбоновой кислоты (получение 68). Остаток чистили с использованием препаративной ВЭЖХ с последующим энантиомерным разделением с использованием хиральной хроматографии, как описано ниже:

препаративная ВЭЖХ: Kromasil Eternity XT C18 250×21,2×10 мкм; подвижная фаза: от 16% MeCN в воде (аммиак pH 10) до 36% MeCN в воде (аммиак pH 10); скорость потока: 30 мл/мин; препаративная хиральная хроматография: Chiralpak AD 250×30 мм в.д. 10 мкм; подвижная фаза: сверхкритическая CO₂:MeOH (водный раствор аммиака) 55:45; скорость потока: 70 мл/мин.

Первое соединение элюирования было произвольно назначено как пример 11:

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.ч. 1,19 (д, 3H), 1,61-2,07 (м, 6H), 2,83-3,06 (м, 3H), 3,24 (ш с, 2H), 3,43-3,53 (м, 1H), 3,62 (м, 1H), 4,18 (ш с, 2H), 4,50-4,81 (м, 3H), 6,27 (м, 1H), 7,15 (д, 1H), 7,93-8,11 (м, 2H), 8,74 (ш с, 1H), 9,19 (с, 1H).

МС m/z 445 [M+H]⁺.

Второе соединение элюирования было произвольно назначено как пример 12:

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.ч. 1,18 (д, 3H), 1,60-2,07 (м, 7H), 2,83-3,04 (м, 3H), 3,25 (дд, 1H), 3,44-3,52 (м, 1H), 3,57-3,66 (м, 1H), 4,13 (ш с, 2H), 4,52-4,79 (м, 3H), 6,27 (дд, 1H), 7,15 (д, 1H), 7,93-8,09 (м, 2H), 8,74 (д, 1H), 9,19 (с, 1H).

МС m/z 445 [M+H]⁺.

Следующие примеры получали согласно способу, описанному для примера 9 с использованием соответствующей кислоты и амина, как было описано. Детали очистки являются такими, как описано или на которые ссылаются ниже:

Пример No.	Структура/название	Исходные вещества	Данные
13	4-((4-((1R,5S)-8-цианоацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-N-этилбензамид	Цианоуксусная кислота и 4-((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-N-этилбензамида гидрохлорид (Получение 4).	Rt = 1,76 минут МС m/z 420 [M+H] ⁺ Способ очистки Н.
14	5-((4-((1R,5S)-8-(циклопропилкарбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-N-этил-3-метилпиримидин-2-карбоксамид	Циклопропанкарбоновая кислота и 5-((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-N-этил-3-метилпиколинамида гидрохлорид (Получение 3).	¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d ₄): δ м.ч. 0,87-0,97 (м, 4H), 1,26 (т, 3H), 1,77-2,15 (м, 5H), 2,65 (с, 3H), 3,40 (м, 2H), 3,45 (м, 2H), 4,07 (м, 1H), 4,56 (м, 1H), 4,85 (м, 2H), 6,69 (д, 1H), 7,87 (ш с, 1H), 7,90 (д, 1H), 8,69 (ш с, 1H). МС m/z 436 [M+H] ⁺ PM A.
15	5-((4-((1R,5S)-8-(циклопропилкарбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-3-метилпиримидин-2-карбоксамид	Циклопропанкарбоновая кислота и 5-((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-3-метилпиколинамида гидрохлорид (Получение 18).	¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d ₄): δ м.ч. 0,86-0,98 (м, 4H), 1,78-2,13 (м, 5H), 2,62 (с, 3H), 3,11-3,35 (м, 3H), 4,41-4,49 (ш с, 1H), 4,75-4,81 (м, 2H), 6,29-6,30 (м, 1H), 8,00-8,01 (м, 2H), 8,75-8,76 (м, 1H). МС m/z 408 [M+H] ⁺ PM B.
16	циклопропил((1R,5S)-3-(2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метанол	Циклопропанкарбоновая кислота и 2-(4-((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)этан-1-ола гидрохлорид (Получение 20).	¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d ₄): δ м.ч. 0,89-0,97 (м, 5H), 1,77-2,10 (м, 6H), 3,07-3,18 (м, 2H), 3,87 (т, 2H), 4,19 (т, 2H), 4,72-4,77 (м, 2H), 6,12 (д, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,86-7,89 (м, 2H). МС m/z 384 [M+H] ⁺ PM C.

17	1,2-оксазол-5-ил((1R,5S)-3-[2-(1H-пиразол-4-иламино)пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанон	4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-N-(1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин гидрохлорид (Получение 22) и изоксазол-5-карбоновая кислота.	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ м.ч. 1,56-2,39 (м, 4H), 2,96-3,22 (м, 2H), 4,01-4,37 (м, 2H), 4,61-4,96 (м, 2H), 6,04-6,20 (м, 1H), 7,10 (д, 1H), 7,42-7,84 (м, 2H), 7,87-8,04 (м, 1H), 8,77-8,82 (м, 1H), 8,83-8,94 (м, 1H), 12,19-12,48 (м, 1H), МС m/z 367 [M+H] ⁺ PM B.
18	[(1R,5S)-3-(2-[[5-хлор-6-(2-гидроксиэтил)пиридин-3-ил]амино]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил][(1S)-2,2-дифторциклопропил]метанон	2-(5-((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-3-хлорпиридин-2-ил)этан-1-ола гидрохлорид (Получение 6) и (S)-2,2-дифторциклопропан-1-карбоновая кислота (Получение 68).	¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d ₄): δ м.ч. 1,75-2,07 (м, 6H), 3,00-3,07 (м, 1H), 3,11 (с, 2H), 3,81-3,95 (м, 2H), 4,09-4,41 (м, 2H), 4,58-4,83 (м, 4H), 6,23-6,34 (м, 1H), 7,92-8,06 (м, 1H), 8,24-8,35 (м, 1H), 8,61-8,72 (м, 1H). МС m/z 465 [M+H] ⁺ PM D.
19	[(1S)-2,2-дифторциклопропил][(1R,5S)-3-(2-[[5-фтор-6-(2-гидроксиэтил)пиридин-3-ил]амино]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил]метанон	2-(5-((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-3-фторпиридин-2-ил)этан-1-ола гидрохлорид (Получение 7) и (S)-2,2-дифторциклопропан-1-карбоновая кислота (Получение 68).	¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d ₄): δ м.ч. 1,58-2,07 (м, 1H), 2,81-2,89 (м, 1H), 2,90-3,26 (м, 2H), 3,62-3,73 (м, 1H), 3,98-4,32 (м, 1H), 4,53-4,78 (м, 2H), 6,25-6,37 (м, 1H), 8,00-8,15 (м, 2H), 8,54-8,67 (м, 1H), 9,46 (с, 1H). МС m/z 449 [M+H] ⁺ PM D.
20	[(1S)-2,2-дифторциклопропил][(1R,5S)-3-[2-[[5-фтор-6-[(3S)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил]пиридин-3-ил]амино]пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил]метанон	(S)-1-(5-((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-3-ол (Получение 8) и (S)-2,2-дифторциклопропан-1-карбоновая кислота (Получение 68).	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ м.ч. 1,58-2,07 (м, 1H), 2,81-2,89 (м, 1H), 2,90-3,26 (м, 2H), 3,62-3,73 (м, 1H), 3,98-4,32 (м, 1H), 4,53-4,78 (м, 2H), 6,25-6,37 (м, 1H), 8,00-8,15 (м, 2H), 8,54-8,67 (м, 1H), 9,46 (с, 1H). МС m/z 490 [M+H] ⁺ PM B.

21	[(1S)-2,2-дифторциклопропил][(1R,5S)-3-[2-((5-фтор-6-((3R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)пиримидин-3-ил)амино)пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил]метанон	(R)-1-(5-((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-3-фторпиримидин-2-ил)пирролидин-3-ол (Получение 9) и (S)-2,2-дифторцикло-пропан-1-карбоновая кислота (Получение 68).	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ м.ч. 1,59-2,06 (м, 8H), 2,82-3,03 (м, 2H), 3,10-3,29 (м, 2H), 3,48-3,67 (м, 3H), 4,00-4,37 (м, 3H), 4,59-4,74 (м, 2H), 4,85-4,94 (м, 1H), 6,16-6,27 (м, 1H), 7,78-7,89 (м, 1H), 7,95 (с, 1H), 8,11-8,22 (м, 1H), 8,90-9,03 (м, 1H). МС m/z 490 [M+H] ⁺ PM B.
22	[(1S)-2,2-дифторциклопропил][(1R,5S)-3-(2-((5-фтор-6-(3-гидроксиазетидин-1-ил)пиримидин-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил]метанон	1-(5-((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-3-фторпиримидин-2-ил)азетидин-3-ол (Получение 10) и (S)-2,2-дифторцикло-пропан-1-карбоновая кислота (Получение 68).	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ м.ч. 1,70-2,20 (м, 6H), 2,91-3,25 (м, 3H), 3,81-3,93 (м, 2H), 4,08-4,24 (м, 1H), 4,24-4,38 (м, 3H), 4,53-4,79 (м, 5H), 6,14-6,26 (м, 1H), 7,64-7,77 (м, 1H), 7,86-7,97 (м, 1H), 8,08-8,19 (м, 1H). МС m/z 476 [M+H] ⁺ PM D.
23	[(1R,5S)-3-(2-((5-хлор-6-(2-гидроксиэтокси)пиримидин-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил][(1S)-2,2-дифторциклопропил]метанон	2-(5-((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-3-хлорпиримидин-2-ил)оксиэтан-1-ола гидрохлорид (Получение 11) и (S)-2,2-дифторциклопропан-1-карбоновая кислота (Получение 68).	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ м.ч. 1,61-2,02 (м, 6H), 2,87-3,14 (м, 2H), 3,21-3,29 (м, 1H), 3,67-3,77 (м, 1H), 3,87-4,27 (м, 2H), 4,27-4,32 (м, 2H), 4,55-4,73 (м, 2H), 4,79-4,88 (м, 1H), 6,21-6,32 (м, 1H), 7,94-8,05 (м, 1H), 8,22-8,41 (м, 2H), 9,12-9,24 (м, 1H). МС m/z 481 [M+H] ⁺ PM B.
24	(1R,2R)-2-[[[(1R,5S)-3-[2-[[1-этил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил]карбонил]циклопропанкарбонитрил	(1R,2R)-2-цианоциклопропан-1-карбоновая кислота (Получение 72) и 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-N-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин гидрохлорид (Получение 23).	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ м.ч. 1,33 (т, 3H), 1,42 (м, 1H), 1,63-1,81 (м, 3H), 1,80-2,10 (м, 2H), 2,88-3,15 (м, 4H), 4,07 (м, 2H), 4,04-4,09 (м, 2H), 4,60 (с, 1H), 4,85 (с, 1H), 6,11 (м, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,92 (д, 1H), 8,86 (с, 1H). МС m/z 393 [M+H] ⁺ PM B (RT = 8,31 мин).

25	[(1S)-2,2-дифторциклопропил][(1R,5S)-3-(2-[[5-фтор-6-(гидрокси метил)пиридин-3-ил]амино)пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил]метанол	(5-((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-3-фтор-пиридин-2-ил)метанола гидрохлорид (Получение 12) и (S)-2,2-дифторциклопропан-1-карбоновая кислота (Получение 68).	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ м.ч. 1,57-2,08 (м, 7H), 2,95 (д, 1H), 3,03 (д, 1H), 4,15 (ш с, 2H), 4,50 (с, 2H), 4,59-4,76 (м, 2H), 5,15 (ш с, 1H), 6,34 (м, 1H), 8,06 (д, 1H), 8,12 (д, 1H), 8,62 (д, 1H), 9,56 (ш с, 1H). МС m/z 435 [M+H] ⁺ PM B.
26	2-[5-((4-((1R,5S)-8-((1S)-2,2-дифторциклопропил)карбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]пиримидин-2-ил)амино)пиридин-2-ил]-2-метилпропаннитрил	2-(5-((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)-2-метилпропаннитрила гидрохлорид (Получение 13) и (S)-2,2-дифторциклопропан-1-карбоновая кислота (Получение 68).	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ м.ч. 1,67-1,884 (м, 11H), 2,92-2,95 (м, 2H), 3,20-3,28 (м, 2H), 4,20 (м, 2H), 4,65 (м, 2H), 6,29-6,32 (м, 1H), 7,47-7,50 (м, 1H), 8,01-8,03 (м, 1H), 8,24-8,26 (м, 1H), 8,81 (ш с, 1H), 9,41 (с, 1H). МС m/z 454 [M+H] ⁺ PM B.
27	5-((4-((1R,5S)-8-((1R,2R)-2-цианоциклопропил)карбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]пиримидин-2-ил)амино)-3-фтор-N-метилпиридин-2-карбоксамид	5-((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-3-фтор-N-метилпиридинамида гидрохлорид (Получение 14) и (1R,2R)-2-цианоциклопропан-1-карбоновая кислота (Получение 72).	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ м.ч. 1,35 (м, 2H), 1,65 (м, 1H), 1,75 (м, 2H), 2,09 (м, 2H), 2,76 (м, 3H), 2,94-3,08 (м, 3H), 4,15 (м, 2H), 4,61 (м, 1H), 4,88 (м, 1H), 6,40-6,43 (м, 1H), 8,08-8,10 (м, 1H), 8,28 (м, 1H), 8,43-8,44 (м, 1H), 8,69 (с, 1H), 9,89 (с, 1H). МС m/z 452 [M+H] ⁺ PM B.
28	5-((4-((1R,5S)-8-((1R)-2,2-дифторциклопропил)карбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]пиримидин-2-ил)амино)-3-фтор-N-метилпиридин-2-карбоксамид	Рацемическая 2,2-дифтор-циклопропан-1-карбоновая кислота и 5-((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-3-фтор-N-метилпиридинамида гидрохлорид (Получение 14) с разделением энантиомеров, как описано выше в PM E.	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ м.ч. 1,60-2,00 (м, 6H), 2,75-2,76 (м, 3H), 2,95-3,05 (м, 2H), 3,25 (м, 1H), 4,20 (м, 2H), 4,65 (м, 2H), 6,40 (м, 1H), 8,09-8,11 (м, 1H), 8,20-8,30 (м, 1H), 8,40 (м, 1H), 8,69 (с, 1H), 9,89 (с, 1H). SFC Rt = 5,05 минут

29	5-((4-((1R,5S)-8-((1S)-2,2-дифторциклопропил)карбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-3-фтор-N-метилпиридин-2-карбоксамид	Рацемическая 2,2-дифтор-циклопропан-1-карбоновая кислота и 5-((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-3-фтор-N-метилпиколинамида гидрохлорид (Получение 14) с разделением энантиомеров как описано выше в РМ В.	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ м.ч. 1,60-2,05 (м, 6H), 2,75-2,76 (м, 3H), 2,95-2,98 (м, 2H), 3,19 (м, 1H), 4,20 (м, 2H), 4,63-4,73 (м, 1H), 6,39-6,43 (м, 1H), 8,09-8,11 (м, 1H), 8,24-8,27 (м, 1H), 8,43 (м, 1H), 8,69 (с, 1H), 9,89 (с, 1H). МС m/z 462 [M+H] ⁺ SFC Rt = 5,51 минут
30	3-хлор-5-((4-((1R,5S)-8-(циклопропилкарбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	5-((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-3-хлор-N-метилпиколинамида гидрохлорид (Получение 5) и циклопропанкарбоновая кислота.	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ м.ч. 0,78 (д, 4H), 1,57-1,89 (м, 3H), 2,03 (ш с, 2H), 2,76 (д, 3H), 3,00-3,16 (м, 2H), 4,05 (с, 2H), 4,62 (ш с, 1H), 4,79 (ш с, 1H), 6,39 (д, 1H), 8,08 (д, 1H), 8,45 (с, 2H), 8,82 (д, 1H), 9,77 (с, 1H). МС m/z 442 [M+H] ⁺ РМ В.
31	3-хлор-5-((4-((1R,5S)-8-(цианоциклопропил)карбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	5-((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-3-хлор-N-метилпиколинамида гидрохлорид (Получение 5) и (1R,2R)-2-цианоциклопропан-1-карбоновая кислота (Получение 72).	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ м.ч. 1,21 (т, 1H), 1,30-1,47 (м, 2H), 1,64 (д, 1H), 1,68-1,88 (м, 2H), 1,90-2,14 (м, 2H), 2,73 (д, 3H), 2,84-2,96 (м, 1H), 2,97-3,22 (м, 2H), 4,12 (ш с, 2H), 4,60 (д, 1H), 4,87 (ш с, 1H), 6,39 (т, 1H), 8,07 (дд, 1H), 8,43 (ш с, 2H), 8,80 (д, 1H), 9,77 (с, 1H). МС m/z 467 [M+H] ⁺ РМ В.
32	5-((4-((1R,5S)-8-(((1R,2R)-2-цианоциклопропил)карбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-N,3-диметилпиридин-2-карбоксамид	5-((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-N,3-диметилпиколинамида гидрохлорид (Получение 1) и (1R,2R)-2-цианоциклопропан-1-карбоновая кислота (Получение 72).	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ м.ч. 1,29-1,51 (м, 2H), 1,55-2,16 (м, 5H), 2,56 (с, 3H), 2,75 (д, 3H), 2,89-3,12 (м, 3H), 4,13 (ш с, 2H), 4,61 (д, 1H), 4,89 (ш с, 1H), 6,35 (т, 1H), 8,02-8,10 (м, 2H), 8,45 (д, 1H), 8,77 (с, 1H), 9,56 (с, 1H). МС m/z 447 [M+H] ⁺ РМ В.

33	5-((4-((1R,5S)-8-((S)-2,2-дифторциклопропан-1-карбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-N,3-диметилпиколинамид	5-((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-N,3-диметилпиколинамида гидрохлорид (Получение 1) и рацемическая 2,2-дифторциклопропан-1-карбоновая кислота с разделением изомеров с использованием РМ D Пик 2 произвольно назначают как названное соединение.	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ м.ч. 1,67-1,88 (м, 6H), 2,57 (д, 3H), 2,76 (д, 3H), 2,95-3,06 (м, 2H), 3,21-3,24 (м, 1H), 4,64-4,72 (м, 2H), 6,32-6,36 (м, 1H), 8,064 (д, 2H), 8,43 (с, 1H), 8,77 (д, 1H), 9,54 (с, 1H). МС m/z 458 [M+H] ⁺
34	5-((4-((1R,5S)-8-((2,2-дифторциклопропил)карбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-3-метилпиридин-2-карбоксамид	Рацемическая 2,2-дифтор-циклопропан-1-карбоновая кислота та 5-((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-3-метилпиколинамида гидрохлорид (Получение 26).	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ м.ч. 1,85-2,03 (м, 6H), 2,57 (с, 3H), 2,98 (д, 1H), 3,07-3,28 (м, 3H), 4,08-4,36 (м, 2H), 4,62-4,75 (м, 2H), 6,34-6,38 (м, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 8,07-8,10 (м, 2H), 8,74-8,78 (м, 1H), 9,54 (с, 1H). МС m/z 444 [M+H] ⁺ РМ В.
35	5-((4-((1R,5S)-8-(((1S)-2,2-дифторциклопропил)карбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-3-метилпиридин-2-карбоксамид	(S)-2,2-дифторциклопропан-1-карбоновая кислота (Получение 70) и 5-((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-3-метилпиколинамида гидрохлорид (Получение 26).	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ м.ч. 1,85-2,03 (м, 6H), 2,57 (с, 3H), 2,98 (д, 1H), 3,07-3,28 (м, 3H), 4,08-4,36 (м, 2H), 4,62-4,75 (м, 2H), 6,34-6,38 (м, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 8,07-8,10 (м, 2H), 8,74-8,78 (м, 1H), 9,54 (с, 1H). Rt = 0,55 минут; МС m/z 444 [M+H] ⁺ РМ F.
36	циклопропил[(1R,5S)-3-{2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил]метанол	4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин гидрохлорид (Получение 26) и циклопропилкарбоновая кислота.	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ м.ч. 0,78 (м, 4H), 0,90-1,00 (м, 2H), 1,60-2,05 (м, 4H), 3,10 (м, 1H), 3,80 (с, 1H), 3,90 (м, 1H), 4,10 (м, 1H), 4,50 (м, 1H), 4,80 (м, 1H), 5,80 (д, 1H), 7,20 (д, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,60 (ш с, 1H), 7,90 (м, 1H). Rt = 0,59 минут МС m/z 354 [M+H] ⁺ РМ F.

37	(1S,2R)-2-(((1R,5S)-3-{2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)карбонил)циклопропанкарбонитрил	4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин гидрохлорид (Получение 19) и (1S,2R)-2-цианоциклопропан-1-карбоновая кислота (<i>J. Med. Chem.</i> (2013), 56 (11), 4521-4536).	¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d ₄): δ м.ч. 1,40-1,50 (м, 1H), 1,70-2,20 (м, 6H), 2,60-2,70 (м, 1H), 3,10-3,30 (м, 2H), 3,35 (с, 3H), 4,10-4,40 (ш м, 2H), 4,80 (м, 2H), 6,70 (м, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,90 (м, 1H). ЖХ-МС Rt = 0,50 минут МС m/z 379 [M+H] ⁺ PM F.
38	(1R,2S)-2-(((1R,5S)-3-{2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)карбонил)циклопропанкарбонитрил	4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин гидрохлорид (Получение 19) и (1R,2S)-2-цианоциклопропан-1-карбоновая кислота (<i>J. Med. Chem.</i> (2013), 56 (11), 4521-4536).	¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d ₄): δ м.ч. 1,40-1,50 (м, 1H), 1,70-2,20 (м, 6H), 2,60-2,70 (м, 1H), 3,10-3,30 (м, 2H), 3,35 (с, 3H), 4,10-4,40 (ш м, 2H), 4,80 (м, 2H), 6,70 (м, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,90 (м, 1H). ЖХ-МС Rt = 0,49 минут МС m/z 379 [M+H] ⁺ PM F.
39	(3,3-дифторциклобутил)((1R,5S)-3-{2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанон	4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин гидрохлорид (Получение 19) и 3,3-дифторциклобутанкарбоновая кислота.	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ м.ч. 1,70-2,00 (м, 4H), 2,70-3,00 (м, 4H), 3,00-3,18 (м, 2H), 3,25-3,40 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 4,05-4,35 (ш м, 2H), 4,40 (м, 1H), 4,75 (м, 1H), 6,10 (м, 1H), 7,50 (м, 1H), 7,75 (м, 1H), 7,90 (м, 1H). ЖХ-МС Rt = 0,65 минут МС m/z 404 [M+H] ⁺ PM F.
40	4-((4-((1R,5S)-8-(((1S)-2,2-дифторциклопропил)карбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-N,6-диметилпиридин-2-карбоксамид	4-((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-N,6-диметилпиколинамид (Получение 16) и (S)-2,2-дифторциклопропан-1-карбоновая кислота (Получение 68).	Rt = 2,43 минут МС m/z 458 [M+H] ⁺ PM G.
41	4-((4-((1R,5S)-8-(((1S)-2,2-дифторциклопропил)карбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-6-(гидроксиметил)-N-метилпиридин-2-карбоксамид	4-((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-6-(гидроксиметил)-N-метилпиколинамида гидрохлорид (Получение 17) и (S)-2,2-дифторциклопропан-1-карбоновая кислота (Получение 68).	Rt = 1,59 минут МС m/z 474 [M+H] ⁺ PM G.

Примеры 42 и 43.

[(1R,2R)-2-Фторциклопропил](1R,5S)-3-{2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанон и x[(1S,2S)-2-фторциклопропил][(1R,5S)-3-{2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанон.

Названные соединения получали согласно способу, описанному для примера 9 с использованием 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин гидрохлорида (получение 19) и цис-рацемической (1S,2S)-2-фторциклопропан-1-карбоновой кислоты (РСТ публикация № WO 2005095322). Цис-рацемическое названное соединение разделяли на его энантиомеры с использованием хиральной хроматографии, как описано ниже:

колонка: IB 21 мм×250 мм×5 мкм; подвижная фаза А: CO₂; подвижная фаза В: 0,2% аммония гидроксида в MeOH; 80:20 А/В; 15 мин удержания; скорость потока 65 мл/мин.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄): δ м.ч. 1,10-1,20 (м, 1H), 1,70-2,30 (м, 6H), 3,10-3,25 (м, 3H), 3,85 (с, 3H), 4,10-4,40 (ш м, 2H), 4,75-5,00 (м, 2H), 6,15 (м, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,80 (м, 1H), 7,90 (м, 1H).

ЖХ-МС Rt = 0,50 мин; МС m/z 372 [M+H]⁺.

Примеры 44 и 45.

5-((4-[(1R,5S)-8-(((1R,2S)-2-Фторциклопропил)карбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-N,3-диметилпиридин-2-карбоксамид и 5-((4-[(1R,5S)-8-(((1S,2R)-2-фторциклопропил)карбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-N,3-диметилпиридин-2-карбоксамид.

Названные соединения получали согласно способу, описанному для примера 9 с использованием 5-((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-N,3-диметилпиколинамида гидроклорид (получение 1) и транс-рацемической (1S,2S)-2-фторциклопропан-1-карбоновой кислоты (РСТ публикация № WO 2005095322). Транс-рацемическое названное соединение разделяли на его энантиомеры с использованием хиральной хроматографии, как описано ниже:

колонка: Lux-cellulose-3; 250 мм×21,2 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 75% CO₂; подвижная фаза В: MeOH, скорость потока 80 мл/мин.

Первый изомер элюирования: Rt = 6,06 мин; второй изомер элюирования: Rt = 6,40 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄): δ м.ч. 1,30-1,40 (м, 1H), 1,40-1,60 (м, 1H), 1,80-1,90 (м, 1H), 1,90-2,05 (м, 1H), 2,10-2,40 (м, 1H), 2,50-2,60 (м, 1H), 3,10-3,40 (м, 4H), 4,10-4,40 (ш м, 2H), 4,70-5,00 (м, 2H), 6,30 (м, 1H), 8,00 (м, 2H), 8,80 (ш с, 1H).

МС m/z 440 [M+H]⁺.

Пример 46.

(1-Фторциклопропил)[(1R,5S)-3-(2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил]метанол.

В раствор 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амина гидроклорида (получение 19, 100 мг, 0,311 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли ДИЭА (401 мг, 3,11 ммоль) и рацемический 4-хлорфенил-1-фторциклопропан-1-карбоксилат (Eur. Pat. Appl. 533013, 80 мг, 0,373 ммоль). Реакционную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и чистили с использованием препаративной ВЭЖХ, получая названное соединение в виде желтого твердого вещества в виде гемиформиатной соли (37 мг, 32%).

Препаративная ВЭЖХ с использованием Phenomenex Synergi C18 150 мм×30 мм×4 мкм; от 5% MeCN в воде (0,225%FA) до 25% MeCN в воде (0,225%FA).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.ч. 1,27-1,32 (м, 4H), 1,69 (м, 2H), 1,90 (м, 2H), 3,04-3,07 (м, 2H), 3,18 (с, 3H), 4,13 (м, 2H), 4,72 (м, 2H), 6,11 (д, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,92 (д, 1H), 8,87 (с, 1H).

МС m/z 372 [M+H]⁺.

Пример 47.

(1R,5S)-N-(2-цианоэтил)-3-(2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид.

В раствор 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амина гидроклорида (получение 19, 50 мг, 0,175 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли триэтиламин (53 мг, 0,525 ммоль) и N-(2-цианоэтил)-1H-имидазол-1-карбоксамид (получение 78, 0,35 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и чистили с использованием препаративной ВЭЖХ (способ очистки В), получая названное соединение (31 мг, 47%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.ч. 1,59-1,61 (м, 2H), 1,80-1,82 (м, 2H), 2,66 (т, 2H), 3,02 (м, 4H), 3,28-3,29 (м, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,97 (ш с, 2H), 4,36 (с, 2H), 6,10 (д, 1H), 7,14 (м, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,90 (д, 1H), 8,84 (с, 1H).

МС m/z 382 [M+H]⁺.

Пример 48.

(1R,5S)-3-{2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-N-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид.

Названное соединение получали согласно способу, описанному для примера 47 с использованием фенил[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]карбамат (РСТ публикация № WO 2010006938) при 50°C и чистили с использованием препаративной ВЭЖХ (способ очистки В).

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄): δ м.ч. 1,80-1,83 (м, 2H), 2,02 (м, 2H), 3,20-3,23 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 4,17 (ш м, 2H), 4,64 (м, 2H), 6,14 (д, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,95-7,98 (м, 1H), 8,08 (д, 1H), 8,54 (с, 1H).

МС m/z 474 [M+H]⁺.

Пример 49.

Циклопропил{(1R,5S)-3-[2-(1H-пиразол-4-иламино)пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил}метанол.

В раствор ((1R,5S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)(циклопропил)-метанола (получение 28, 100 мг, 0,342 ммоль) и 1H-пиразол-4-амина (100 мг, 0,54 ммоль) в iPrOH (5 мл) добавляли с HCl (2 капли) и реакционную смесь нагревали до 140°C под действием микроволнового излучения в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали, концентрировали в вакууме и чистили, используя силикагелевую колоночную хроматографию с элюированием 5% MeOH в ДХМ с последующей препаративной ВЭЖХ (способ очистки В), получая названное соединение (34 мг, 29%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.ч. 0,77 (ш с, 4H), 1,63 (ш с, 1H), 1,74 (ш с, 2H), 2,01 (д, 2H), 2,94-3,10 (м, 2H), 3,87-4,27 (м, 2H), 4,53-4,84 (м, 2H), 6,10 (д, 1H), 7,53 (ш с, 1H), 7,78 (ш с, 1H), 7,92 (д, 1H),

8,86 (ш с, 1H), 12,36 (ш с, 1H).

МС m/z 340 $[M+H]^+$.

Пример 50 и 51.

((1R,5S)-3-(2-((1H-Пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)((R)-2,2-дифторциклопропил)метанон и ((1R,5S)-3-(2-((1H-пиаозол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)((S)-2,2-дифторциклопропил)метанон.

Названные соединения получали согласно способу, описанному для примера 49 с использованием рацемического ((1R,5S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)(2,2-дифторциклопропил)метанона (получение 30) и трет-бутил 4-амино-1H-пиразол-1-карбоксилата. Энантиомеры чистили с использованием препаративной ВЭЖХ (способ очистки В) с последующим разделением с использованием хиральной хроматографии: Хиральная препаративная ВЭЖХ: колонка AD 250 мм×30 мм в.д. 20 мкм; подвижная фаза: сверхкритический $CO_2/MeOH$ (0,05% аммиак, 55/45 при 80 мл/мин).

Пример 50.

((1R,5S)-3-(2-((1H-Пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)((R)-2,2-дифторциклопропил)метанон (25 мг, 11%).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ м.ч. 1,60-2,04 (м, 5H), 2,84-2,96 (м, 1H), 2,96-3,17 (м, 1H), 3,18-3,32 (м, 2H), 3,97-4,40 (м, 2H), 4,54-4,76 (м, 2H), 6,05-6,22 (м, 1H), 7,43-7,86 (м, 2H), 7,89-8,01 (м, 1H), 8,84-9,05 (м, 1H), 12,32-12,51 (м, 1H).

МС m/z 376 $[M+H]^+$.

Пример 51.

((1R,5S)-3-(2-((1H-Пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)((S)-2,2-дифторциклопропил)метанон (23 мг, 10%).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ м.ч. 1,59-2,05 (м, 5H), 2,86-2,95 (м, 1H), 2,96-3,16 (м, 1H), 3,16-3,32 (м, 2H), 3,93-4,40 (м, 2H), 4,54-4,77 (м, 2H), 6,04-6,21 (м, 1H), 7,41-7,86 (м, 2H), 7,87-8,00 (м, 1H), 8,79-9,00 (м, 1H), 12,27-12,43 (м, 1H).

МС m/z 376 $[M+H]^+$.

Пример 51, кроме того, могут получать согласно следующему способу: В раствор (S)-2,2-дифторциклопропан-1-карбоновой кислоты (получение 68, 28 мг, 0,227 ммоль), 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-N-(1,2-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин гидрохлорида (получение 22, 56 мг, 0,21 ммоль) и ДИПЭА (0,22 мл, 1,24 ммоль) в дихлорметане (3 мл) и ДМФ (1 мл) добавляли НАТУ (97 мг, 0,25 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии с элюированием 0-20% MeOH в ДХМ, получая названное соединение (26 мг, 34%).

Пример 52.

Циклопропил{(1R,5S)-3-[2-(1,2-тиазол-4-иламино)пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил}метанон.

Названное соединение получали согласно способу, описанному для примера 49 с использованием 4-изотиазоламина. Препаративная ВЭЖХ: колонка: Phenomenex Gemini C18 250×21,2 мм×8 мкм.

Подвижная фаза: от 3% MeCN в воде (0,225% муравьиной кислоты) до 23% MeCN в воде (0,225% муравьиной кислоты).

Скорость потока: 30 мл/мин.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ м.ч. 0,70-0,77 (м, 4H), 1,61-1,81 (м, 3H), 1,99-2,00 (м, 2H), 2,97-3,00 (м, 1H), 3,07-3,10 (м, 1H), 4,11 (с, 2H), 4,62 (с, 1H), 4,77 (с, 1H), 6,24 (д, 1H), 8,00 (д, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 9,71 (с, 1H).

МС m/z 357 $[M+H]^+$.

Пример 53.

N,3-диметил-5-({4-[(1R,5S)-8-(1,2-оксазол-5-илметил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]пиримидин-2-ил}амино)пиридин-2-карбоксамид.

В раствор N-(2,2,2-трифторэтил)-1H-имидазол-1-карбоксамид (получение 82) и 5-((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-N,3-диметилпиколинамида гидрохлорида (получение 1, 50 мг, 0,12 ммоль) и 5-изоксазолкарбоксальдегида (32 мг, 0,33 ммоль) в MeCN (1 мл) добавляли натрия триацетоксиборгидрид (76 мг, 0,35 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали в EtOAc три раза. Органический слой собирали, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Остаток чистили, используя силикагелевую колоночную хроматографию с элюированием 0-10% MeOH в ДХМ с последующим растиранием с диэтиловым эфиром, получая названное соединение (30 мг, 59%).

ЖХ-МС Rt = 0,69 мин; МС m/z 435 $[M+H]^+$.

Пример 54.

N,3-диметил-5-[(4-((1R,5S)-8-[(3-метилоксетан-3-ил)метил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил)пиримидин-2-ил)амино]пиримидин-2-карбоксамид.

Названное соединение могут получать согласно способу, описанному для примера 53 с использованием 3-метилоксетан-3-карбальдегида с ДИПЭА в ТГФ/ДМСО. Чистили с использованием препаративной ВЭЖХ.

Препаративная ВЭЖХ: DIKMA Diamonsil(2) C18 200×20 мм×5 мкм.

Подвижная фаза: 0-27% MeCN в воде (0,225%FA); скорость потока 35 мл/мин. Rt = 1,95 мин; MS m/z 438 [M+H]⁺.

Пример 55.

N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-[(1R,5S)-8-(1,2-тиазол-5-илметил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]пиримидин-2-амин.

В раствор 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амина гидрохлорида (получение 19, 100 мг, 0,351 ммоль) и 5-изотиазолкарбоксальдегида (55 мг, 0,49 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли триэтиламин (71 мг, 0,70 ммоль) и уксусную кислоту (3 капли). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч перед тем, как добавить натрия цианоборгидрид (44 мг, 0,702 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Раствор концентрировали в вакууме и чистили, используя препаративную ВЭЖХ (способ очистки В), получая названное соединение (26,2 мг, 20%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ м.ч. 1,57 (д, 2H), 1,96 (ш с, 2H), 3,06 (д, 2H), 3,77 (с, 9H), 6,06 (д, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,74 (ш с, 1H), 7,90 (д, 1H), 8,49 (д, 1H), 8,83 (ш с, 1H).

MS m/z 383 [M+H]⁺.

Следующие примеры получали согласно способу, описанному для примера 55 с использованием 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амина гидрохлорида (получение 19) и соответствующего альдегида или кетона. Где необходимо, образование имина проводили при повышенных температурах 95°C в толуоле с камфоросульфоновой кислотой, или исключали триэтиламин и уксусную кислоту. Способы очистки являются такими, как описанные или представленные ниже:

Пример No.	Название	SM/Данные
56	N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-[(1R,5S)-8-(1,2-оксазол-5-илметил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]пиримидин-2-амин	5-изоксазолкарбоксальдегид ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ м.ч. 1,54 (д, 2H), 1,91-2,03 (м, 2H), 3,03 (д, 2H), 3,66-4,05 (м, 7H), 6,05 (д, 1H), 6,47 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,72 (ш с, 1H), 7,88 (д, 1H), 8,52 (д, 1H), 8,83 (ш с, 1H). MS m/z 337 [M+H] ⁺ PM В.
57	N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-[(1R,5S)-8-(1,3-тиазол-2-илметил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]пиримидин-2-амин	2-тиазолкарбоксальдегид ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ м.ч. 1,57 (д, 2H), 1,90-2,03 (м, 2H), 3,06 (д, 2H), 3,41 (ш с, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,84-4,15 (м, 4H), 6,06 (д, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,74 (д, 2H), 7,89 (д, 1H), 8,83 (ш с, 1H). MS m/z 383 [M+H] ⁺ PM В.
58	N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-[(1R,5S)-8-(1,2-оксазол-4-илметил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]пиримидин-2-амин	4-изоксазолкарбоксальдегид ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ м.ч. 1,52 (д, 2H), 1,96 (д, 2H), 3,02 (д, 2H), 3,43-3,47 (м, 4H), 3,76 (с, 5H), 6,03 (д, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,72 (ш с, 1H), 7,87 (д, 1H), 8,02 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,78 (ш с, 1H). MS m/z 367 [M+H] ⁺ PM В.
59	Цис и транс 3-[(1R,5S)-3-{2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил]циклобутанкарбонитрил	3-оксо-циклобутанкарбонитрил и выделенная как цис/транс смесь. ЖХ-МС Rt = 0,63 минут MS m/z 365 [M+H] ⁺ ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d ₄): δ м.ч. 1,70 (м, 2H), 1,90 (м, 2H), 2,35 (м, 1H), 2,40 (м, 1H), 2,50 (м, 1H), 2,60 (м, 1H), 3,00 (м, 1H), 3,10-3,20 (м, 3H), 3,25-3,45 (м, 5H), 4,00-4,15 (ш м, 2H), 6,10 (м, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,90 (д, 1H).

Пример 60.

N-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-4-[(1R,5S)-8-[1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]пиримидин-2-амин.

В раствор трет-бутил 3-((1R,5S)-3-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)азетидин-1-карбоксилата (получение 135, 51 мг, 0,12 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли 4N HCl в диоксане (2 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и растворяли в ДХМ (1 мл). Добавляли ДИПЭА (61 мкл, 0,348 ммоль) с последующим добавлением метансульфонилхлорида (10 мкл, 0,128 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакцион-

ную смесь гасили добавлением воды, концентрировали в вакууме и чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии с элюированием 0-10% MeOH (1% аммиак) в ДХМ с последующей препаративной ВЭЖХ (способ очистки Н). Rt = 1,18 мин; МС m/z 419 [M+H]⁺.

Примеры 61 и 62.

5-({4-[(1R,5S)-8-(цис-3-цианоциклобутил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]пиримидин-2-ил}амино)-N,3-диметилпиридин-2-карбоксамид и 5-((4-[(1R,5S)-8-(транс-3-цианоциклобутил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]пиримидин-2-ил}амино)-N,3-диметилпиридин-2-карбоксамид.

Названные соединения получали с использованием способа, описанного для примера 55 с использованием 3-оксо-циклобутанкарбонитрила и 5-((4-[(1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил]пиримидин-2-ил)амино)-N,3-диметилпиколинамида гидрохлорида (получение 1). Изомеры разделяли с использованием хиральной хроматографии, как описано ниже:

колонок: Lux Cellulose-4 250 мм×21,2 мм×5 мкм; подвижная фаза А: гептаны; подвижная фаза В: этанол; от 50:50 А:В до 100% В на 10 мин, затем назад до 50:50 А:В на 12,5 мин; скорость потока: 27,0 мл/мин.

Первое соединение элюирования было произвольно назначено как пример 61: Rt = 8,45 мин, МС m/z 433 [M+H]⁺.

Второй изомер элюирования был произвольно назначен как пример 62: Rt = 9,35 мин, МС m/z 433 [M+H]⁺.

Примеры 63 и 64.

4-[(1R,5S)-8-{{(1R)-2,2-дифторциклопропил}метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин и 4-[(1R,5S)-8-{{(1S)-2,2-дифторциклопропил}метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин.

В раствор 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин гидрохлорида (получение 19, 32 мг, 11 ммоль) и рацемического (2,2-дифторциклопропил)метил 4-метилбензолсульфоната (РСТ публикация № WO 20130908375, 30 мг, 12 ммоль) в MeCN (3 мл) добавляли натрия карбонат (18 мг, 17 ммоль) и трет-бутиламмония йодид (6 мг, 17 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 42 ч. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали в вакууме. Остаток распределяли между ДХМ и насыщенным водным раствором аммония хлорида. Органический слой собирали и чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии с элюированием 0-10% MeOH (1% аммиак) в ДХМ. Остаток растворяли в ДХМ и промывали раствором хлорида аммония три раза перед концентрированием в вакууме. Остаток затем растворяли в EtOAc и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, водой, насыщенным соевым раствором, и концентрировали в вакууме, получая рацемическое названное соединение, которое разделяли на два энантиомера с использованием хиральной хроматографии, как описано ниже:

колонок: OJ-H 21 мм×250 мм×5 мкм; подвижная фаза А: CO₂; подвижная фаза В: MeOH (0,2% аммония гидроксида) с использованием 90%А и 10% В, удержание в течение 10 мин, скорость потока 75 мл/мин.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄): δ м.ч. 1,20-1,30 (м, 1H), 1,50-2,05 (м, 6H), 2,50 (м, 1H), 2,75 (м, 1H), 3,15-3,20 (м, 3H), 3,50 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 4,00 (м, 2H), 6,10 (м, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,85 (д, 1H).

ЖХ-МС Rt = 0,71 мин; МС m/z 376 [M+H]⁺.

Примеры 65 и 66.

4-[(1R,5S)-8-{{(1S)-2,2-дифторциклопропил}метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]-N-(1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин и 4-[(1R,5S)-8-{{(1R)-2,2-дифторциклопропил}метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]-N-(1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин.

Названные соединения получали согласно способу, описанному для примеров 63 и 64 с использованием рацемического (2,2-дифторциклопропил)метил 4-метилбензолсульфоната (РСТ публикация № WO 20130908375) и 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-N-(1-тозил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин (получение 15). Остаток растворяли в ДХМ (1 мл) и обрабатывали 4N HCl в диоксане (1 мл), и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Добавляли MeOH (1 мл), и реакционную смесь оставляли в течение дополнительных 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, элюировали через карбонатный картридж и разделяли на энантиомеры с использованием хиральной хроматографии, как описано ниже:

колонок: AD-H 21 мм×250 мм×5 мкм; подвижная фаза А: CO₂; подвижная фаза В: MeOH (0,2% аммония гидроксида) с использованием 75%А и 25% В, удержание в течение 8 мин, скорость потока 75 мл/мин.

Первый изомер элюирования: Rt = 5,74 мин, Пример 66; второй изомер элюирования: Rt = 6,44 мин, пример 67.

Примеры 67 и 68.

5-((4-[(1R,5S)-8-{{(1S)-2,2-дифторциклопропил}метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]пиримидин-2-ил}амино)-N,3-диметилпиридин-2-карбоксамид и 5-((4-[(1R,5S)-8-{{(1R)-2,2-

дифторциклопропил}метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]пиримидин-2-ил}амино)-N,3-диметилпиримидин-2-карбоксамид.

Названные соединения получали согласно способу, описанному для примеров 63 и 64 с использованием 5-((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-N,3-диметилпиколин-амида гидрохлорида (получение 1).

Рацемат разделяли на два энантиомера с использованием хиральной хроматографии как описано ниже:

колонка: Chiral Tech OJ-H; 500 мм×21,2 мм, 5 мкм; подвижная фаза А 70% CO₂, 30% MeOH (0,2% аммиак), скорость потока 80 мл/мин.

Первое соединение элюирования было произвольно назначено как пример 67: Rt = 6,09 мин, MS m/z 444 [M+H]⁺.

Второе соединение элюирования было произвольно назначено как пример 68: Rt = 6,21 мин, MS m/z 444 [M+H]⁺.

Примеры 69 и 70.

(1S,2S)-2-{{(1R,5S)-3-{2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил}метил}циклопропанкарбонитрил и (1S,2S)-2-{{(1R,5S)-3-{2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил}метил}циклопропанкарбонитрил.

Названные соединения получали согласно способу, описанному для примеров 63 и 64 с использованием (2-цианоциклопропил)метил 4-метилбензолсульфоната (Acta Pharmaceutica Suecica (1972), 9 (5), 491-498). Остаток разделяли на два энантиомера с использованием хиральной хроматографии, как описано ниже:

колонка: OD-H 21 мм×250 мм×5 мкм; подвижная фаза А: CO₂; подвижная фаза В: EtOH (0,2% аммония гидроксида) с использованием 70% А и 30% В, удержание в течение 7 мин, скорость потока 75 мл/мин.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄): δ м.ч. 1,05-1,10 (м, 1H), 1,30 (м, 1H), 1,50-1,55 (м, 1H), 1,70 (м, 3H), 2,00 (м, 2H), 3,15-3,40 (м, 4H), 3,50 (м, 1H), 3,80 (с, 3H), 4,00 (ш м, 2H), 4,80 (м, 1H), 6,10 (м, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,90 (м, 1H).

MS m/z 365 [M+H]⁺.

Пример 71.

1-{{(1R,5S)-3-[2-(1H-пиразол-4-иламино)пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил}метил}циклопропанкарбонитрил.

Названное соединение получали согласно способу, описанному для примера 55 с использованием 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-N-(1-тозил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин (получение 15) и 1-формилциклопропан-1-карбонитрила (РСТ публикация № WO 2009005675). Остаток (5 мг, 0,011 ммоль) растворяли в MeOH (0,5 мл), и добавляли 5N NaOH (водн.) (220 мкл) с перемешиванием в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, азеотропно дистиллировали с ДХМ и чистили с использованием препаративной ВЭЖХ (способ очистки H). Rt = 1,06 мин; MS m/z 351 [M+H]⁺.

Пример 72.

N-Этил-4-{{5-фтор-4-[8-(трифторацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]пиримидин-2-ил}амино)-2-метилбензамид.

В раствор 4-((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-фторпиримидин-2-ил)амино)-N-этил-2-метилбензамида гидрохлорида (получение 25, 30 мг, 0,08 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФОК (5 капель), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь чистили, непосредственно используя силикагелевую колоночную хроматографию с элюированием 0-10% MeOH в ДХМ с последующей препаративной ВЭЖХ (способ очистки I). Rt = 2,22 мин; MS m/z 481 [M+H]⁺.

Пример 73.

трет-Бутил 3-(2-{{4-(этилкарбамоил)-3-метилфенил}амино}-5-фторпиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат.

Названное соединение получали согласно способу, описанному для получения 24 стадия 1 с использованием 4-амино-N-этил-2-метил-бензамида (РСТ публикация № WO 2006109846).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.ч. 1,13 (т, 3H), 1,44-1,49 (м, 9H), 1,74 (д, 2H), 1,89 (ш с, 2H), 2,35 (с, 3H), 3,18-3,28 (м, 4H), 4,16 (д, 2H), 4,26 (ш с, 2H), 7,29 (д, 1H), 7,51-7,55 (м, 1H), 7,56 (с, 1H), 8,03-8,09 (м, 2H), 9,30 (с, 1H).

Пример 74.

(1R,5S)-N-этил-3-[2-(1,2-тиазол-4-иламино)пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид.

В раствор N-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-2-ил)изотиазол-4-амин гидрохлорида (получение 21, 100 мг, 0,27 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли триэтиламин (84 мг, 0,83 ммоль) и раствор охлаждали до 0°C. Добавляли изоцианатозтан (21,7 мг, 0,306 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в

вакууме и чистили, непосредственно используя препаративную ВЭЖХ (способ очистки В), получая названное соединение (29 мг, 29%). Препаративная ВЭЖХ: колонка: Phenomenex Gemini C18 250×21,2 мм×24 мкм. Подвижная фаза: от 29% MeCN в воде (аммиак pH 10) до 39% MeCN в воде (аммиак pH 10). Скорость потока: 30 мл/мин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.ч. 1,021 (т, 3H), 1,58-1,59 (м, 2H), 1,77 (м, 2H), 3,01-3,08 (м, 4H), 3,96 (м, 2H), 4,35 (с, 2H), 6,23 (д, 1H), 6,67-6,69 (м, 1H), 7,98 (д, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 9,68 (с, 1H).
МС m/z 382 [M+Na]⁺.

Пример 75.

(1R,5S)-3-(2-{[5-хлор-6-(метилкарбамоил)пиримидин-3-ил]амино}пиримидин-4-ил)-N-этил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид.

Названное соединение получали согласно способу, описанному для примера 74 с использованием 5-((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-3-хлор-N-метилпиридина гидрохлорида (получение 5) и изоцианатозтана. Остаток чистили с использованием препаративной ВЭЖХ, как описано ниже:

препаративная ВЭЖХ: DIKMA Diamonsil(2) C18 200×20 мм×5 мкм; подвижная фаза: от 10% MeCN в воде (0,225% муравьиной кислоты) до 30% MeCN в воде (0,225% муравьиной кислоты).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.ч. 1,02 (т, 3H), 1,53-1,63 (м, 2H), 1,74-1,84 (м, 2H), 2,75 (д, 3H), 3,03-3,12 (м, 4H), 3,96 (ш с, 2H), 4,37 (ш с, 2H), 6,36 (д, 1H), 6,72 (т, 1H), 8,05 (д, 1H), 8,45 (д, 2H), 8,80 (д, 1H), 9,74 (с, 1H).

МС m/z 445 [M+H]⁺.

Пример 76.

(1R,5S)-3-(2-{(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)амино}пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид.

В раствор 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин гидрохлорида (получение 19, 30 мг, 0,09 ммоль) и натрия изоцианата (14 мг, 0,21 ммоль) в ДХМ (0,3 мл) добавляли уксусную кислоту (11мкл, 0,186 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и чистили, используя силикагелевую колоночную хроматографию с обращенной фазой с элюированием 5-50% MeCN в 0,1% водном растворе аммиака с последующим растированием с MeOH и диэтиловым эфиром, получая названное соединение (26 мг, 85%).

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄): δ м.ч. 1,70 (м, 2H), 1,90 (м, 2H), 3,10 (м, 2H), 3,90 (с, 3H), 4,00-4,15 (ш м, 2H), 4,40 (м, 2H), 6,10 (м, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,85 (м, 1H).

ЖХ-МС Rt = 0,50 мин; МС m/z 329 [M+H]⁺.

Пример 77.

N-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-4-[(1R,5S)-8-(метилсульфонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]пиримидин-2-амин.

В раствор 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин гидрохлорида (получение 19, 100 мг, 0,31 ммоль) в ДХМ (30 мл) при 10°C добавляли триэтиламин (350 мг, 3,46 ммоль) р последующим добавлением MsCl (280 мг, 2,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь промывали водой (10 мл), и органический слой концентрировали в вакууме, и чистили с использованием препаративной ВЭЖХ (способ очистки В), получая названное соединение (70 мг, 62%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.ч. 1,55-1,70 (м, 2H), 1,85-2,01 (м, 2H), 3,04 (с, 5H), 3,78 (с, 3H), 3,95-4,21 (м, 2H), 4,23-4,36 (м, 2H), 6,02-6,17 (м, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,65-7,80 (м, 1H), 7,85-7,97 (м, 1H), 8,79-8,95 (м, 1H).

МС m/z 364 [M+H]⁺.

Пример 78.

2-[(1R,5S)-3-(2-{(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)амино}пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)-1,3-оксазол-5-карбонитрил.

Раствор этил 2-((1R,5S)-3-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)оксазол-5-карбоксилата (получение 136, 200 мг, 0,47 ммоль) в 7 М NH₃/MeOH (50 мл) нагревали до 90°C в герметически закрытой емкости в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и растворяли в ДХМ (20 мл). Добавляли триэтиламин (6 мл) с последующим ТФОК (3 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Раствор промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, и концентрировали в вакууме. Остаток чистили, используя препаративную ВЭЖХ (способ очистки В), получая названное соединение (46 мг, 26%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.ч. 1,73 (д, 2H), 1,97-2,01 (м, 2H), 3,16 (д, 2H), 3,79 (с, 3H), 4,04-4,24 (м, 2H), 4,55 (ш с, 2H), 6,14 (д, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,75 (ш с, 1H), 7,92 (д, 1H), 8,04 (с, 1H), 8,98 (ш с, 1H).

МС m/z 378 [M+H]⁺ РМ В НАТУ.

Пример 79.

3-((1R,5S)-3-[2-(1H-пиразол-4-иламино)пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил]пропаннитрил.

В раствор 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-N-(1,2-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин гидрохлорида (получение 22, 83 мг, 0,308 ммоль) и триэтиламина (622 мг, 6,16 ммоль) в EtOH (10 мл) при 0°C добавляли акрилонитрил (270 мг, 5,09 ммоль) по каплям. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч перед концентрированием в вакууме. Остаток чистили используя препаративную ВЭЖХ (способ очистки В), получая названное соединение в виде белого твердого вещества (45 мг, 44%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.ч. 1,43-1,57 (м, 2H), 1,75-1,91 (м, 2H), 2,56-2,71 (м, 4H), 2,92-3,05 (м, 2H), 3,37-3,43 (м, 3H), 3,64-4,06 (м, 1H), 6,03 (д, 1H), 7,41-7,61 (м, 1H), 7,64-7,79 (м, 1H), 7,87 (д, 1H), 8,72-8,87 (м, 1H), 12,33 (ш с, 1H).

МС m/z 325 [M+H]⁺.

Примеры 80 и 81.

3-[(1R,5S)-3-{2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил]бутаннитрил и 3-[(1R,5S)-3-{2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил]бутаннитрил.

Названное соединение получали согласно способу, описанному для примера 80 с использованием 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин гидрохлорида (получение 19) и E/Z-бут-2-энитрила при 100°C в герметически закрытой емкости. Остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии с элюированием 5% MeCN в 0,1% водном растворе аммиака до 40% MeCN в 0,1% водном растворе аммиака с последующим хиральным разделением с использованием колонки Chiraltech OJ-H 250 мм×10 мм×5 мкм; с подвижной фазой А: 70% CO₂ и подвижной фазой В: 30% EtOH с 0,2% аммиака; скорость потока 15 мл/мин. Первое соединение элюирования было произвольно назначено как пример 80: Пик 1 Rt = 6,69 мин; ЖХ-МС Rt = 0,63 мин МС m/z 353 [M+H]⁺.

Второе соединение элюирования было произвольно назначено как пример 81: Пик 2 Rt = 6,95 мин и является примером 81; ЖХ-МС Rt = 0,63 мин; МС m/z 353 [M+H]⁺.

Пример 82.

3-[(1R,5S)-3-[2-(1H-Пиразол-4-иламино)пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил]бутаннитрил.

Названное соединение получали согласно способу, описанному для примера 79 с использованием 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-N-(1,2-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин гидрохлорида (получение 22) и E/Z-бут-2-энитрила при 140°C под действием микроволнового излучения в течение 8 ч. Остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии с обращенной фазой с элюированием 5-75% MeCN (0,1% аммиак) в воде.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.ч. 0,50 (д, 3H), 0,90 (м, 2H), 1,00-1,20 (м, 2H), 2,10 (м, 1H), 2,30-2,40 (м, 2H), 2,80 (м, 2H), 3,00-3,40 (ш м, 2H), 4,00 (м, 2H), 5,25 (м, 1H), 6,90 (м, 2H), 7,05 (м, 1H).

ЖХ-МС Rt = 0,59 мин; МС m/z 339 [M+H]⁺.

Пример 83.

{3-[(1R,5S)-3-(2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил]-1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил}ацетонитрил.

Названное соединение получали согласно способу, описанному для примера 77 с использованием 2-(3-((1R,5S)-3-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)азетидин-3-ил)ацетонитрила гидрохлорида (пример 84) и ДИПЭА. Остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии с элюированием 10% MeOH (с 1% аммиака) в ДХМ.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄): δ м.ч. 1,75-1,90 (м, 4H), 3,05 (с, 3H), 3,20 (м, 2H), 3,30 (м, 2H), 3,40 (с, 3H), 3,80 (м, 2H), 3,85 (м, 2H), 4,00-4,20 (м, 4H), 6,10 (м, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,90 (д, 1H).

ЖХ-МС Rt = 0,52 мин; МС m/z 458 [M+H]⁺.

Пример 84.

{3-[(1R,5S)-3-{2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил]оксетан-3-ил}ацетонитрил.

Названное соединение получали согласно способу, описанному для получения 135 с использованием 2-(3-оксетанилиден)ацетонитрила при 85°C в течение 5 дней. Реакционную смесь охлаждали и чистили с использованием препаративной ВЭЖХ (способ очистки Н).

ЖХ-МС Rt = 1,50 мин; МС m/z 381 [M+H]⁺.

Пример 85.

((1R,5S)-N-(цианометил)-3-(2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид.

В раствор 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин гидрохлорида (получение 19, 26 мг, 0,08 ммоль) и N-(цианометил)карбамоилимидазола (получе-

ние 79, 14 мг, 0,09 ммоль) в EtOH (0,8 мл) добавляли триэтиламин (110 мкл, 0,082 ммоль) в герметически закрытой емкости, и реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 2 ч. Дополнительно добавляли N-(цианометил)карбамоилимидазол (2 мг, 0,01 ммоль) и реакционную смесь продолжали нагревать в течение 2 ч перед концентрированием в вакууме. Остаток растворяли в ДХМ (10 мл) и промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии с элюированием 0-10% MeOH в ДХМ, получая названное соединение в виде белого твердого вещества (21 мг, 70%).

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄): δ м.ч. 1,78 (м, 2H), 2,00 (м, 2H), 3,15 (м, 4H), 3,88 (д, 3H), 4,00-4,15 (м, 2H), 4,43 (м, 2H), 6,10 (м, 1H), 7,55 (м, 1H), 7,75 (м, 1H), 7,90 (м, 1H).

МС m/z 368 [M+H]⁺.

Пример 86.

(1R,5S)-N-этил-3-{2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид.

Названное соединение получали согласно примеру 85 с использованием N-этил-1H-имидазол-1-карбоксамид (получение 80, 24 мг, 0,17 ммоль) и 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин гидрохлорида (получение 19, 50 мг, 0,16 ммоль). Остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии с элюированием 0-10% MeOH в ДХМ, получая названное соединение в виде белого твердого вещества (41 мг, 74%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.ч. 1,00 (м, 3H), 1,55 (м, 2H), 1,75 (м, 2H), 3,10 (м, 3H), 3,18 (м, 3H), 3,80 (с, 3H), 4,00 (м, 1H), 4,10 (м, 1H), 4,40 (м, 2H), 6,10 (м, 1H), 6,67 (т, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,73 (ш с, 1H), 7,91 (д, 1H), 8,82 (с, 1H).

ЖХ-МС Rt = 0,58 мин; МС m/z 357 [M+H]⁺.

Пример 87.

(1R,5S)-N-Этил-3-(2-{[5-фтор-6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил]амино}пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид.

Названное соединение получали согласно примеру 85 с использованием N-этил-1H-имидазол-1-карбоксамид (получение 80) и 5-((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-3-фтор-N-метилпиколинамида гидрохлорида (получение 14) без триэтиламина в качестве основания.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.ч. 1,04 (т, 3H), 1,60 (кв, 2H), 1,81 (д, 2H), 2,78 (д, 3H), 2,93-3,14 (м, 4H), 3,18 (д, 2H), 4,39 (ш с, 2H), 6,39 (д, 1H), 6,71 (т, 1H), 8,07 (д, 1H), 8,27 (д, 1H), 8,42 (д, 1H), 8,71 (с, 1H), 9,85 (с, 1H).

МС m/z 429 [M+H]⁺.

Пример 88.

(1R,5S)-3-{2-[(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-N-(пропан-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид.

Названное соединение получали согласно способу, описанному для примера 85 с использованием N-изопропил-1H-имидазол-1-карбоксамид (получение 81) и 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин гидрохлорида (получение 19). Остаток после хроматографии растворяли в ДХМ, осаждали путем добавления диэтилового эфира и фильтровали. ЖХ-МС Rt = 0,61 мин; МС m/z 371 [M+H]⁺.

Пример 89.

(1R,5S)-3-(2-{[5-Метил-6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил]амино}пиримидин-4-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид.

Названное соединение получали согласно способу, описанному для примера 85 с использованием 5-((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-N,3-диметилпиколинамида гидрохлорида (получение 1). Остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии с элюированием 0-20% MeOH (1% аммиак) в ДХМ.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄): δ м.ч. 1,80 (м, 2H), 2,00 (м, 2H), 2,60 (с, 3H), 2,95 (с, 3H), 3,40 (м, 2H), 3,90-4,00 (м, 2H), 4,15 (ш м, 2H), 4,50 (м, 2H), 6,30 (м, 1H), 8,00 (м, 2H), 8,75 (м, 1H).

ЖХ-МС Rt = 0,56 мин; МС m/z 479 [M+H]⁺.

Пример 90.

((1R,5S)-N-(Цианометил)-3-(2-{[5-метил-6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил]амино}пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид.

Названное соединение получали согласно способу, описанному для примера 85 с использованием 5-((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-N,3-диметилпиколинамида гидрохлорида (получение 1) и N-(цианометил)-1H-имидазол-1-карбоксамид (получение 78). Остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии с элюированием 0-20% MeOH (1% аммиак) в ДХМ.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄): δ м.ч. 1,80 (м, 2H), 2,00 (м, 2H), 2,65 (с, 3H), 2,95 (с, 3H), 3,20 (м, 2H), 4,20 (м, 4H), 4,50 (м, 2H), 6,30 (м, 1H), 8,00 (м, 2H), 8,70 (с, 1H).

ЖХ-МС Rt = 0,50 мин.; МС m/z 436 [M+H]⁺.

Пример 91.

(1R,5S)-N-Этил-3-(2-{5-метил-6-(метилкарбамоил)пиримидин-3-ил}амино)пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид.

Названное соединение получали согласно способу, описанному для примера 85 с использованием 5-((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-N,3-диметилпиколинамида гидрохлорида (получение 1) и N-этил-1H-имидазол-1-карбоксамид (получение 79). После хроматографии названное соединение дополнительно чистили с использованием препаративной ВЭЖХ (способ очистки Н). Rt = 1,69 мин.; МС m/z 425 [M+H]⁺.

Пример 92.

2-[(1R,5S)-3-{2-[(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил]пиримидин-4-карбонитрил.

В раствор 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амина гидрохлорида (получение 19, 51 мг, 0,16 ммоль) в iPrOH (1,5 мл) добавляли 4-циано-2-хлорпиримидин (45 мг, 0,32 ммоль) и триэтиламин (100 мкл, 0,68 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 160°C под действием микроволнового излучения в течение 13 ч. Реакционную смесь охлаждали, концентрировали в вакууме и чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии с обращенной фазой с элюированием 5-100% MeCN в 0,1% водном растворе аммиака, получая названное соединение.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,70 (м, 2H), 1,90 (м, 2H), 3,10 (м, 2H), 3,70 (с, 3H), 3,80-3,90 (ш м, 2H), 4,50 (м, 2H), 5,75 (д, 1H), 6,50 (ш с, 1H), 6,60-6,70 (м, 2H), 7,35 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,80 (д, 1H), 8,15 (м, 1H).

ЖХ-МС Rt = 0,74 мин.; МС m/z 388 [M+H]⁺.

Примеры 93 и 94.

(1S)-2,2-Дифтор-N-[(1S,5R,6R)-3-{5-фтор-2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-6-метил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-1-ил]циклопропанкарбоксамид и (1R)-2,2-дифтор-N-[(1S,5R,6R)-3-{5-фтор-2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-6-метил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-1-ил]циклопропанкарбоксамид.

В раствор (1S,5R,6R)-3-(5-фтор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-амина гидрохлорида (получение 90, 148 мг, 0,15 ммоль) в DMA (1 мл) и ДХМ (1 мл) добавляли рацемическую 2,2-дифторциклопропан-1-карбоновую кислоту (51 мг, 0,42 ммоль), НАТУ (188 мг, 0,49 ммоль) и ДИПЭА (279 мкл, 0,54 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и распределяли между EtOAc и водой. Органический слой собирали, сушили и концентрировали в вакууме. Остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии с элюированием от ДХМ до 91:8:1 ДХМ:MeOH:аммиак, получая рацемическое названное соединение. Рацемат отделяли с использованием хиральной хроматографии с использованием колонки ChiralTech AD-H (250 мм×21,2 мм×5 мкм); подвижная фаза А: 80% CO₂; подвижная фаза В: 20% MeOH с 0,2% аммиака. Остаток для каждого энантиомера могут чистить дополнительно путем перекристаллизации с MeOH.

Пик 2 Rt = 5,89 мин пример 93:

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄): δ м.ч. 1,05-1,10 (м, 3H), 1,36-1,43 (м, 1H), 1,73-1,82 (м, 1H), 1,86-1,90 (м, 1H), 1,98-2,06 (м, 1H), 2,45-2,53 (м, 1H), 3,75-3,83 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 4,10 (м, 2H), 7,50 (с, 1H), 7,76 (д, 1H), 7,80 (с, 1H).

ЖХ-МС Rt = 0,57 мин.; МС m/z 408 [M+H]⁺.

Пик 1 Rt = 3,90 мин пример 94:

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄): δ м.ч. 1,05-1,10 (м, 3H), 1,40 (м, 1H), 1,75 (м, 1H), 1,80 (м, 1H), 2,00 (м, 1H), 2,50 (м, 1H), 3,60-3,80 (м, 5H), 4,10 (м, 2H), 7,50 (с, 1H), 7,80 (м, 2H).

ЖХ-МС Rt = 0,57 мин.; МС m/z 408 [M+H]⁺; [α]_D²⁰ = 16,8 (с 1,095, MeOH).

Пример 95.

(1R,2R)-2-циано-N-[(1S,5R,6R)-3-{5-фтор-2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-6-метил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-1-ил]циклопропанкарбоксамид.

Названное соединение получали согласно способу, описанному для примера 93 с использованием (1R,2R)-2-цианоциклопропан-1-карбоксилата (получение 72).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.ч. 0,90 (м, 3H), 1,25-1,35 (м, 4H), 1,45 (м, 1H), 1,80 (м, 1H), 2,00 (м, 1H), 2,20 (м, 1H), 3,60-3,80 (м, 3H), 3,90 (м, 2H), 7,40 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,90 (д, 1H), 9,00 (ш с, 1H), 9,10 (с, 1H).

МС m/z 397 [M+H]⁺; [α]_D²⁰ = -113,3 (с 0,965, EtOH).

Следующие примеры получали согласно способу, описанному для примера 93 с использованием соответствующей кислоты и амина, как описано. Детали очистки являются такими, как описано или такими, как представлено ниже:

Способ очистки А. Чистили с использованием препаративной ВЭЖХ: колонка: диол, 250 мм×21,2

мм×5 мкм; подвижная фаза А: гептаны; подвижная фаза В: этанол; от 50% В до 100% В на 10 мин затем возвращались к 50% В на 12 мин; скорость потока 27 мл/мин. Аналитическая ЖХ-МС: Phenomenex Luna C18; 150 мм×3 мм×5 мкм, подвижная фаза А: 0,1% муравьиной кислоты в воде, подвижная фаза В: 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле от 5% В до 100% В на 10 мин затем возвращались к 5% В на 12,5 мин. Скорость потока 0,75 мл/мин.

Способ очистки В. Силикагелевая колоночная хроматография с элюированием 97:2:1 ДХМ:MeOH:NH₄OH.

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

Пр. No.	Структура/название	Исходные вещества	Данные
96	(1S)-2,2-дифтор-N-[[1R,5S,6S)-3-(5-фтор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6-метил-3-азабицикло[3,1,0]гекс-1-ил]циклопропанкарбоксами д	(1R,5S,6S)-3-(5-фтор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6-метил-3-азабицикло[3,1,0]гексан-1-амина гидрохлорид (Получение 91) и (S)-2,2-дифторциклопропан-1-карбоновая кислота (Получение 68).	ЖХ-МС Rt = 0,50 минут МС m/z 408 [M+H] ⁺ [α] _D ²⁰ = 0 (с 1,095, EtOH) ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ м.ч. 0,90 (м, 5H), 1,30 (м, 1H), 1,70-2,00 (м, 3H), 2,40 (м, 1H), 3,60-3,80 (м, 5H), 7,40 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,90 (м, 1H), 8,90-9,00 (м, 2H). PM B.
97	(1R)-2,2-дифтор-N-[[1R,5S,6S)-3-(5-фтор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6-метил-3-азабицикло[3,1,0]гекс-1-ил]циклопропанкарбоксами д	(1R,5S,6S)-3-(5-фтор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6-метил-3-азабицикло[3,1,0]гексан-1-амина гидрохлорид (Получение 91) и (R)-2,2-дифторциклопропан-1-карбоновая кислота (Получение 69).	ЖХ-МС Rt = 0,50 минут МС m/z 408 [M+H] ⁺ [α] _D ²⁰ = -7,1 (с 1,095, EtOH) ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ м.ч. 0,90 (м, 5H), 1,30 (м, 1H), 1,70-2,00 (м, 3H), 2,40 (м, 1H), 3,60-4,00 (м, 5H), 7,40 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,90 (м, 1H), 8,90-9,00 (м, 2H). PM B.
98	(1S,2S)-2-циано-N-[[1S,5R,6R)-3-(2-[[6-(2-гидроксиэтокси)пиридин-3-ил]амино]-5-метилпиримидин-4-ил)-6-метил-3-азабицикло[3,1,0]гекс-1-ил]циклопропанкарбоксами д	2-((5-((4-((1S,5R,6R)-1-амино-6-метил-3-азабицикло[3,1,0]гексан-3-ил)-5-метилпиримидин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)окси)этан-1-ол (Получение 92) и (1S,2S)-2-цианоциклопропан-1-карбоновая кислота (Получение 73).	Rt = 5,64 минут МС m/z 450 [M+H] ⁺ PM A.
99	(1S)-2,2-дифтор-N-[[1S,5R,6R)-3-(5-фтор-2-((1-оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6-метил-3-азабицикло[3,1,0]гекс-1-ил]циклопропанкарбоксами д	(1S,5R,6R)-3-(5-фтор-2-((1-оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6-метил-3-азабицикло[3,1,0]гексан-1-амин (Получение 93) и (S)-2,2-дифторциклопропан-1-карбоновая кислота (Получение 68).	¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d ₄): δ м.ч. 1,03 (д, 3H), 1,31-1,40 (м, 1H), 1,71-1,89 (м, 2H), 1,99 (дт, 1H), 2,41-2,53 (м, 1H), 3,73-3,85 (м, 2H), 4,08 (дд, 2H), 4,95-5,09 (м, 4H), 5,48 (м, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,75 (д, 1H), 8,04 (с, 1H). МС m/z 450 [M+H] ⁺ PM C.

Примеры 100 и 101.

5-[[4-((1S,5R,6R)-1-((Циклопропилкарбонил)амино)-6-метил-3-азабицикло[3,1,0]гекс-3-ил)-5-фторпиримидин-2-ил)амино]-N,3-диметилпиридин-2-карбоксами д и 5-[[4-((1R,5S,6S)-1-((циклопропилкарбонил)амино)-6-метил-3-азабицикло[3,1,0]гекс-3-ил)-5-фторпиримидин-2-ил)амино]-N,3-диметилпиридин-2-карбоксами д.

Названные соединения получали согласно способу, описанному для примера 5 с использованием транс-рацемического N-(3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-6-метил-3-азабицикло[3,1,0]гексан-1-ил)циклопропанкарбоксамида (получение 95) и 5-амино-N,3-диметилпиридинамида (получение 38). Остаток чистили и разделяли на энантиомеры, используя хиральную хроматографию: Хиральная колонка: Lux Cellulose-4, 250 мм×21,2 мм×5 мкм, подвижная фаза А: сверхкритический CO₂, подвижная фаза В: метанол, А:В 65:35; скорость потока 80 мл/мин. Первый изомер элюирования: пример 100; второй изомер элюирования: пример 101. МС m/z 440 [M+H]⁺.

Пример 102.

N-[[1S,5R,6R)-3-(5-Фтор-2-[[6-(2-гидроксиэтил)пиридин-3-ил]амино]пиримидин-4-ил)-6-метил-3-

азабицикло[3.1.0]гекс-1-ил]циклопропанкарбоксамид.

Названное соединение получали согласно способу, описанному для примера 5 с использованием N-((1S,5R,6R)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-6-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)циклопропанкарбоксамид (получение 95) и 2-(5-аминопиридин-2-ил)этан-1-ола (получение 116). Остаток чистили, используя силикагелевую колоночную хроматографию с элюированием 10% MeOH в ДХМ с последующей препаративной ВЭЖХ (способ очистки В).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.ч. 0,64-0,66 (м, 4H), 0,90 (д, 3H), 1,24-1,28 (м, 1H), 1,49 (м, 1H), 1,76-1,77 (м, 1H), 2,76-2,80 (м, 2H), 3,39 (с, 1H), 3,64-3,70 (м, 4H), 3,87-3,88 (м, 1H), 4,59-4,61 (м, 1H), 7,13 (д, 1H), 7,94 (д, 1H), 7,97 (д, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 9,20 (с, 1H).

МС m/z 413 [M-H]⁻

Примеры 103 и 104.

N-((1S,5R,6R)-3-[5-Фтор-2-({6-[(2R)-1-гидроксипропан-2-ил]пиридин-3-ил}амино)пиримидин-4-ил]-6-метил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-1-ил]циклопропанкарбоксамид и N-((1S,5R,6R)-3-[5-фтор-2-({6-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]пиридин-3-ил}амино)пиримидин-4-ил]-6-метил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-1-ил]циклопропанкарбоксамид.

Названные соединения получали согласно способу, описанному для примера 5 с использованием N-((1S,5R,6R)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-6-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)циклопропанкарбоксамид (получение 95) и рацемического 2-(5-аминопиридин-2-ил)пропан-1-ола (получение 40). Остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии с элюированием 10% MeOH в ДХМ с последующей препаративной ВЭЖХ (получение способ В). Рацемат разделяли на энантиомеры с использованием хиральной хроматографии:

Хиральная колонка: Chiralpak IC, 250 мм×30 мм×5 мкм, подвижная фаза А:

сверхкритический CO₂, подвижная фаза В: IPA (0,1% аммиака), А:В 60:40; скорость потока 70 мл/мин.

Первый изомер элюирования был произвольно назначен как пример 103;

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄): δ м.ч. 0,76-0,86 (м, 4H), 1,00-1,02 (м, 3H), 1,28-1,38 (м, 4H), 1,54 (м, 1H), 1,76-1,83 (м, 1H), 3,00-3,05 (м, 1H), 3,66-3,80 (м, 4H), 4,03-4,05 (м, 2H), 7,23-7,27 (д, 1H), 7,80-7,81 (д, 1H), 8,04-8,05 (д, 1H), 8,84 (с, 1H).

МС m/z 449 [M+Na]⁺, 99,2% э.и.

Второй изомер элюирования был произвольно назначен как пример 104;

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄): δ м.ч. 0,76-0,86 (м, 4H), 1,00-1,02 (м, 3H), 1,28-1,38 (м, 4H), 1,54 (м, 1H), 1,76-1,83 (м, 1H), 3,00-3,05 (м, 1H), 3,66-3,80 (м, 4H), 4,03-4,05 (м, 2H), 7,23-7,27 (д, 1H), 7,80-7,81 (д, 1H), 8,04-8,05 (д, 1H), 8,84 (с, 1H).

МС m/z 449 [M+Na]⁺, 94% э.и.

Пример 105.

N-((1S,5R,6R)-3-(2-({5-Хлор-6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил}амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-6-метил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-1-ил]циклопропанкарбоксамид.

Названное соединение получали согласно способу, описанному для примера 5 с использованием N-((1S,5R,6R)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-6-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)циклопропанкарбоксамид (получение 95) и (5-амино-3-хлорпиридин-2-ил)метанола (получение 122). Остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии с элюированием 30% петролейным эфиром в EtOAc с последующей препаративной ВЭЖХ (способ очистки В).

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄): δ м.ч. 0,76-0,78 (м, 2H), 0,86 (м, 2H), 1,01-1,03 (м, 3H), 1,35-1,37 (м, 1H), 1,53 (м, 1H), 1,82 (м, 1H), 3,75-3,78 (м, 2H), 4,04 (м, 2H), 4,72 (с, 2H), 7,85 (м, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,65 (с, 1H).

МС m/z 433 [M+H]⁺.

Пример 106.

N-((1S,5R,6R)-3-[2-({5-Хлор-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]пиридин-3-ил}амино)-5-фторпиримидин-4-ил]-6-метил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-1-ил]циклопропанкарбоксамид.

В раствор трет-бутил ((1S,5R,6R)-3-(2-((5-хлор-6-((S)-1-гидроксиэтил)пиридин-3-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-6-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)карбамата (получение 138 350 мг, 0,718 ммоль) в MeOH (10 мл) по каплям добавляли 4 M HCl в диоксане (10 мл, 4 M). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч перед концентрированием в вакууме. Остаток (54 мг, 0,143 ммоль) растворяли в ДМФ (10 мл) и обрабатывали триэтиламино (86 мг, 0,85 ммоль), циклопропанкарбоновой кислотой (24 мг, 0,28 ммоль) и NATU (86 мг, 0,23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и чистили непосредственно с использованием препаративной ВЭЖХ (способ очистки В), получая названное соединение (38 мг, 58%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.ч. 0,62-0,73 (м, 3H), 0,93 (с, 2H), 1,16-1,21 (м, 1H), 1,24-1,31 (м, 1H), 1,37 (д, 2H), 1,46-1,56 (м, 1H), 1,72-1,85 (м, 1H), 3,06-3,15 (м, 1H), 3,58-3,76 (м, 1H), 3,86-3,97 (м, 1H), 4,97-5,08 (м, 1H), 7,98-8,05 (м, 1H), 8,29-8,40 (м, 1H), 8,69-8,79 (м, 2H), 9,50-9,60 (м, 1H).

МС m/z 447 $[M+H]^+$.

Примеры 107 и 108.

$N-[(1S,5R)-3-(5\text{-Хлор-2-}\{[1-(2\text{-гидроксиэтил})-1H\text{-пиразол-4-ил}]\text{амино}\}\text{пиримидин-4-ил})-3\text{-азабиикло}[3.1.0]\text{гекс-1-ил}]\text{циклопропанкарбоксамид}$ и $N-[(1R,5S)-3-(5\text{-хлор-2-}\{[1-(2\text{-гидроксиэтил})-1H\text{-пиразол-4-ил}]\text{амино}\}\text{пиримидин-4-ил})-3\text{-азабиикло}[3.1.0]\text{гекс-1-ил}]\text{циклопропанкарбоксамид}$.

Рацемическое названное соединение получали согласно способу, описанному для примера 49 с использованием рацемического $N-(3-(2,5\text{-дихлорпиримидин-4-ил})-3\text{-азабиикло}[3.1.0]\text{гексан-1-ил})\text{циклопропанкарбоксиамида}$ (получение 98) и 4-амино-1H-пиразол-1-этанола.

Рацемат разделяли на его энантиомеры с использованием препаративной хиральной хроматографии, как описано ниже:

хиральная колонка: Chiraipak Ad 250 мм×30 мм в.д. 20 мкм; подвижная фаза: сверхкритический CO_2 :EtOH (0,2% аммиака) 45:55; скорость потока: 80 мл/мин.

Первый изомер элюирования: пример 107:

^1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4): δ м.ч. 0,76-0,79 (м, 3H), 0,86-0,87 (м, 2H), 1,10 (м, 1H), 1,28 (м, 1H), 1,54 (м, 1H), 1,76 (м, 1H), 3,73 (м, 1H), 3,87 (м, 2H), 3,91-3,94 (м, 1H), 4,16 (м, 3H), 4,47-4,49 (м, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,87 (с, 1H).

МС m/z 404 $[M+H]^+$.

Второй изомер элюирования: пример 108:

^1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4): δ м.ч. 0,76-0,79 (м, 3H), 0,86-0,87 (м, 2H), 1,10 (м, 1H), 1,28 (м, 1H), 1,54 (м, 1H), 1,76 (м, 1H), 3,73 (м, 1H), 3,87 (м, 2H), 3,91-3,94 (м, 1H), 4,16 (м, 3H), 4,47-4,49 (м, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,87 (с, 1H).

МС m/z 404 $[M+H]^+$.

Пример 109.

(1S)-2,2-Дифтор- $N-[(1S,5S)-3-(5\text{-фтор-2-}[(1\text{-метил-1H-пиразол-4-ил})\text{амино}]\text{пиримидин-4-ил})-5\text{-гидроксиэтил})-3\text{-азабиикло}[3.1.0]\text{гекс-1-ил}]\text{циклопропанкарбоксамид}$.

Названное соединение получали согласно способу, описанному для примера 49 с использованием (S)- $N-[(1S,5S)-3-(2\text{-хлор-5-фторпиримидин-4-ил})-5\text{-гидроксиэтил})-3\text{-азабиикло}[3.1.0]\text{гексан-1-ил})-2,2\text{-дифторциклопропан-1-карбоксиамида}$ (получение 88) и 1-метил-1H-пиразол-4-иламина при 85°C. Остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии с элюированием 0-5% MeOH в ДХМ.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4): δ м.ч. 1,78-1,88 (м, 1H), 2,00-2,10 (м, 1H), 2,55-2,65 (м, 1H), 3,70 (м, 1H), 3,70 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,95-4,00 (м, 1H), 4,10-4,20 (м, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,80 (с, 2H).

МС m/z 424 $[M+H]^+$.

Пример 110.

(1R,2R)-2-Циано- $N-[(1S,5S)-3-(5\text{-фтор-2-}[(1\text{-метил-1H-пиразол-4-ил})\text{амино}]\text{пиримидин-4-ил})-5\text{-гидроксиэтил})-3\text{-азабиикло}[3.1.0]\text{гекс-1-ил}]\text{циклопропанкарбоксамид}$.

Названное соединение получали согласно способу, описанному для примера 109 с использованием рацемического-(1R,2R)- $N-(3-(2\text{-хлор-5-фторпиримидин-4-ил})-5\text{-гидроксиэтил})-3\text{-азабиикло}[3.1.0]\text{гексан-1-ил})-2\text{-цианоциклопропан-1-карбоксиамида}$ (получение 89). Рацемат разделяли на его энантиомеры с использованием хиральной хроматографии, как описано ниже:

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ м.ч. 1,05 (д, 1H), 1,13 (м, 1H), 1,50 (м, 2H), 2,02 (м, 1H), 2,33 (м, 1H), 3,60-3,79 (м, 4H), 3,87 (с, 3H), 3,98 (м, 1H), 4,09 (м, 1H), 4,16 (м, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,77-7,78 (м, 2H).

Колонка: Cellulose-3 21 мм×250 мм×5 мкм; подвижная фаза А: CO_2 ; подвижная фаза В: MeOH; 90:10 А:В; удержание в течение 10 мин; 65 мл/мин. Пик 2; $R_t = 7,08$ мин, МС m/z 413 $[M+H]^+$.

Пример 111.

4-((4-[6-(2,2-Дифторпропаноил)-3,6-дизабиикло[3.1.1]гепт-3-ил]-5-фторпиримидин-2-ил)амино)-N-этил-2-метилбензамид.

В раствор 4-((4-(3,6-дизабиикло[3.1.1]гептан-3-ил)-5-фторпиримидин-2-ил)амино)-N-этил-2-метилбензамида (получение 126, 25 мг, 0,067 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли 2,2-дифторпропановую кислоту (7 мг, 0,067 ммоль), НАТУ (25 мг, 0,066 ммоль) и триэтиламин (0,03 мл, 0,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, органическую фазу собирали, используя картридж для разделения фаз и концентрировали в вакууме. Остаток чистили с использованием препаративной ВЭЖХ (способ 1, от 5% В до 50% В на 8,5 мин, до 100% В на 9 мин, удержание при 100% В до 10 мин), получая названное соединение.

Условия препаративной ВЭЖХ.

Способ 1: Waters Sunfire C18 19×500 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 0,05% ТФО в воде; подвижная фаза В: 0,05% ТФО в ацетонитриле; скорость потока 25 мл/мин.

Способ 2: Waters Sunfire C18 19×500 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 0,05% Муравьиная кислота в воде; подвижная фаза В: 0,05% Муравьиная кислота в ацетонитриле; скорость потока 25 мл/мин.

Условия ЖХ-МС QC.

Колонка: Waters Atlantis dC18 4,6×50 мм, 5 мкм.

Modifier: ТФО 0,05%.

Градиент: 95% воды: 5% MeCN линейный до 5% воды : 95% MeCN более 4 мин, удержание в течение от 1 мин до 5 мин. Скорость потока: 2 мл/мин.

МС способ: ESI+; диапазон сканирования 160-650 Да.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ м.ч. 1,15 (т, 3H), 1,77-1,88 (м, 4H), 2,37 (с, 3H), 2,86 (кв, 1H), 3,23-3,30 (м, 2H), 4,02-4,09 (м, 2H), 4,09-4,19 (м, 2H), 4,65 (ш с, 1H), 4,92 (ш с, 1H), 7,31 (д, 1H), 7,60 (ш с, 2H), 8,05-8,12 (м, 2H), 9,36 (с, 1H).

ЖХ-МС Rt = 1,96 мин; МС m/z 463 [M+H]⁺.

Пример 112.

N-Этил-4-({5-фтор-4-[6-(2-фтор-2-метилпропаноил)-3,6-дизабицикло[3.1.1]гепт-3-ил]пиримидин-2-ил}амино)-2-метилбензамид.

Названное соединение получали, чистили и анализировали, как описано для примера 111 с использованием 2-фтор-2-метилпропановой кислоты и 4-((4-(3,6-дизабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-5-фторпиримидин-2-ил)амино)-N-этил-2-метилбензамида (получение 126). Препаративная ВЭЖХ Способ 1, от 10% В до 50% В на 8,5 мин, до 100% В на 9 мин, удержание при 100% В до 10 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ м.ч. 1,13 (т, 3H), 1,38-1,49 (м, 3H), 1,52-1,61 (м, 3H), 1,74 (д, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,77 (кв, 1H), 3,20-3,28 (м, 2H), 3,94 (д, 1H), 4,02 (д, 1H), 4,06-4,13 (м, 1H), 4,17 (д, 1H), 4,52 (ш с, 1H), 4,82 (ш с, 1H), 7,28 (д, 1H), 7,54-7,63 (м, 2H), 8,05 (д, 2H), 9,31 (с, 1H).

ЖХ-МС Rt = 1,95 мин; МС m/z 459 [M+H]⁺.

Пример 113.

4-({4-[6-(Циклопропилкарбонил)-3,6-дизабицикло[3.1.1]гепт-3-ил]пиримидин-2-ил}амино)-N-этил-2-метилбензамид.

Названное соединение получали, чистили и анализировали, как описано для примера 111 с использованием циклопропанкарбонической кислоты и трет-бутил 3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-3,6-дизабицикло[3.1.1]гептаны-6-карбоксилата гидрохлорида (получение 128). Препаративная ВЭЖХ Способ 2, от 5% В до 100% В на 8,5 мин, удержание при 100% В до 10 мин. ЖХ-МС Rt = 1,57 мин; МС m/z 421 [M+H]⁺.

Пример 114.

4-({4-[6-(2,2-Дифторпропаноил)-3,6-дизабицикло[3.1.1]гепт-3-ил]пиримидин-2-ил}амино)-N-этилбензамид.

Названное соединение получали, чистили и анализировали, как описано для примера 115 с использованием 2,2-дифторпропановой кислоты и 4-((4-(3,6-дизабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-N-этилбензамида гидрохлорида (получение 127). Препаративная ВЭЖХ Способ 1, от 10% В до 60% В на 8,5 мин, до 100% В на 9 мин, удержание при 100% В до 10 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ м.ч. 1,17 (т, 3H), 1,76-1,88 (м, 4H), 2,87-2,95 (м, 1H), 3,28-3,37 (м, 2H), 3,84-4,14 (м, 4H), 4,70 (ш с, 1H), 4,97 (ш с, 1H), 6,51 (д, 1H), 7,75-7,83 (м, 2H), 7,91 (ш с, 2H), 8,14 (д, 1H), 8,42 (ш с, 1H), 10,48 (ш с, 1H).

ЖХ-МС Rt = 1,93 мин; МС m/z 431 [M+H]⁺.

Пример 115.

N-Этил-2-метил-4-({4-[6-(трифторацетил)-3,6-дизабицикло[3.1.1]гепт-3-ил]пиримидин-2-ил}амино)бензамид.

В раствор 4-((4-(3,6-дизабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-N-этил-2-метилбензамида гидрохлорида (получение 128, 30 мг, 0,077 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли триэтиламин (0,1 мл, 0,7 ммоль) с последующим ТФОК (2 капли). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, концентрировали в вакууме, и чистили, и анализировали с использованием препаративной ВЭЖХ (способ 2, от 5% В до 100% В на 8,5 мин, удержание при 100% В до 10 мин), как описано для примера 111, получая названное соединение. ЖХ-МС Rt = 1,76 мин; МС m/z 449 [M+H]⁺.

Пример 116.

N-Этил-4-({5-фтор-4-[6-(трифторацетил)-3,6-дизабицикло[3.1.1]гепт-3-ил]пиримидин-2-ил}амино)-2-метилбензамид.

Раствор 1-(3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-3,6-дизабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)-2,2,2-трифторетан-1-она (получение 129, 100 мг, 0,31 ммоль) и 4-амино-N-этил-2-метилбензамида (РСТ публикация № WO 2006109846) в изопропанол (3 мл) обрабатывали 1 каплей конц.НСl и нагревали до 140°C в течение 40 мин под действием микроволнового излучения. Реакционную смесь охлаждали, концентрировали в вакууме и использовали непосредственно на следующей стадии.

Пример 117.

5-({4-[(1R,5S)-8-{{(1S)-2,2-Дифторциклопропил}карбонил}-3,8-дизабицикло[3.2.1]окт-3-ил]пиримидин-2-ил}амино)-3-фторпиримидин-2-карбоксамид.

В раствор получения 144 (280 мг, 0,815 ммоль) и получения 68 (129 мг, 1,06 ммоль) в ДМФ (30 мл) добавляли ТЭА (330 мг, 3,26 ммоль) и НАТУ (372 мг, 0,979 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при

комнатной температуре (10 °С) в течение 18 ч. Раствор концентрировали и чистили, используя препаративную ВЭЖХ. Условия препаративной ВЭЖХ Phenomenex Synergi C18 150×30 мм, 4 мкм; подвижная фаза А: ацетонитрил; подвижная фаза В: вода (регулировали до рН 10 аммиаком). Скорость потока: 35 мл/мин. ЖХ-МС: (M+1 =447,9, M+23=469,9)

Рацемат отделяли с использованием хиральной хроматографии с использованием Chiralpal AS-H колонки (150 мм×4,6 мм×5 мкм); подвижная фаза А: от 5% CO₂ до 40%; подвижная фаза В: MeOH с 0,05% DEA, получая названное соединение (143 мг, 39%) с Rt =8,12 мин. ЖХ-МС Rt = 0,73 мин, МС m/z 448,1 [M+H]

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.ч. 1,58-2,10 (м, 6H), 2,93-3,28 (м, 3H), 4,04-4,33 (м, 2H), 4,57-4,78 (м, 2H), 6,41 (дд, 1H), 7,37 (ш с, 1H), 7,80 (ш с, 1H), 8,10 (дд, 1H), 8,27 (м, 1H), 8,67 (д, 1H), 9,88 (с, 1H).

Получение 1.

5-((4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-N,3-диметилпиколинамида гидрохлорид.

Стадия 1.

В трет-бутил (1R,5S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (получение 34, 500 мг, 1,54 ммоль) и 5-амино-N,3-диметилпиколинамида (получение 38, 458 мг, 2,78 ммоль) в DMA (20 мл) добавляли карбонат цезия (1 г, 3,08 ммоль), ксантифос (178 мг, 0,31 ммоль) и палладия ацетат (69 мг, 0,31 ммоль). Реакционную смесь продували азотом в течение 1 мин перед нагреванием до 130°C под действием микроволнового излучения в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали и концентрировали в вакууме.

Остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии с элюированием 50-80% EtOAc в петролейном эфире.

Стадия 2.

Полученное в результате твердое вещество растворяли в ДХМ (20 мл) и обрабатывали 4 М HCl в диоксане (20 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, получая названное соединение в виде гидрохлоридной соли.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.ч. 1,67-1,83 (м, 2H), 1,90-2,06 (м, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,78 (ш с, 3H), 3,59-3,72 (м, 2H), 4,16-4,27 (м, 4H), 6,66-6,77 (м, 1H), 7,88 (ш с, 1H), 8,17 (д, 1H), 8,46-8,60 (м, 1H), 8,66 (ш с, 1H), 9,61-9,75 (м, 1H), 10,03-10,16 (м, 1H), 11,09 (ш с, 1H).

МС m/z 354 [M+H]⁺.

Следующие получения получали согласно способу, описанному для получения 1 с использованием трет-бутил (1R,5S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (получение 34) и соответствующего амина, как описано ниже. Соединения выделяли в виде гидрохлоридных солей, если не указано иное.

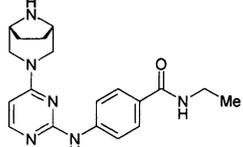
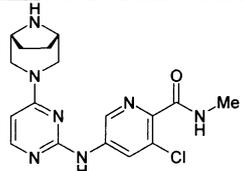
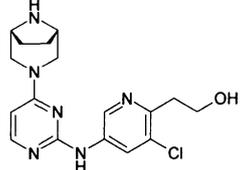
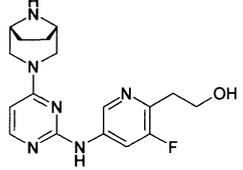
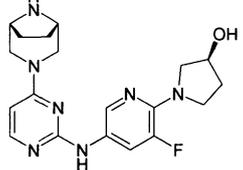
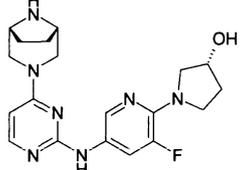
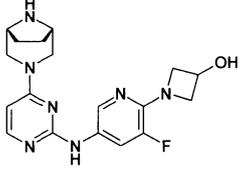
Снятие защиты: способ В: Вос-защищенное промежуточное соединение растворяли в ДХМ, обрабатывали ТФО и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч.

Реакционную смесь подщелачивали до рН 10 путем добавления триэтиламина. Раствор концентрировали в вакууме и чистили, используя силикагелевую колоночную хроматографию с элюированием 10% MeOH в EtOAc или 96:3:1 ДХМ:MeOH:NH₃.

Снятие защиты: способ С: Вос-защищенное промежуточное соединение растворяли в ДХМ, обрабатывали ТФО и перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч.

Реакционную смесь концентрировали в вакууме, растворяли в MeOH и элюировали через карбонатный картридж, получая свободное от исходных веществ.

Номер получения	Структура	Название	SM/Данные
2		Рацемический 2-(5-((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-пиримидин-2-ил)пропан-1-ола гидрохлорид	Рацемический 2-(5-аминопиримидин-2-ил)пропан-1-ол (Получение 40). Использовали непосредственно на следующей стадии.
3		5-((4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-N-этил-3-метилпиколинамида гидрохлорид	5-амино-N-этил-3-метилпиколинамид (Получение 42). Использовали непосредственно на следующей стадии.

4		4-((4-((1R,5S)-3,8-диазабicyclo[3.2.1]окт ан-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-N-этилбензамида гидрохлорид	4-амино-N-этил бензамид. Использовали непосредственно на следующей стадии.
5		5-((4-((1R,5S)-3,8-диазабicyclo[3.2.1]окт ан-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-3-хлор-N-метилпиколинамида гидрохлорид	5-амино-3-хлор-N-метилпиколинамид (Получение 39). Использовали непосредственно на следующей стадии.
6		2-(5-((4-((1R,5S)-3,8-диазабicyclo[3.2.1]окт ан-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-3-хлорпиридин-2-ил)этан-1-ола гидрохлорид	2-(5-амино-3-хлорпиридин-2-ил)этан-1-ол (Получение 45). Использовали непосредственно на следующей стадии.
7		2-(5-((4-((1R,5S)-3,8-диазабicyclo[3.2.1]окт ан-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-3-фторпиридин-2-ил)этан-1-ола гидрохлорид	2-(5-амино-3-фторпиридин-2-ил)этан-1-ол (Получение 46). Использовали непосредственно на следующей стадии.
8		(S)-1-(5-((4-((1R,5S)-3,8-диазабicyclo[3.2.1]окт ан-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-3-ола гидрохлорид	(S)-1-(5-амино-3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-3-ол (Получение 47). Использовали непосредственно на следующей стадии.
9		(R)-1-(5-((4-((1R,5S)-3,8-диазабicyclo[3.2.1]окт ан-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-3-ола гидрохлорид	(R)-1-(5-амино-3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-3-ол (Получение 48). Использовали непосредственно на следующей стадии.
10		1-(5-((4-((1R,5S)-3,8-диазабicyclo[3.2.1]окт ан-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-3-фторпиридин-2-ил)азетидин-3-ола гидрохлорид	1-(5-амино-3-фторпиридин-2-ил)азетидин-3-ол (Получение 49). Использовали непосредственно на следующей стадии.

11		2-((5-((4-((1R,5S)-3,8-диазабигидро[3,2,1]октан-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-3-хлорпиридин-2-ил)окси)этан-1-ола гидрохлорид	2-((5-амино-3-хлорпиридин-2-ил)окси)этан-1-ола (Получение 50). Использовали непосредственно на следующей стадии.
12		5-((4-((1R,5S)-3,8-диазабигидро[3,2,1]октан-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-3-фторпиридин-2-ил)метанола гидрохлорид	5-амино-3-фтор-2-пиридин метанол (РСТ публикация No. WO2013013815) Использовали непосредственно на следующей стадии.
13		2-((5-((4-((1R,5S)-3,8-диазабигидро[3,2,1]октан-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)-2-метилпропаннитрил	2-)5-аминопиридин-2-ил)-2-метилпропаннитрил и с использованием снятия защиты по способу В.
14		5-((4-((1R,5S)-3,8-диазабигидро[3,2,1]октан-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-3-фтор-N-метилпиколинамида гидрохлорид	5-амино-3-фтор-N-метилпиколинамид (Получение 51).
15		4-((4-((1R,5S)-3,8-диазабигидро[3,2,1]октан-3-ил)-N-(1-тозил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин	1-[(4-метилфенил)сульфонил]-1H-пиразол-4-амин (РСТ публикация No. WO 2011106114). Снятие защиты по способу С. ЖХ-МС Rt = 0,73 минут МС m/z 426 [M+H] ⁺
16		4-((4-((1R,5S)-3,8-диазабигидро[3,2,1]октан-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-N,6-диметилпиколинамид	4-амино-N,6-диметилпиколинамид (Получение 44). Снятие защиты по способу В. ЖХ-МС Rt = 0,39 минут МС m/z 354 [M+H] ⁺
17		4-((4-((1R,5S)-3,8-диазабигидро[3,2,1]октан-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-6-(гидроксиметил)-N-метилпиколинамида гидрохлорид	4-амино-6-(гидроксиметил)-N-метилпиколинамид гидрохлорид (Получение 125). Использовали непосредственно на следующей стадии.

Получение 18.

5-((4-((1R,5S)-3,8-Диазабигидро[3,2,1]октан-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-3-метилпиколинамид гидрохлорид.

Названное соединение получали согласно способу, описанному для получения 1 стадия 1. На следующей за Бухвальдом стадии промежуточное соединение нагревали с аммиаком в метаноле до 90°C в герметически закрытой емкости. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали в вакууме перед снятием защиты, применяя HCl, как описано.

Получение 19.

4-((1R,5S)-3,8-Диазабигидро[3,2,1]октан-3-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин гидрохлорид.

Раствор трет-бутил (1R,5S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-3,8-диазабигидро[3,2,1]октан-8-карбоксилата (получение 34, 2,25 г, 6,93 ммоль) и 1-метил-1H-пиразол-4-иламина гидрохлорида (1,02 г, 7,62 ммоль) в iPrOH (30 мл) нагревали до 140°C под действием микроволнового излучения в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, получая названное соединение в виде гидрохлоридной соли (2,2 г, 99%).

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄): δ м.ч. 1,97-2,02 (м, 2H), 2,19-2,20 (м, 2H), 3,48-3,51 (м, 1H), 3,72-3,78 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 4,20-4,31 (м, 3H), 6,67 (д, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,86 (м, 2H).

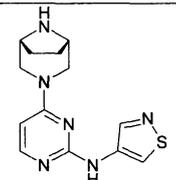
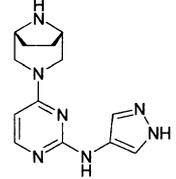
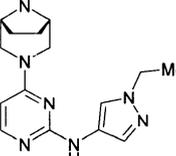
МС m/z 286 [M+H]⁺.

Получение 20.

2-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)этан-1-ола гидрохлорид.

В раствор трет-бутил (1R,5S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (получение 34, 200 мг, 0,617 ммоль) и 4-амино-1H-пиразол-1-этанола (134 мг, 0,74 ммоль) в iPrOH (10 мл) добавляли 3 капли концентрированной HCl при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 140°C под действием микроволнового излучения в течение 40 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, получая названное соединение, и использовали непосредственно на следующей стадии в виде гидрохлоридной соли.

Следующие получения получали согласно способу, описанному для получения 20 с использованием трет-бутил (1R,5S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (получение 34) и соответствующего амина, как описано ниже. Соединения выделяли в виде гидрохлоридных солей.

Номер получения	Структура	Название	SM/Данные
21		N-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-2-ил)изотиазол-4-амина гидрохлорид	МС m/z 289 [M+H] ⁺ 4-изотиазоламин
22		4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-N-(1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амина гидрохлорид	трет-бутил 4-амино-1H-пиразол-1-карбоксилат (PCT публикация No. WO 2012022681).
23		4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-N-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амина гидрохлорид	МС m/z 300 [M+H] ⁺ 1-этил-1H-пиразол-4-амин

Получение 24.

4-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-фторпиримидин-2-ил)амино)-N-этилбензамида гидрохлорид.

Стадия 1.

В раствор трет-бутил (1R,5S)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (получение 35, 0,5 г, 1,5 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли 4-амино-N-этил бензамид (0,26 г, 1,6 ммоль), RuPHOS палладия (II) фенэтиламина хлорид (0,1 г, 0,1 ммоль) и натрия трет-бутоксид (0,15 г, 1,5 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 120°C под действием микроволнового излучения в течение 25 мин. Реакционную смесь охлаждали и элюировали, применяя картридж для твердофазной экстракции. Фильтрат чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии с элюированием 0-20% MeOH в ДХМ, получая Вос-защищенное промежуточное соединение (0,65 г, 95%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.ч. 1,07 (т, 3H), 1,37-1,41 (м, 9H), 1,67 (д, 2H), 1,78-1,86 (м, 2H), 3,13-3,18 (м, 2H), 3,18-3,26 (м, 2H), 4,07-4,13 (м, 2H), 4,20 (ш с, 2H), 7,65-7,69 (м, 2H), 7,69-7,74 (м, 2H), 8,02 (д, 1H), 8,19 (т, 1H), 9,43 (с, 1H).

Стадия 2.

Промежуточное соединение растворяли в ДХМ (5 мл) и MeOH (2 мл) и обрабатывали 4 M HCl в диоксане. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч перед концентрированием в вакууме, получая названное соединение в виде гидрохлоридной соли.

Получение 25.

4-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-фторпиримидин-2-ил)амино)-N-этил-2-метилбензамида гидрохлорид.

трет-Бутил (1R,5S)-3-(2-((4-этилкарбамоил)-3-метилфенил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (пример 74) растворяли в ДХМ (5 мл) и MeOH (2 мл) и обрабатывали 4 M HCl в диоксане. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч перед концентрированием в вакууме, получая названное соединение в виде гидрохлоридной соли.

Получение 26.

5-(4-((1R,5S)-3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-3-метилпиколинамида

гидрохлорид.

Раствор трет-бутил (1R,5S)-3-(2-((6-(этоксикарбонил)-5-метилпиримидин-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (получение 33, 100 мг, 0,214 ммоль) в NH₃/MeOH (15 мл) нагревали до 90°C в герметически закрытой емкости в течение 18 ч. Раствор концентрировали в вакууме, и остаток обрабатывали 4 М HCl в диоксане (20 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Раствор концентрировали в вакууме, получая названное соединение в виде гидрохлоридной соли.

Получение 27.

((1R,5S)-3-(2-Хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)(циклопропил)метанол.

В суспензию (1R,5S)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октана (получение 31, 4 г, 11,7 ммоль), циклопропанкарбонической кислоты (2 г, 23,4 ммоль) и триэтиламина (3,5 г, 35,1 ммоль) в ДМФ (40 мл) добавляли HATU (5,33 г, 14 ммоль) при комнатной температуре. После добавления, реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и чистили, используя силикагелевую колоночную хроматографию с элюированием 20% петролейным эфиром в EtOAc, получая названное соединение (2,5 г, 70%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 0,80-0,86 (м, 2H), 1,01-1,05 (м, 2H), 1,66-2,09 (м, 5H), 3,29-3,34 (м, 2H), 4,23-4,26 (м, 1H), 4,37-4,40 (м, 1H), 4,53-4,52 (м, 1H), 4,77-4,78 (м, 1H), 7,94-7,95 (м, 1H).

МС m/z 311 [M+H]⁺.

Получение 28.

((1R,5S)-3-(2-Хлорпиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)(циклопропил)метанол.

В раствор (1R,5S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октана (получение 32, 3,5 г, 15,57 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли триэтиламин (7,86 г, 78 ммоль) и циклопропанкарбонилхлорид (3,26 г, 31 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (100 мл). Органический слой собирали, сушили, концентрировали в вакууме и чистили, используя силикагелевую колоночную хроматографию с элюированием 10% MeOH, получая названное соединение (2,5 г, 55%).

МС m/z 293 [M+H]⁺.

Получение 29.

(1R,5S)-3-(2-Хлорпиримидин-4-ил)-N-этил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид.

В раствор (1R,5S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октана (получение 32, 170 мг, 0,6173 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли триэтиламин (125 мг, 1,23 ммоль) с последующим добавлением изоцианатозтана (175,4 мг, 2,47 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч перед концентрированием в вакууме и далее чистили, используя силикагелевую колоночную хроматографию с элюированием 20% петролейным эфиром в EtOAc, получая названное соединение (184 мг, 100%).

МС m/z 296 [M+H]⁺.

Получение 30.

Рацемический ((1R,5S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)(2,2-дифторциклопропил)метанол.

Названное соединение получали согласно способу, описанному для получения 27 с использованием рацемической 2,2-дифторциклопропан-1-карбоновой кислоты. МС m/z 329 [M+H]⁺.

Получение 31.

(1R,5S)-3-(2-Хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан.

Названное соединение получали согласно способу, описанному для получения 25 с использованием трет-бутил (1R,5S)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (получение 35).

Получение 32.

(1R,5S)-3-(2-Хлорпиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан.

Названное соединение получали согласно способу, описанному для получения 125 с использованием трет-бутил (1R,5S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (получение 34) в диоксане.

Получение 33.

трет-Бутил (1R,5S)-3-(2-((6-(этоксикарбонил)-5-метилпиримидин-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат.

Названное соединение получали согласно способу, описанному для получения 1 стадия 1 с использованием трет-бутил (1R,5S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (получение 34) и этил-5-амино-3-метилпиколината (получение 41).

МС m/z 469 [M+H]⁺.

Получение 34.

трет-Бутил (1R,5S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат.

В раствор трет-бутил (1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (получение 36, 11 г, 52

ммоль) в MeOH (500 мл) добавляли 2,4-дихлорпиримидин (8,4 г, 57 ммоль) и ТЭА (6,7 г, 66 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч перед концентрированием в вакууме. Остаток чистили, используя силикагелевую колоночную хроматографию с элюированием 20% EtOAc в петролейном эфире, получая названное соединение в виде белого твердого вещества (12 г, 71%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,48 (с, 9H), 1,63-1,74 (м, 2H), 1,97 (ш с, 2H), 3,18 (ш с, 2H), 3,38-3,74 (м, 1H), 4,36 (ш с, 3H), 6,35 (д, 1H), 8,06 (д, 1H).

МС m/z 325 [M+H]⁺.

Получение 35.

трет-Бутил (1R,5S)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат.

Названное соединение получали согласно способу, описанному для получения 36 с использованием 2,4-дихлор-5-фторпиримидина. Остаток чистили, используя силикагелевую колоночную хроматографию с элюированием 0-100% EtOAc в гептанах.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.ч. 1,38 (с, 9H), 1,62 (д, 2H), 1,76-1,84 (м, 2H), 3,16 (д, 2H), 4,08 (д, 2H), 4,15-4,22 (м, 2H), 8,17 (д, 1H).

Получение 36.

трет-Бутил (1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат.

Раствор трет-бутил (1R,5S)-3-бензил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (получение 37, 19 г, 63 ммоль) в метаноле (500 мл) гидроненизировали над палладием на угле (4 г) при 50 фунт/кв. дюйм при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме, получая названное соединение в виде белого твердого вещества (13,2 г, 99%).

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄): δ м.ч. 1,49 (с, 9H), 1,85-2,02 (м, 4H), 2,65 (д, 2H), 2,90 (д, 2H), 4,08 (ш с, 2H).

Получение 37.

трет-Бутил (1R,5S)-3-бензил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат.

Раствор (1R,5S)-3-бензил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октана (20 г, 99 ммоль), ди-трет-бутидикарбоксилата (21 г, 97 ммоль) и триэтиламина (10 г, 99 ммоль) в ДХМ (500 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и чистили, используя силикагелевую колоночную хроматографию с элюированием 1% EtOAc в петролейном эфире, получая названное соединение (19 г, 64%).

Получение 38.

5-Амино-N,3-диметилпиколинамид.

Этил 5-амино-3-метилпиколинат (получение 41, 500 мг, 2,78 ммоль) растворяли в этанольном метиламине (30%, 50 мл), и раствор нагревали до 100°C в герметически закрытой емкости в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали, концентрировали в вакууме и использовали непосредственно в следующей реакции.

Получение 39.

5-Амино-3-хлор-N-метилпиколинамид.

Названное соединение получали согласно способу, описанному для получения 38 с использованием метилового сложного эфира 5-амино-3-хлор-2-пиридинкарбоновой кислоты.

Получение 40.

Рацемический 2-(5-аминопиридин-2-ил)пропан-1-ол.

В раствор LiAlH₄ (1,16 г, 30,7 ммоль) в ТГФ (15 мл), охлажденного до 0°C, добавляли рацемический метил 2-(5-аминопиридин-2-ил)пропаноат (получение 43, 850 мг, 4,72 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, перед тем, как гасили Na₂SO₄·10H₂O. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме, получая названное соединение (0,72 г, 100%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,28 (д, 3H), 2,94-3,01 (м, 1H), 3,62 (ш с, 1H), 3,78 (м, 1H), 3,85-3,93 (м, 1H), 6,99 (д, 2H), 8,00 (м, 1H).

Получение 41.

Этил 5-амино-3-метилпиколинат.

Раствор этил 3-метил-5-нитропиколината (получение 53, 28 г, 133 ммоль) в этаноле (600 мл) дегазировали аргоном в течение 15 мин. Добавляли 10% палладий на угле (12 г), и реакционную смесь гидроненизировали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этанолом. Фильтрат концентрировали в вакууме, и остаток чистили, используя силикагелевую колоночную хроматографию с элюированием 0-2% метанола в ДХМ с последующим растиранием в гексане, получая названное соединение (22 г, 92%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,39 (т, 3H), 3,99 (ш с, 2H), 4,38 (кв, 2H), 6,76 (д, 1H), 7,98 (д, 1H).

Следующие получения получали согласно способу, описанному для получения 41 с использованием соответствующего нитро промежуточного соединения, как описано. Способ очистки был таким, как описано или таким, как представлено ниже:

Способ очистки 1 (PM1): силикагелевая колоночная хроматография с элюированием 25% петролейного эфира в EtOAc.

Номер получения	Структура	Название	SM/Данные
42		5-амино-N-этил-3-метилпиколинамид	N-этил-3-метил-5-нитропиколинамид (Получение 52). PM1. ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ м.ч. 1,07 (т, 3H), 2,50 (с, 3H), 3,21 (м, 2H), 5,76 (ш с, 2H), 6,71 (д, 1H), 7,75 (д, 1H), 8,24 (т, 1H). МС m/z 180 [M+H] ⁺
43		Рацемический метил 2-(5-аминопиридин-2-ил)пропаноат	Рацемический метил 2-(5-нитропиридин-2-ил)пропаноат (Получение 54) в метаноле. Использовали непосредственно на следующей стадии.
44		4-амино-N,6-диметилпиколинамид	N,6-диметил-4-нитропиколинамид (Получение 56). ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d ₄): δ м.ч. 2,35 (с, 3H), 2,90 (с, 3H), 6,50 (д, 1H), 7,05 (д, 1H).

Получение 45.

2-(5-Амино-3-хлорпиридин-2-ил)этан-1-ол.

В раствор метил 2-(3-хлор-5-нитропиридин-2-ил)ацетата (получение 58, 4,6 г, 20 ммоль) в EtOH/H₂O (50 мл/20 мл) добавляли аммония хлорид (20 г, 374 ммоль) и Fe (8 г, 143 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч после чего фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии, растворяли в ТГФ (50 мл) и добавляли по каплям в раствор LiAlH₄ (2,3 г, 55 ммоль) в ТГФ (50 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч перед тем, как гасили Na₂SO₄·10H₂O при 0°C. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме, получая названное соединение в виде желтого твердого вещества (1,3 г, 46%).

МС m/z 173 [M+H]⁺.

Получение 46.

2-(5-Амино-3-фторпиридин-2-ил)этан-1-ол.

Названное соединение получали согласно способу, описанному для получения 45, 57 и 58 с использованием 2-хлор-3-фтор-5-нитропиридина. МС m/z 157 [M+H]⁺.

Получение 47.

(S)-(5-Амино-3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-3-ол.

В раствор (S)-1-(3-фтор-5-нитропиридин-2-ил)пирролидин-3-ола (получение 59, 250 мг, 1,10 ммоль) в EtOH/H₂O (5 мл/2 мл) добавляли аммония хлорид (233 мг, 4,40 ммоль) и Fe (123 мг, 2,20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 30 мин, после чего фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии с элюированием 10-100% EtOAc в петролейном эфире, получая названное соединение (80 мг, 36%).

Следующие получения получали согласно способу, описанному для получения 47 с использованием соответствующего нитро промежуточного соединения, как описано. Способ очистки был таким, как описано или такими, как представлено ниже:

Номер получения	Структура	Название	SM/данные
48		(R)-1-(3-фтор-5-амино-2-ил)пирролидин-3-ол	(R)-1-(3-фтор-5-нитропиридин-2-ил)пирролидин-3-ол (Получение 60). Использовали непосредственно на следующей стадии.
49		1-(3-фтор-5-амино-2-ил)азетидин-3-ол	1-(3-фтор-5-нитропиридин-2-ил)азетидин-3-ол (Получение 61). Использовали непосредственно на следующей стадии.
50		2-((3-хлор-5-амино-2-ил)окси)этан-1-ол	2-((3-хлор-5-нитропиридин-2-ил)окси)этан-1-ол (Получение 62). Использовали непосредственно на следующей стадии.

Получение 51.

5-Амино-3-фтор-N-метилпиколинамид.

В раствор 5-(ди-[трет-бутоксикарбонил])амино-3-фторпиколиновой кислоты (получение 65, 750 мг, 2,11 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляли триэтиламин (3,2 г, 31,65 ммоль), НАТУ (1,2 г, 3,17 ммоль) и $\text{MeNH}_2 \cdot \text{HCl}$ (1,5 г, 22,4 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток чистили, используя силикагелевую колоночную хроматографию с элюированием 33% петролейным эфиром в EtOAc , и растворяли в MeOH (20 мл). В раствор добавляли 4 М HCl в MeOH (30 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч перед концентрированием в вакууме. Остаток растворяли в MeOH (20 мл) и pH регулировали до 10 путем добавления 1 М водного раствора NaHCO_3 . Смесь концентрировали в вакууме и добавляли к 10:1 ДХМ:MeOH (100мл), и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме, получая названное соединение в виде желтого твердого вещества (480мг, 80%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ м.ч. 2,70-2,71 (д, 3H), 6,25 (с, 2H), 6,67-6,71 (дд, 1H), 7,75 (с, 1H), 8,20 (с, 1H).

Получение 52.

N-Этил-3-метил-5-нитропиколинамид.

Названное соединение получали согласно способу, описанному для получения 41 с использованием этил 3-метил-5-нитропиколината (получение 53) и этиламина при 70°C.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 1,28 (т, 3H), 2,87 (с, 3H), 3,49 (кв, 2H), 7,97 (ш с, 1H), 8,37 (д, 1H), 9,17 (д, 1H).

Получение 53.

Этил 3-метил-5-нитропиколинат.

Серную кислоту (150 мл) медленно добавляли в этанол (600 мл) при 0°C. В данный раствор порциями добавляли 2-циано-3-метил-5-нитропиридин (15 г, 92 ммоль), и реакционную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 65 ч. Реакционную смесь охлаждали, выливали в воду со льдом и экстрагировали в EtOAc . Органический слой собирали, и водный слой дополнительно промывали EtOAc . Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии с элюированием 0-30% ДХМ в гексанах, получая названное соединение (8,5 г, 44%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 1,44 (т, 3H), 2,67 (с, 3H), 4,50 (кв, 2H), 8,39 (д, 1H), 9,29 (д, 1H).

Получение 54.

Рацемический метил 2-(5-нитропиридин-2-ил)пропаноат.

Раствор рацемического 1-(трет-бутил) 3-метил 2-метил-2-(5-нитропиридин-2-ил)малоната (получение 55, 1,6 г, 5,15 ммоль) и ТФО (15 мл) в ДХМ (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и обрабатывали триэтиламиноом перед тем, как чистили непосредственно используя силикагелевую колоночную хроматографию с элюированием 25% EtOAc в петролейном эфире, получая названное соединение (0,99 г, 91%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 1,61 (д, 3H), 3,72 (с, 3H), 4,10-4,30 (м, 1H), 7,51 (д, 1H), 8,46 (дд, 1H), 9,38 (д, 1H).

Получение 55.

Рацемический 1-(трет-Бутил) 3-метил 2-метил-2-(5-нитропиридин-2-ил)малонат В раствор 1-(трет-бутил) 3-метил 2-(5-нитропиридин-2-ил)малоната (РСТ публикация № WO 2007042299, 1,9 г, 6,41 ммоль) в ДМФ (50 мл) добавляли цезия карбонат (4,18 г, 13 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин перед тем, как добавить MeI (3,64 г, 25,7 ммоль), и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. В реакционную смесь добавляли воду (40 мл) при 10°C и затем экстрагировали EtOAc три раза (3x50 мл). Органические слои объединяли, концентрировали в вакууме и чистили, используя силикагелевую колоночную хроматографию с элюированием 25% EtOAc в пентане, получая названное соединение (1,6 г, 80%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ м.ч. 1,47 (с, 9H), 1,89 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 7,71 (д, 1H), 8,47 (м, 1H), 9,35 (д, 1H).

Получение 56.

N,6-Диметил-4-нитропиколинамид.

В раствор 6-метил-4-нитро-2-пиридинкарбоновой кислоты (2 г, 10 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли NO_2t (1,77 г, 13,1 ммоль), $\text{EDCI} \cdot \text{HCl}$ (2,30 г, 12 ммоль), ДИПЭА (1,90 мл, 10,9 ммоль) и метиламин (5,46 мл, 10,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин с последующим кипячением с обратным холодильником в течение 30 мин. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор NaHCO_3 и экстрагировали в EtOAc . Органический слой собирали сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии, получая названное соединение.

Получение 57.

Метил 2-(3-хлор-5-нитропиридин-2-ил)ацетат.

В раствор 1-(трет-бутил) 3-метил 2-(3-хлор-5-нитропиридин-2-ил)малоната (получение 58, 6,6 г, 20 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли ТФО (100 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, получая названное соединение в виде трифторацетатной соли (6,8 г, 100%).

Получение 58.

1-(трет-Бутил) 3-метил 2-(3-хлор-5-нитропиридин-2-ил)малонат.

В раствор NaH (6 г, 150 ммоль) в ДМФ(30 мл) медленно добавляли трет-бутилметилмалонат (5 г, 28,7 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин перед тем, как по каплям добавить 2,3-дихлор-5-нитропиридин (5 г, 26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и чистили, используя силикагелевую колоночную хроматографию, получая названное соединение (6,6 г, 77%) в виде красного масла.

Получение 59.

(S)-1-(3-Фтор-5-нитропиридин-2-ил)пирролидин-3-ол.

В смесь NaH (227 мг, 5,68 ммоль, 60%) в DME (30 мл) добавляли (S)-пирролидин-3-ол (494 мг, 5,68 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Раствор 2-хлор-4-фтор-5-нитропиридина (250 мг, 1,42 ммоль) в DME (10 мл) добавляли при 10°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (100 млx2). Органические слои объединяли, концентрировали в вакууме и чистили, используя силикагелевую колоночную хроматографию с элюированием 0-50% EtOAc в петролейном эфире, получая названное соединение (250 мг, 77%) в виде желтого твердого вещества.

Следующие получения получали согласно способу, описанному для получения 59 с использованием соответствующего фтор пиридина, как описано.

Номер получения	Структура	Название	SM/данные
60		(R)-1-(3-фтор-5-нитропиридин-2-ил)пирролидин-3-ол	(R)-пирролидин-3-ол. ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ м.ч. 1,82-2,05 (м, 2H), 3,58-3,92 (м, 4H), 4,34-4,44 (м, 1H), 5,09 (д, 1H), 8,16 (дд, 1H), 8,84 (дд, 1H).
61		1-(3-фтор-5-нитропиридин-2-ил)азетидин-3-ол	Азетидинол. ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ м.ч. 3,98-4,09 (м, 2H), 4,47-4,55 (м, 2H), 4,58-4,69 (м, 2H), 5,87 (д, 1H), 8,13-8,21 (м, 1H), 8,75-8,88 (м, 1H).
62		2-((3-хлор-5-нитропиридин-2-ил)окси)этан-1-ол	Этан-1,2-диол. Использовали непосредственно на следующей стадии.

Получение 63.

Метил 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-6-(гидроксиметил)пиколинат.

В раствор диметил 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиридин-2,6-дикарбоксилата (получение 64, 300 мг, 0,967 ммоль), в ДХМ (2 мл) и MeOH (1 мл) при 0°C добавляли натрия боргидрид (38 мг, 0,966 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при данной температуре в течение 30 мин, добавляли дополнительное количество натрия боргидрида (17 мг, 0,483 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили добавлением 1:1 насыщенным соевым раствором:вода и экстрагировали в EtOAc пять раз. Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, получая названное соединение в виде белого твердого вещества (232 мг, 85%).

МС m/z 281 [M-H]⁻

Получение 64.

Диметил 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиридин-2,6-дикарбоксилат.

В раствор диметил 4-бромпиридин-2,6-дикарбоксилата (2,4 г, 8,76 ммоль) в диоксане (30 мл) добавляли трет-бутилкарбамат (1,13 г, 9,63 ммоль), Pd₂(dba)₃ (246 мг, 0,263 ммоль), ксантофос (207 мг, 0,350 ммоль) и цезия карбонат (5,7 г, 17,5 ммоль). Реакционную смесь дегазировали аргоном и нагревали до 85°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали, концентрировали в вакууме и чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии с элюированием 20% EtOAc в гептанах, получая названное соединение (1,2 г, 44%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,55 (с, 9H), 4,05 (с, 6H), 7,30 (д, 1H), 8,35 (д, 1H).

Получение 65.

5-((ди-[трет-Бутоксикарбонил]амино)-3-фторпиколиновая кислота.

В раствор этил 5-((ди-[трет-бутоксикарбонил]амино)-3-фторпиколината (получение 66, 3,3 г, 8,59 ммоль) в ТГФ:вода (46 мл,15:8) добавляли LiOH (0,72 г, 17,12 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь подкисляли до pH 3 добавлением лимонной кислоты при 0°C и экстрагировали этилацетатом (50 мл×2). Объединенные органические слои концентрировали в вакууме, получая названное соединение в виде белого твердого вещества (2,6 г, 86%).

МС m/z 357 [M+H]⁺.

Получение 66.

Этил 5-((ди-[трет-бутоксикарбонил]амино)-3-фторпиколинат.

В раствор ди-[трет-бутил карбамат]-(6-бром-5-фторпиридин-3-ила) (получение 67, 3,7 г, 9,46 ммоль) в этаноле (100 мл) добавляли Pd(OAc)₂ (1,6 г, 7,53 ммоль), DPPP (3,12 г, 7,56 ммоль) и триэтиламин (5,4 г, 53,46 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 60°C в атмосфере монооксида углерода при 50 фунт/кв. дюйм в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток чистили, используя силикагелевую колоночную хроматографию с элюированием 10% EtOAc в петролейном эфире, получая названное соединение (3,3 г, 90%).

Получение 67.

ди-[трет-Бутил карбамат]-(6-бром-5-фторпиридин-3-ил).

В раствор 6-бром-5-фтор-3-пиридинамина (2,6 г, 13,6 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (8,81 г, 40,8 ммоль), ДИПЭА (5,26 г, 40,8 ммоль) и DMAP (83,2 мг, 0,68 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до кипячения с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и чистили, используя силикагелевую колоночную хроматографию с элюированием 10% EtOAc в петролейном эфире, получая названное соединение, которое использовали непосредственно на следующей стадии (3,7 г, 56%).

Получение 68.

(S)-2,2-Дифторциклопропан-1-карбоновая кислота.

В раствор (S)-1-фенилэтил (S)-2,2-дифторциклопропан-1-карбоксилата (получение 70, 3,67 г, 16,2 ммоль) в MeOH (48 мл) добавляли 1N NaOH (48 мл, 48 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, подкисляли до pH 5,8 с использованием 12N HCl (водн.) и экстрагировали в n-BuOH. Органический слой собирали и концентрировали в вакууме, получая названное соединение (1,5 г, 76%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.ч. 1,90 (м, 2H), 2,65 (м, 1H).

Получение 69.

(R)-2,2-Дифторциклопропан-1-карбоновая кислота.

Названное соединение получали согласно способу, описанному для получения 68 с использованием (S)-1-фенилэтил(R)-2,2-дифторциклопропан-1-карбоксилата (получение 71).

Получения 70 и 71.

(S)-1-Фенилэтил(S)-2,2-дифторциклопропан-1-карбоксилат и (S)-1-фенилэтил(R)-2,2-дифторциклопропан-1-карбоксилат.

В раствор 2,2-дифтор-циклопропанкарбоновой кислоты (4,02 г, 33 ммоль) в ДХМ (140 мл) добавляли DCC (8,16 г, 39 ммоль) с последующим добавлением DMAP (403 мг, 3,30 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Добавляли (S)-1-фенилэтан-1-ол (4,83 г, 39 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали в вакууме и чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии с элюированием 0-5% EtOAc, получая названные соединения в виде смеси диастереомеров. Диастереомеры отделяли с использованием хроматографии, как описано ниже:

Kromasil Silica 10 мкм, 4,6×250 мм; время протекания 14 мин; 1,0 мл/мин; с элюированием 3% MTBE в гептанах.

Пик 1: Rt = 5,34 мин; (S)-1-фенилэтил(S)-2,2-дифторциклопропан-1-карбоксилат (получение 70).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,61 (д, 3H), 1,74-1,79 (м, 1H), 2,06-2,12 (м, 1H), 2,45-2,53 (м, 1H), 5,95-6,00 (м, 1H), 7,33-7,42 (м, 5H).

Пик 2: Rt = 6,22 мин; (S)-1-фенилэтил(R)-2,2-дифторциклопропан-1-карбоксилат (получение 71).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,61 (д, 3H), 1,74-1,79 (м, 1H), 2,06-2,12 (м, 1H), 2,45-2,53 (м, 1H), 5,95-6,00 (м, 1H), 7,33-7,42 (м, 5H).

Получение 72.

(1R,2R)-2-Цианоциклопропан-1-карбоновая кислота.

В раствор бензил (1R,2R)-2-цианоциклопропан-1-карбоксилата (получение 74, 100 мг, 0,5 ммоль) в безводном ТГФ (10 мл) добавляли сырой Pd/C (10 мг). Реакционную смесь дегазировали, затем перемешивали при комнатной температуре в атмосфере балонного водорода в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме, получая названное соединение в виде белого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии (56 мг, 100%).

Получение 73.

(1S,2S)-2-Цианоциклопропан-1-карбоновая кислота.

Названное соединение получали согласно способу, описанному для получения 72 с использованием бензил (1S,2S)-2-цианоциклопропан-1-карбоксилата (получение 75).

Получение 74 и 75.

Бензил(1R,2R)-2-цианоциклопропан-1-карбоксилат и бензил(1S,2S)-2-цианоциклопропан-1-карбоксилат.

В раствор транс-рацемического этил 2-цианоциклопропан-1-карбоксилата (получение 77, 24,7 г, 0,17 моль) в ТГФ (400 мл) и воды (200 мл) добавляли лития гидроксид (14,9 г, 0,35 моль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2×30 мл). Водный слой подкисляли до pH 2 1 М HCl и экстрагировали в EtOAc три раза (3×400 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток перекристаллизовали из эфира, получая карбоновую кислоту. К части кислоты (8 г, 0,072 моль) в ДМФ (150 мл) добавляли цезия карбонат (25,8 г, 0,35 моль) с последующим бензилбромидом (13,6 г, 0,08 моль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч.

Реакционную смесь разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали EtOAc три раза (3×400 мл).

Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток чистили, используя силикагелевую колоночную хроматографию с элюированием 10-70% EtOAc в петролейном эфире, получая названное соединение, в виде транс-рацемата (13,6 г, 94%).

Транс-рацемат разделяли, используя хиральную хроматографию, как описано ниже:

колонка: OD 300 мм×50 мм×0 мкм; подвижная фаза: А: сверхкритический CO₂, В: EtOH (0,1% NH₃H₂O), А:В = 90:10; скорость потока: 180 мл/мин.

Получение 74.

Бензил (1S,2S)-2-цианоциклопропан-1-карбоксилат (5,80 г, 43%).

Пик 1, Rt = 3,61 мин;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,50-1,56 (м, 2H), 1,96-1,99 (м, 1H), 2,29-2,32 (м, 1H), 5,16 (с, 2H), 7,35-7,41 (м, 5H).

Получение 75.

Бензил (1R,2R)-2-цианоциклопропан-1-карбоксилат (5,82 г, 43%).

Пик 2, Rt = 3,87 мин;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,50-1,56 (м, 2H), 1,96-1,98 (м, 1H), 2,30-2,32 (м, 1H), 5,16 (с, 2H), 7,35-7,41 (м, 5H).

Получение 76 и 77.

Цис-рацемический и транс-рацемический этил 2-цианоциклопропан-1-карбоксилат.

Акрилонитрил (70 г, 1,32 моль) перемешивали при кипячении с обратным холодильником, затем порциями добавляли этил диазоацетат (70 г, 0,614 моль) в течение периода времени 2,5 ч. После завершения добавления, смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение дополнительных 1,5 ч, перед удалением излишка акрилонитрила путем дистилляции. Реакционную смесь затем нагревали до 125-130°C и выдерживали до прекращения выделения азота, и реакционную смесь нагревали до 160-170°C в течение 1 ч перед охлаждением до комнатной температуры в атмосфере азота. Реакционную смесь дистиллировали в вакууме, и продукт чистили, используя силикагелевую колоночную хроматографию с элюированием 10-50% EtOAc в петролейном эфире, получая транс-рацемический этил 2-цианоциклопропан-1-карбоксилат в виде первого соединения элюирования (24 г, 28%) и цис-рацемический этил 2-цианоциклопропан-1-карбоксилат в виде второго соединения элюирования (17 г, 20%).

Получение 76:

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,30 (м, 3H), 1,42 (м, 1H), 1,67 (м, 1H), 1,82 (м, 1H), 2,10 (м, 1H), 4,23 (м, 2H).

Получение 77:

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,28 (м, 3H), 1,42 (м, 1H), 1,66 (м, 1H), 1,82 (м, 1H), 2,10 (м, 1H), 4,23 (м, 2H); MS m/z 140 [M+H]⁺.

Получение 78.

N-(2-Цианоэтил)-1H-имидазол-1-карбоксамид.

В раствор CDI (250 мг, 1,56 ммоль) и триэтиламина (236 мг, 2,34 ммоль) в безводном ТГФ (15 мл) добавляли раствор 2-цианоэтиламина (100 мг, 0,78 ммоль) в безводном ТГФ (5 мл) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и чистили, используя силикагелевую колоночную хроматографию с элюированием EtOAc получая названное соединение в виде безцветного масла (44 мг, 34%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 2,79 (т, 2H), 3,47 (кв, 2H), 7,12 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,66 (ш с, 1H),

8,39 (с, 1H).

Получение 79.

N-(Цианометил)-1H-имидазол-1-карбоксамид.

В раствор аминокетонитрила бисульфата (436 мг, 2,75 ммоль) и 1,1'-карбонилдимидазола (500 мг, 3,0 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) добавляли N,N-диметилформамид (1 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в герметически закрытой емкости в течение 18 ч. Остаток концентрировали в вакууме, загружали в ДХМ и фильтровали. Фильтрат чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии с элюированием 0-10% MeOH в ДХМ, получая названное соединение.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 3,50 (с, 2H), 7,18 (д, 1H), 7,30 (д, 1H), 7,75 (с, 1H).

Получение 80.

N-Этил-1H-имидазол-1-карбоксамид.

Этиламин гидрохлорид (1,78 г, 21 ммоль) и CDI (4,20 г, 25 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в MeCN (20 мл) в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток дополнительно разбавляли ДХМ, фильтровали, и чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии с элюированием 0-10% MeOH в ДХМ, получая названное соединение.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,88 (т, 3H), 3,50 (м, 2H), 6,35 (ш с, 1H), 7,10 (д, 1H), 7,40 (д, 1H), 8,20 (с, 1H).

Получение 81.

N-изопропил-1H-имидазол-1-карбоксамид.

Названное соединение получали согласно способу, описанному для получения 80 с использованием изопропиламина гидрохлорида с ДМФ (1 мл). Остаток суспендировали в EtOAc, фильтровали, фильтрат промывали насыщенным солевым раствором, концентрировали в вакууме и непосредственно использовали на следующей стадии.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,20 (м, 6H), 4,10 (м, 1H), 6,95 (с, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,80 (м, 1H), 8,20 (д, 1H).

Получение 82.

N-(2,2,2-Трифторэтил)-1H-имидазол-1-карбоксамид.

Названное соединение получали согласно способу, описанному для получения 80 с использованием 2,2,2-трифторэтан-1-амина гидрохлорида с ДМФ.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 4,00 (м, 2H), 7,00 (д, 1H), 7,60 (д, 1H), 8,25 (с, 1H), 9,00 (ш с, 1H).

Получение 83.

5-Амино-N-пропил-1H-пиразол-3-карбоксамид гидрохлорид.

Раствор 1-(трет-бутил) 3-этил 5-амино-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилата (получение 84, 7,5 г, 29 ммоль) в пропиламин (40 мл) нагревали до кипячения с обратным холодильником в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждали, концентрировали в вакууме и растворяли в ДХМ (20 мл). Добавляли 4N HCl в диоксане (20 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученное в результате твердое вещество фильтровали, промывали трет-бутиловым простым эфиром и сушили. Твердое вещество перекристаллизовали из 2:1 EtOAc:IPA с обесцвечиванием углем, получая названное соединение в виде гидрохлоридной соли (5,1 г, 85%).

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄): δ м.ч. 0,95 (т, 3H), 1,60 (м, 2H), 3,30 (м, 4H), 5,90 (ш с, 1H).

Получение 84.

1-(трет-Бутил) 3-этил 5-амино-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилат.

В раствор трет-бутил (Z)-2-(1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиден)гидразан-1-карбоксилата (получение 85, 10,5 г, 41 ммоль) в ацетонитриле (150 мл) добавляли триэтиламин (17,4 мл, 123 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии с элюированием 20-80% EtOAc в гептанах.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,40 (т, 3H), 1,60 (с, 9H), 4,40 (кв, 2H), 5,40 (ш с, 2H), 5,95 (с, 1H).

Получение 85.

трет-Бутил (Z)-2-(1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиден)гидразан-1-карбоксилат.

В раствор этилата натрия (21% раствор в EtOH, 51 мл, 137 ммоль) в диэтиловом эфире (30 мл) по каплям добавляли раствор диэтилоксалата (20 г, 140 ммоль) в диэтиловом эфире (80 мл) в течение 15 мин при 0°C с последующим перемешиванием при данной температуре в течение 1 ч. Медленно добавляли ацетонитрил (7,15 мл, 137 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Полученный в результате осадок фильтровали, промывали 1:1 эфир:этанол и сушили в вакууме. Твердое вещество (8,7 г, 53 ммоль) растворяли в этаноле (25 мл) и уксусной кислоте (3,2 г, 53 ммоль) и охлаждали до 0°C. Добавляли трет-бутил гидразанкарбоксилат (7,75 г, 59 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и распределяли между EtOAc и насыщенным водным раствором натрия карбоната. Органический слой собирали, сушили над сульфатом натрия и концентрирова-

ли в вакууме, получая названное соединение в виде оранжевого твердого вещества (10,5 г, 77%).

Получение 86.

6-Аминоимидазо[1.2-а]пиридин-2-карбоксамид.

В раствор этил 6-аминоимидазо[1.2-а]пиридин-2-карбоксилата (получение 87, 2 г, 0,0074 моль) в MeOH (30 мл) добавляли аммиак (3 г, 0,044 моль), и реакционную смесь нагревали до 100°C в герметически закрытой емкости в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали в вакууме, получая названное соединение (1,9 г, 90%).

Получение 87.

Этил 6-аминоимидазо[1.2-а]пиридин-2-карбоксилат.

В раствор 2-амино-5-бромпиридина (5 г, 0,029 моль) в этаноле (180 мл) добавляли этил 3-бром-2-оксопропаноат (5,64 г, 0,029 моль) и NaHCO₃ (4,86 г, 0,058 моль), и реакционную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали, концентрировали в вакууме та распределяли между EtOAc и насыщенным водным раствором натрия карбоната. Органический слой собирали, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии с элюированием 30% EtOAc в петролейном эфире, получая названное соединение (4,2 г, 45%).

Получение 88.

(S)-N-(1S,5S)-3-(2-Хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-5-(гидроксиметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-2,2-дифторциклопропан-1-карбоксамид.

Названное соединение получали согласно способу, описанному для получения 27 с использованием рацемического (5-амино-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)этанол (получение 99) и (S)-2,2-дифторциклопропан-1-карбоновой кислоты (получение 68) с ДИПЭА в ДХМ. Рацемический остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии с элюированием 50-100% EtOAc в гептанах. Второй, более полярный изомер элюирования собирали, как названное соединение. MS m/z 363 [M+H]⁺.

Получение 89.

Рацемический (1R,2R)-N-(3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-5-(гидроксиметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-2-цианоциклопропан-1-карбоксамид.

Рацемическое названное соединение получали согласно способу, описанному для получения 27 с использованием рацемического (5-амино-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)этанол (получение 99) и (1R,5R)-2-цианоциклопропан-1-карбоновой кислоты (получение 72) с ДИПЭА в ДХМ. Остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии с элюированием 50-100% EtOAc в гептанах. MS m/z 352 [M+H]⁺.

Получение 90.

(1S,5R,6R)-3-(5-Фтор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-амин гидрохлорид.

В раствор трет-бутил ((1S,5R,6R)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-6-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)карбамата (получение 94, 1 г, 2,91 ммоль) в изопропанол (10 мл) добавляли 1-метил-1H-пиразол-4-иламина гидрохлорид (506 мг, 3,79 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 140°C под действием микроволнового излучения в течение 1 ч. Полученное в результате твердое вещество фильтровали и сушили, получая названное соединение в виде гидрохлоридной соли (991 мг, 86%).

MS m/z 304 [M+H]⁺.

Следующие получения получали согласно способу, описанному для получения 90 или получения 1 с использованием соответствующего галогенида и соответствующего амина, как описано ниже. Соединения выделяли в виде гидрохлоридных солей, если не указано иное. Снятие защиты по способу В: Восзащищенное промежуточное соединение растворяли в ДХМ, обрабатывали ТФО и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь подщелачивали до pH 10 путем добавления триэтиламина. Раствор концентрировали в вакууме и чистили, используя силикагелевую колоночную хроматографию с элюированием 10% MeOH в ДХМ.

Номер получения	Структура	Название	SM/данные
91		(1R,5S,6S)-3-(5-фтор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6-метил-3-азабицикло[3,1,0]гексан-1-амина гидрохлорид	трет-бутил ((1R,5S,6S)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-6-метил-3-азабицикло[3,1,0]гексан-1-ил)карбамат (Получение 96) и 1-метил-1H-пиразол-4-иламина гидрохлорид. MC m/z 304 [M+H] ⁺
92		2-((5-((4-((1S,5R,6R)-1-амино-6-метил-3-азабицикло[3,1,0]гексан-3-ил)-5-метилпиримидин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)окси)этан-1-ол	трет-бутил ((1S,5R,6R)-3-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-6-метил-3-азабицикло[3,1,0]гексан-1-ил)карбамат (Получение 97) и 2-((5-амино-2-пиридинил)окси)этанол. Использовали непосредственно на следующей стадии.
93		(1S,5R,6R)-3-(5-фтор-2-((1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6-метил-3-азабицикло[3,1,0]гексан-1-амин	трет-бутил ((1R,5S,6S)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-6-метил-3-азабицикло[3,1,0]гексан-1-ил)карбамат (Получение 96) и 1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-амин (Получение 123) со снятием защиты по способу В.

Получение 94.

трет-Бутил ((1S,5R,6R)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-6-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)карбамат.

В раствор трет-бутил ((1S,5R,6R)-6-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)карбамата (получение 101, 1,8 г, 8,50 ммоль) и триэтиламина (1,7 г, 16,8 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли 2,4-дихлор-5-фторпиримидин (1,5 г, 9,03 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и чистили непосредственно с использованием силикагелевой колоночной хроматографии с элюированием 20% EtOAc в петролейном эфире, получая названное соединение в виде белого твердого вещества (2 г, 69%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.ч. 0,98 (д, 3H), 1,39 (м, 1H), 1,45 (ш с, 9H), 1,80 (м, 1H), 3,67-4,17 (м, 4H), 5,05 (м, 1H), 7,86 (д, 1H).

МС m/z 343 [M+H]⁺.

Chiral аналитическая колонка: Chiralpak AD-3 150 мм×4,6 мм в.д., 3 мкм; время удержания: 3,83 мин; 100% э.и. Подвижная фаза: метанол (0,05% этаноламин) в CO₂ от 5 до 40%, скорость потока: 2,5 мл/мин.

Получение 95 и 95А.

N-((1S,5R,6R)-3-(2-Хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-6-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)циклопропанкарбоксамид и N-((1S,5R,6R)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-6-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)циклопропанкарбоксамид.

Названные соединения получали в виде транс-рацемической смеси согласно способу, описанному для получения 94 с использованием транс-рацемического 6-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)циклопропан карбоксамид (получение 102). ГХ-МС Rt = 5,91 мин, МС m/z 310 [M].

N-((1S,5R,6R)-3-(2-Хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-6-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)циклопропанкарбоксамид, кроме того, могут получать в виде единого энантиомера согласно способам, описанных для получений 94 и 102 с использованием N-((1S,5R,6R)-3-бензил-6-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)циклопропанкарбоксамид (получение 107А).

Получение 96.

трет-Бутил ((1R,5S,6S)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-6-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)карбамат.

Названное соединение получали согласно способу, описанный для получений 105, 101 и 94 с использованием (1R,5S,6S)-3-бензил-6-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-амина (получение 110).

Получение 97.

трет-Бутил ((1S,5R,6R)-3-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-6-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)карбамат.

Названное соединение получали согласно способу, описанному для получения 94 с использованием

трет-бутил ((1S,5R,6R)-6-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)карбамата (получение 101) и 2,4-дихлор-5-метилпиримидина. ЖХ-МС Rt = 0,90 мин; МС m/z 339 [M+H]⁺.

Получение 98.

Рацемический N-(3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)циклопропанкарбоксамид.

Названное соединение получали согласно способу, описанному для получения 94 с использованием рацемического N-(3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)циклопропанкарбоксамид (получение 103) и 2,4,5-трихлорпиримидина. Остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии с элюированием 10% MeOH в ДХМ.

Получение 99.

Рацемический (5-амино-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)метанол.

В раствор рацемического трет-бутил (5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)карбамата (получение 100, 1,25 г, 2,64 ммоль) в ДХМ (25 мл) добавляли ТФО (5 мл), и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃, подщелачивали до pH = 12 твердым NaOH и экстрагировали в ДХМ. Органический слой собирали, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток чистили, используя силикагелевую колоночную хроматографию с элюированием 0-5% MeOH в ДХМ, получая названное соединение (200 мг, 30%).

ЖХ-МС Rt = 0,49 мин; МС m/z 261 [M³⁷Cl+H]⁺.

Получение 100.

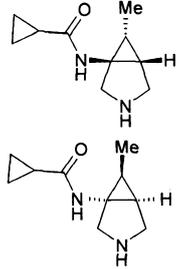
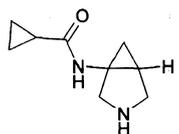
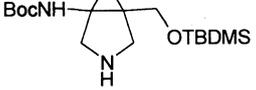
Рацемический трет-бутил (5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3-(2-хлор-5-Фторпиримидин-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)карбамат.

Названное соединение получали согласно способу, описанному для получения 94 с использованием рацемического трет-бутил (5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)карбамата (получение 104) и 2,4-дихлор-5-фторпиримидина. МС m/z 473 [M+H]⁺.

Получение 101.

трет-Бутил ((1S,5R,6R)-6-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)карбамат.

В раствор трет-бутил ((1S,5R,6R)-3-бензил-6-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)карбамата (получение 105, 3,4 г, 0,326 ммоль) в MeOH (200 мл) добавляли Pd(OH)₂ (20%, 3 г), и реакционную смесь гидрогенизировали под давлением водорода 50 фунт/кв. дюйм при комнатной температуре в течение 2 дней. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме, получая названное соединение (2,3 г, 100%). Следующие получения получали согласно способу, описанному для получения 101 или получения 1 с использованием соответствующего бензил-защищенного промежуточного соединения, как описано ниже:

Номер получен ия	Структура	Название	SM/данные
102		N-((1S,5R,6R)-6-метил-3-азабицикло[3,1,0]гексан-1-ил)циклопропанкарбоксамид и N-((1R,5S,6S)-6-метил-3-азабицикло[3,1,0]гексан-1-ил)циклопропанкарбоксамид	ГХ-МС Rt = 3,64 минут МС m/z 181 [M] Транс-рацемический 3-бензил-6-метил-3-азабицикло[3,1,0]гексан-1-ил)циклопропанкарбоксамид (Получение 107). Выделяли в виде транс-рацемической смеси.
103		Рацемический N-(3-азабицикло[3,1,0]гексан-1-ил)циклопропанкарбоксамид	Рацемический N-(3-бензил-3-азабицикло[3,1,0]гексан-1-ил)циклопропанкарбоксамид (Получение 108) с Pd/C. Использовали непосредственно на следующей стадии.
104		Рацемический трет-бутил (5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3-азабицикло[3,1,0]гексан-1-ил)карбамат	Рацемический трет-бутил (3-бензил-5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3-азабицикло[3,1,0]гексан-1-ил)карбамат (Получение 106). Использовали непосредственно на следующей стадии.

Получение 105.

трет-Бутил ((1S,5R,6R)-3-бензил-6-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)карбамат.

В раствор (1S,5R,6R)-3-бензил-6-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-амина (получение 109, 2,5 г, 0,0123 моль) и триэтиламина (2,5 г, 0,0247 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (2,6 г, 0,0130 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат чистили, непосредственно используя силикагелевую колоночную хроматографию с элюированием 10% EtOAc в петролейном эфире, получая названное соединение в виде желтого масла (3,4 г, 91%).

Получение 106.

Рацемический трет-бутил (3-бензил-5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)карбамат.

Названное соединение получали согласно способу, описанному для получения 105 с использованием рацемического 3-бензил-5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-амина (получение 111) в ТБМЭ. МС m/z 433 [M+H]⁺.

Получение 107.

N-((1S,5R,6R)-3-Бензил-6-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)циклопропанкарбоксамид и N-((1R,5S,6S)-3-бензил-6-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)циклопропанкарбоксамид.

В раствор транс-рацемического 3-бензил-6-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-амина (получения 109 и 110, 700 мг, 3,46 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли ДИПЭА (1,20 мл, 6,92 ммоль) с последующим добавлением циклопропилкарбонилхлорида (362 мг, 3,46 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и чистили непосредственно с использованием силикагелевой колоночной хроматографии с элюированием 10-100% EtOAc в гептанах получая транс-рацемическую смесь названных соединений (400 мг, 43%). N-((1S,5R,6R)-3-бензил-6-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)циклопропанкарбоксамид, кроме того, могут получать в виде единого энантиомера согласно данному получению с использованием (1S,5R,6R)-3-бензил-6-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-амина (получение 667С).

Получение 108.

Рацемический N-(3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)циклопропанкарбоксамид.

Названное соединение получали согласно способу, описанному для получения 107 с использованием рацемического 3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-амина (Tetrahedron L, (2003), 44 (12), 2485-2487) и триэтиламина с циклопропилкарбонилхлоридом. Остаток чистили непосредственно с использованием силикагелевой колоночной хроматографии с элюированием 10% MeOH в ДХМ.

Получение 109 и 110.

(1S,5R,6R)-3-Бензил-6-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-амин и (1R,5S,6S)-3-бензил-6-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-амин.

В раствор (Z)-2-(бензил(бут-2-ен-1-ил)амино)ацетонитрила (получение 112, 64 г, 0,32 моль) в безводном ТГФ (2 л) в атмосфере азота добавляли Ti(OⁱPr)₄ (300 г, 1,05 ммоль) с последующим добавлением по каплям циклогексилмагния хлорида (2 М раствор в эфире, 800 мл, 1,6 моль) при 20-30°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления 10% водного NaOH (1 л) и перемешивали в течение 1 ч, после чего фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в ДХМ (6 л), промывали водой (2 л), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии с элюированием 10% MeOH в ДХМ, получая транс-рацемическую смесь названных соединений (827 г, 36%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,07-1,08 (м, 1H), 1,18-1,21 (м, 1H), 1,25-1,28 (д, 3H), 2,54-2,56 (д, 1H), 2,76-2,81 (м, 2H), 3,05-3,07 (д, 1H), 3,55 (с, 2H), 7,21-7,31 (м, 5H).

МС m/z 203 [M+H]⁺.

Транс-рацемическое соединение может быть разделено на его энантиомеры с использованием хиральной хроматографии, как описано ниже:

хиральная колонка: IC 300 мм×50 мм×10 мкм; подвижная фаза: А: сверхкритический CO₂, В: MeOH (с 0,1% водного раствора аммиака), А:В = 75:25 при 200 мл/мин; хиральная ЖХ-МС QC: Chiralpak Pheno Lux Cellulose-2; 150 мм×4,6 мм в.д. 5 мкм; подвижная фаза MeOH (0,05% этаноламин) в CO₂ 5-60%; скорость потока: 3 мл/мин.

(1R,5S,6S)-3-Бензил-6-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-амин.

Первый изомер элюирования: Rt = 6,78 мин, 89,9% э.и.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,08-1,11 (м, 1H), 1,16-1,22 (м, 1H), 1,26 (м, 3H) 2,54 (д, 1H), 2,70-2,84 (м, 2H), 3,05 (д, 1H), 3,59 (с, 2H), 7,23-7,30 (м, 5H).

(1S,5R,6R)-3-Бензил-6-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-амин.

Второй изомер элюирования: Rt = 6,10 мин, 99,4% э.и.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,05-1,13 (м, 1H), 1,20 (м, 1H), 1,26 (м, 3H), 2,53 (м, 1H), 2,71-2,84 (м, 2H), 3,05 (д, 1H), 3,58 (с, 2H), 7,25-7,30 (м, 5H).

Получение 111.

Рацемический 3-бензил-5-(((трет-бутилдиметилсиллил)окси)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-амин.

Названное соединение получали согласно способу, описанному для получений 109 и 110 с использованием 2-(бензил(2-(((трет-бутилдиметилсиллил)окси)метил)алил)амино)ацетонитрила (получение 114).

Получение 112.

(Z)-2-(Бензил(бут-2-ен-1-ил)амино)ацетонитрил.

В раствор 2-(бензил(бут-2-ин-1-ил)амино)ацетонитрила (получение 113, 100 г, 0,5 моль) в MeOH (2000 мл) добавляли катализатор Линдлара (10 г), и реакционную смесь перемешивали при 30°C в атмосфере балонного водорода в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме, получая названное соединение.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,72-1,74 (м, 3H), 3,26-3,27 (м, 2H), 3,45 (с, 2H), 3,69 (с, 2H), 5,45-5,48 (м, 1H), 5,73-5,77 (м, 1H), 7,29-7,39 (м, 5H).

Получение 113.

2-(Бензил(бут-2-ин-1-ил)амино)ацетонитрил.

В раствор 2-(бензиламино)ацетонитрила (получение 115, 666 г, 4,56 моль) в MeCN (11 л) добавляли 1-бромбут-2-ина (600 г, 4,51 моль) и калия карбоната (1365 г, 14 моль), и реакционную смесь нагревали до 40°C в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали в вакууме и чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии с элюированием 3-10% EtOAc в петролейном эфире, получая названное соединение в виде желтого масла (700 г, 77%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,72-1,74 (м, 3H), 3,25-3,27 (д, 2H), 3,45 (с, 2H), 3,69 (с, 2H), 7,29-7,39 (м, 5H).

Получение 114.

2-(Бензил(2-(((трет-бутилдиметилсиллил)окси)метил)алил)амино)ацетонитрил.

Названное соединение получали согласно способу, описанному для получения 113 с использованием ((2-(бромметил)алил)окси)(трет-бутил)диметилсилана и 2-(бензиламино)ацетонитрила (получение 115) при 75°C в течение 6 ч.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 0,00 (с, 6H), 0,80 (с, 9H), 3,15 (с, 2H), 3,35 (с, 2H), 3,60 (с, 2H), 4,10 (с, 2H), 5,10 (м, 1H), 5,20 (м, 1H), 7,20-7,40 (м, 5H).

Получение 115.

2-(Бензиламино)ацетонитрил.

В раствор бензиламина (1250 г, 11,68 моль) и ДИПЭА (2878 г, 22,31 моль) в ацетонитриле (13 л) добавляли 2-бромацетонитрил (1340 г, 11,17 моль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и растворяли в ДХМ (2,5 л). Раствор промывали водой (1,5 л×2), концентрировали в вакууме и чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии с элюированием 10-30% EtOAc в петролейном эфире (1600 г, 94%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 3,57 (с, 2H), 3,94 (с, 2H), 7,35-7,37 (м, 5H).

Получение 116.

2-(5-Аминопиридин-2-ил)этан-1-ол.

Названное соединение получали согласно способу, описанному для получения 40 с использованием метил 2-(5-аминопиридин-2-ил)ацетата (PCT публикация № WO 2007042299).

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄): δ м.ч. 2,80-2,85 (т, 2H), 3,80 (т, 2H), 7,05 (м, 2H), 7,90 (с, 1H).

Получение 117.

Рацемический 1-(5-Амино-3-хлорпиридин-2-ил)этан-1-ол.

В суспензию рацемического трет-бутил (5-хлор-6-(1-гидроксиэтил)пиридин-3-ил)карбамата (получение 118, 2,2 г, 8 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли HCl/диоксан (4 M, 30 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч перед концентрированием в вакууме, получая названное соединение в виде гидрохлоридной соли, которую использовали непосредственно на следующей стадии (2,2 г, 100%).

Получение 118.

Рацемический трет-бутил (5-хлор-6-(1-гидроксиэтил)пиридин-3-ил)карбамат В суспензию ди-трет-бутил (6-ацетил-5-хлорпиридин-3-ил)карбамата (получение 119, 2,33 г, 6,7 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли натрия боргидрид (656 мг, 17,25 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, перед тем как гасили путем добавления воды и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои концентрировали в вакууме, получая названное соединение в виде белого твердого вещества (2 г, 85%).

МС m/z 372 [M+H]⁺.

Получение 119.

трет-Бутил (6-ацетил-5-хлорпиридин-3-ил)карбамат.

В суспензию ди-трет-бутил (5-хлор-6-(метокси(метил)карбамоил)пиридин-3-ил)карбамата (получение 120, 2,1 г, 6,7 ммоль) в ТГФ (150 мл) добавляли MeMgCl (2,2 мл, 3 моль/л) по каплям при -30°C. Ре-

акционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч перед тем, как гасили путем добавления воды. Реакционную смесь экстрагировали в EtOAc (3×50 мл) и концентрировали в вакууме, получая названное соединение в виде белого твердого вещества (2,3 г, 77%).

МС m/z 271 [M+H]⁺.

Получение 120.

Ди-трет-бутил (5-хлор-6-(метокси(метил)карбамоил)пиридин-3-ил)карбамат.

В раствор метил 5-((ди-трет-бутоксикарбонил)амино)-3-хлорпиколината (получение 121, 2 г, 5,18 ммоль) в ТГФ/Н₂O (100 мл/50 мл) добавляли LiOH (435 мг, 10,36 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь регулировали до pH 2, добавляя лимонную кислоту, и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток (1,35 г, 3,6 ммоль) растворяли в ДХМ (100 мл) и обрабатывали N,O-диметилгидроксиламина гидрохлоридом (423 мг, 4,3 ммоль), триэтиламино (1,1 г, 11 ммоль) и NATU (1,65 г, 4,3 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и чистили непосредственно с использованием силикагелевой колоночной хроматографии с элюированием 30% EtOAc в петролейном эфире, получая названное соединение (1,4 г, 94%). МС m/z 416 [M+H]⁺.

Получение 121.

Метил 5-((ди-трет-бутоксикарбонил)амино)-3-хлорпиколинат.

В раствор метил 5-амино-3-хлорпиколината (1,42 г, 7,63 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбоната (4,7 г, 18,8 ммоль) в ТГФ (150 мл) добавляли ДИПЭА (2,95 г, 22,87 ммоль с последующим DMAP (47 мг, 0,38 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и чистили, используя силикагелевую колоночную хроматографию с элюированием 30% EtOAc в петролейном эфире, получая названное соединение (2,5 г, 85%).

МС m/z 387 [M+H]⁺.

Получение 122.

(5-Амино-3-хлорпиридин-2-ил)метанол.

Названное соединение получали согласно способу, описанному для получения 40 с использованием метил 5-амино-3-хлорпиколината. Остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии с элюированием 30% петролейным эфиром в EtOAc.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d₆): δ м.ч. 4,42-4,44 (д, 2H), 4,88 (т, 1H), 5,57 (ш с, 2H), 6,97 (с, 1H), 7,83 (с, 1H).

Получение 123.

1-(Оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-амин.

В раствор 4-нитро-1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразола (получение 124, 119 мг, 0,70 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли влажный Pd/C (30 мг), и реакционную смесь гидрогенизировали в атмосфере балонного водорода при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме, получая названное соединение (100 мг, 100%).

Получение 124.

4-Нитро-1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол.

В раствор 4-нитро-1H-пиразола (0,3 г, 2,66 ммоль) и 3-йодоксетана (1,47 г, 7,99 ммоль) в ДМФ (13 мл) добавляли цезия карбонат (1,7 г, 5,23 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и чистили, используя силикагелевую колоночную хроматографию с элюированием EtOAc, получая названное соединение (380 мг, 86%).

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄): δ м.ч. 5,02 (ш с, 4H), 5,61 (ш с, 1H), 8,24 (ш с, 1H), 8,68 (ш с, 1H).

Получение 125.

4-Амино-6-(гидрокси(метил)-N-метилпиколиламид.

Метил 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-6-(гидрокси(метил)пиколинат (получение 63, 220 мг, 0,78 ммоль) в 2 М метиламине в MeOH (4 мл) нагревали до 60°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали, и полученное в результате твердое вещество фильтровали, сушили, и растворяли в ДХМ (4 мл). В раствор добавляли MeOH (1 мл) с последующим добавлением 4 М HCl в диоксане (3 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Полученное в результате твердое вещество фильтровали и сушили, получая названное соединение в виде гидрохлоридной соли (75 мг, 40% за 2 стадии).

ЖХ-МС Rt = 0,16 мин; МС m/z 182 [M+H]⁺.

Получение 126.

4-((4-(3,6-Диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-5-фторпиримидин-2-ил)амино)-N-этил-2-метилбензамид.

В раствор N-этил-4-((5-фтор-4-(6-(2,2,2-трифторацетил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-2-метилбензамида (пример 121, 100 мг, 0,21 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли 1 М NaOH (водн.) (2 мл), и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и распределяли между ДХМ и водой. Органическую фазу собирали

через картридж для разделения фаз и концентрировали в вакууме, получая названное соединение, которое использовали непосредственно в следующей реакции.

Получение 127.

4-((4-(3,6-Диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-N-этилбензамида гидрохлорид.

В раствор 4-((4-хлорпиримидин-2-ил)амино)-N-этилбензамида (получение 132, 1,2 г, 4,3 ммоль) и трет-бутил 3,6-диазабицикло[3.1.1]гептаны-6-карбоксилата (900 мг, 5 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли триэтиламин (2 мл, 10 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали и чистили непосредственно с использованием силикагелевой колоночной хроматографии с элюированием 0-20% MeOH в ДХМ. Остаток растворяли в 1:1 MeOH:ДХМ (10 мл) и обрабатывали 4 М HCl в диоксане (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч перед концентрированием в вакууме. Полученное в результате твердое вещество собирали в виде гидрохлоридной соли названного соединения (1,5 г, количественный).

МС m/z 339 [M+H]⁺.

Получение 128.

4-((4-(3,6-Диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-N-этил-2-метилбензамида гидрохлорид.

В раствор трет-бутил 3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата (получение 131, 100 мг, 0,3 ммоль) и 4-амино-N-этил-2-метилбензамида (PCT публикация № WO 2006109846, 60 мг, 0,34 ммоль) в диоксане (3 мл) добавляли натрия трет-бутоксид (35 мг, 0,36 ммоль) и RuPHOS (25 мг, 0,034 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 140°C под действием микроволнового излучения в течение 25 мин. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали и чистили непосредственно с использованием силикагелевой колоночной хроматографии с элюированием 0-20% MeOH в ДХМ. Остаток растворяли в ДХМ (5 мл) и обрабатывали 4 М HCl в диоксане с несколькими каплями MeOH, для обеспечения раствора. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч и концентрировали в вакууме, получая названное соединение в виде гидрохлоридной соли, которую использовали непосредственно в следующей реакции.

Получение 129.

1-(3-(2-Хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-он.

В раствор трет-бутил 3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата (получение 130, 200 мг, 0,61 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (4 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре, для гарантии удаления трет-бутоксикарбонильной защитной группы. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, растворяли в ДХМ (5 мл), обрабатывали ТФОК (0,1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток распределяли между ДХМ и водой. Органический слой собирали, применяя картридж для разделения фаз, и концентрировали в вакууме, получая названное соединение, которое непосредственно использовали на следующей стадии. МС m/z 325 [M+H]⁺.

Получение 130.

трет-Бутил 3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилат.

В раствор 5-фтор-2,4-дихлорпиримидина (0,85 г, 5,1 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли трет-бутил 3,6-диазабицикло[3.1.1]гептаны-6-карбоксилат (1 г, 5 ммоль) с последующим добавлением триэтиламина (3 мл, 20 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Полученный в результате осадок фильтровали, промывали MeOH и сушили, получая названное соединение в виде белого твердого вещества (1,46 г, 88%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.ч. 1,28 (с, 9H), 1,48 (д, 1H), 2,48-2,53 (м, 1H), 3,70 (ш с, 2H), 4,03-4,19 (м, 4H), 8,88 (д, 1H).

МС m/z 329 [M+H]⁺.

Получение 131.

трет-бутил 3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилат.

Названное соединение получали согласно способу, описанному для получения 130 с использованием 2,4-дихлорпиримидина и трет-бутил 3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата. Остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии с элюированием 0-100% EtOAc в гептанах.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.ч. 1,24 (с, 9H), 1,44 (д, 1H), 2,48-2,56 (м, 1H), 3,42 (м, 2H), 3,83 (ш с, 1H), 3,92-4,04 (м, 1H), 4,15 (д, 2H), 6,70 (ш д, 1H), 8,09 (д, 1H).

МС m/z 311 [M+H]⁺.

Получение 132.

4-((4-Хлорпиримидин-2-ил)амино)-N-этилбензамид.

В раствор 4-((4-хлорпиримидин-2-ил)амино)бензойной кислоты (получение 133, 1 г, 4 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли этиламин (4,4 мл, 8,81 ммоль) с последующим добавлением NATU (1,71 г, 4,4 ммоль) и триэтиламина (1,23 мл, 8,81 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин перед тем, как выливали в воду. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток чистили с использованием силикагелевой колоноч-

ной хроматографии с элюированием 0-100% EtOAc в гептанах, получая названное соединение (1 г, 90%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.ч. 1,05 (т, 3H), 3,20-3,30 (м, 2H), 7,00 (м, 1H), 7,70 (м, 4H), 8,30 (т, 1H), 8,45 (с, 1H), 10,25 (ш с, 1H).

МС m/z 277 [M+H]⁺.

Получение 133.

4-((4-Хлорпиримидин-2-ил)амино)бензойная кислота.

Смесь 4-((4-гидроксипиримидин-2-ил)амино)бензойной кислоты (получение 134, 5 г, 21,6 ммоль) и POCl₃ нагревали до кипячения с обратным холодильником в течение 6 ч и затем охлаждали до комнатной температуры, и концентрировали в вакууме. Остаток выливали в воду со льдом, и полученное в результате твердое вещество собирали фильтрованием, и сушили, получая названное соединение, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

Получение 134.

4-((4-Гидроксипиримидин-2-ил)амино)бензойная кислота.

В раствор 4-гидрокси-2-метилтиопиримидина (5 г, 35,17 ммоль) в диэтиленгликоль-диметиловом эфире (20 мл) добавляли 4-аминобензойную кислоту (5,79 г, 42,2 ммоль), и реакционную смесь нагревали до кипячения с обратным холодильником в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и полученное в результате твердое вещество фильтровали, промывали эфиром и сушили, получая названное соединение (6,5 г, 35,17 ммоль). Образец чистили и анализировали с использованием препаративной ВЭЖХ, как описано для примера 116 (способ 1, от 5% В до 100% В на 9 мин, удержание при 100% В до 10 мин), получая следующие данные. Остаток непосредственно использовали на следующей стадии. ЖХ-МС Rt = 1,37 мин; МС m/z 232 [M+H]⁺.

Получение 135.

2-(3-((1R,5S)-3-(2-((1-Метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)азетидин-3-ил)ацетонитрила гидрохлорид.

В раствор 1-Вос-3-(цианометил)азетидина (PCT публикация № WO 2013043964, 60 мг, 0,308 ммоль) и 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин гидрохлорида (получение 19, 83 мг, 0,257 ммоль) в MeCN (1 мл) и EtOH (1 мл) добавляли OBU (77 мкл, 0,514 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 24 ч. Дополнительно добавляли 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин гидрохлорида (получение 19, 3 экв), и реакционную смесь продолжали нагревать при 90°C в течение 72 ч. Реакционную смесь охлаждали, концентрировали в вакууме и чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии с элюированием 0-10% MeOH (с 1% аммиака). Остаток растворяли в ДХМ (1 мл) и обрабатывали 4 M HCl в диоксане (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч перед концентрированием в вакууме, получая названное соединение в виде гидрохлоридной соли. ЖХ-МС Rt = 0,38 мин; МС m/z 380 [M+H]⁺.

Получение 136.

Этил 2-((1R,5S)-3-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)оксазол-5-карбоксилат.

Смесь 4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин гидрохлорида (получение 19, 300 мг, 0,614 ммоль), этил-2-хлор-1,3-оксазол-5-карбоксилата (300 мг, 1,71 ммоль), калию фосфата (163 мг, 0,613 ммоль), X-phos (60 мг, 0,126 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (60 мг, 0,065 ммоль) в DMSO (20 мл) продували азотом в течение 1 мин. Реакционную смесь нагревали до 130°C в течение 30 мин под действием микроволнового излучения. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали в вакууме и чистили, используя силикагелевую колоночную хроматографию 0-20% MeOH в ДХМ, получая названное соединение (200 мг, 76%).

МС m/z 425 [M+H]⁺.

Получение 137 и 138.

трет-Бутил ((1S,5R,6R)-3-(2-((5-хлор-6-((R)-1-гидроксиэтил)пиримидин-3-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-6-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)карбамат и трет-бутил.

((1S,5R,6R)-3-(2-((5-хлор-6-((S)-1-гидроксиэтил)пиримидин-3-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-6-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)карбамат.

В раствор рацемического 1-(5-амино-3-хлорпиримидин-2-ил)этан-1-ола (получение 117, 100 мг, 0,58 ммоль), трет-бутил ((1S,5R,6R)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-6-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)карбамата (получение 94, 187 мг, 0,46 ммоль) и Cs₂CO₃ (375 мг, 1,16 ммоль) в DMA (5 мл) добавляли Pd(OAc)₂ (25 мг, 0,93 ммоль) и ксантфос (65 мг, 0,93 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали до 110°C под действием микроволнового излучения в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и чистили непосредственно с использованием силикагелевой колоночной хроматографии с элюированием 50% EtOAc в петролейном эфире с последующей препаративной ВЭЖХ, получая рацемическое названное соединение. Рацемат разделяли на его энантиомеры, используя препаративную хиральную хроматографию, как описано ниже: колонка: Chiralpak AS-3 150×4,6 мм в.д. 3 мкм.

Подвижная фаза: Этанол (0,05% DEA) в CO₂ от 5 до 40%.

Скорость потока: 2,5 мл/мин.

Первый энантиомер элюирования:

Пример 137: трет-бутил ((1S,5R,6R)-3-(2-((5-хлор-6-((R)-1-гидроксиэтил)пиридин-3-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-6-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)карбамат.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ м.ч. 0,88-0,90 (м, 3H), 1,20-1,30 (м, 1H), 1,40 (м, 12H), 1,75 (м, 1H), 3,60 (м, 2H), 3,90 (м, 2H), 5,00 (м, 2H), 7,55 (ш с, 1H), 8,00 (м, 1H), 8,35 (ш с, 1H), 8,75 (ш с, 1H), 9,55 (с, 1H).

МС m/z 479 [M+H]⁺; 100% э.и. Второй изомер элюирования:

Пример 138.

трет-Бутил ((1S,5R,6R)-3-(2-((5-хлор-6-((S)-1-гидроксиэтил)пиридин-3-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-6-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)карбамат.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ м.ч. 0,88-0,90 (м, 3H), 1,20-1,30 (м, 1H), 1,35-1,39 (м, 12H), 1,75 (м, 1H), 3,60 (м, 2H), 3,90 (м, 2H), 5,00 (м, 2H), 7,55 (ш с, 1H), 8,00 (м, 1H), 8,38 (ш с, 1H), 8,71 (ш с, 1H), 9,57 (с, 1H).

МС m/z 479 [M+H]⁺; 100% э.и.

Получение 139.

трет-Бутил (6-хлор-5-фторпиридин-3-ил)карбамат.

В раствор 5-бром-2-хлор-3-фторпиридин (62,5 г, 297 ммоль×4), ксантфос (38,4 г, 327,8 ммоль×4), и Cs₂CO₃ (6,87 г, 11,9 ммоль×4) в диоксане (2 л×4) добавляли Pd₂(dppf)₃ (10,8 г, 11,9 ммоль×4). Смесь нагревали до 85°C в течение ночи. Реакционные смеси объединяли, затем фильтровали. Фильтрат чистили, используя силикагелевую колоночную хроматографию с элюированием 5% EtOAc в петролейном эфире, получая названное соединение (170 г, 58%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,53 (с, 9H), 6,78 (ш с, 1H), 7,99 (д, 1H), 8,05 (д, 1H).

Получение 140.

Метил 5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-фторпиколинат.

В раствор трет-бутил (6-хлор-5-фторпиридин-3-ил)карбамата (получение 139, 43,3 г, 175,67 ммоль×3), DPPP (14,46 г, 35,1 ммоль×3), TEA (124,1 г, 1,228 моль×3) в MeOH (600 мл×3) добавляли Pd(OAc)₂ (7,88 г, 35,1 ммоль×3). Смесь перемешивали при 50 фунт/кв. дюйм CO при 60°C в течение 36 ч. Реакционные смеси объединяли, фильтровали, и фильтрат концентрировали при сниженном давлении. Остаток чистили, используя силикагелевую колоночную хроматографию с элюированием 10% EtOAc в петролейном эфире, получая названное соединение (33,7 г, 71%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.ч. 1,53 (с, 9H) 3,99 (с, 3H) 7,06 (ш с, 1H) 8,13 (д, 1H) 8,24 (с, 1H).

Получение 141.

6-Хлор-5-фторпиридин-3-амин гидрохлорид.

Смесь метил 5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-фторпиколината (получение 140, 1,50 г, 5,55 ммоль) в 1 N HCl/диоксане (70 мл, 4 M) перемешивали при комнатной температуре (10°C) в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме, получая названное соединение (1,1 г, 100%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Получение 142.

трет-бутил-3-(2-((5-фтор-6-(метоксикарбонил)пиридин-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат.

В смесь из 6-хлор-5-фторпиридин-3-амин гидрохлорида (получение 141, 500 мг, 1,54 ммоль), трет-бутил (1R,5S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (получение 34, 314 мг, 1,85 ммоль) и Cs₂CO₃ (1000 мг, 3,08 ммоль) в DMA (15 мл) добавляли Ксантфос (178 мг, 0,308 ммоль) и Pd(OAc)₂ (69,1 мг, 0,308 ммоль) при комнатной температуре (10°C). Смесь барботировали N₂ в течение 3 мин. Емкость герметически закрывали и затем подвергали действию микроволнового излучения при 120°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали и чистили, используя колоночную хроматографию на силикагеле 25% EtOAc в петролейном эфире до 75% EtOAc в петролейном эфире, получая названное соединение (296 мг, 42%).

ЖХ-МС Rt = 0,70 мин; МС m/z 459 [M+H]

Получение 143.

трет-бутил-3-(2-((6-карбамоил-5-фторпиридин-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат.

Раствор трет-бутил-3-(2-((5-фтор-6-(метоксикарбонил)пиридин-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (получение 142, 400 мг, 0,11 ммоль) в NH₃/MeOH (80 мл, 4 M) перемешивали при 100°C в 100 мл герметически закрытой емкости в течение 8 ч. Раствор концентрировали в вакууме получая названное соединение (270 мг, 72%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС Rt = 0,67 мин; МС m/z 444 [M+H]

Получение 144.

5-((4-(3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-3-фторпиколиламида гидрохлорид.

В смесь из получения 143 (250 мг, 0,564 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли HCl/диоксан (20 мл, 4 М) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре (10°C) в течение 3 ч. ТСХ (ДХМ:MeOH=10:1) показала, что некоторое количество исходного вещества еще осталось. Раствор концентрировали в вакууме, получая названное соединение (300 мг, выход: 100%), которое непосредственно использовали на следующей стадии.

Биологические исследования

Соединения по изобретению оценивали, применяя способы *in vitro*, для определения их соответствующей способности к ингибированию JAK киназ (TYK2, JAK1, JAK2, JAK3).

Формат анализа.

Активность ингибитора JAK человека определяли с использованием микрожидкостного анализа, для отслеживания фосфорилирования синтетического пептида, применяя рекомбинантный домен человеческой киназы каждого из четырех членов JAK семейства, JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2. Реакционные смеси содержали 1 мкМ флуоресцентно меченный синтетический пептид, концентрация меньше, чем относительный K_m , и 1 mM АТФ. Условия каждого анализа были оптимизированы относительно концентрации фермента и комнатной температуры, времени инкубирования, для получения коэффициента преобразования от 20 до 30% фосфорилированного пептидного продукта. Реакции завершали добавлением останавливающего буфера, содержащего ЭДТУ. Применяя технологию сдвига подвижности Lab-Chip 3000 (Caliper Life Science), реакционную смесь каждого анализа отбирали, для определения уровня фосфорилирования. Данная технология основывается на разделении, позволяя непосредственное детектирование флуоресцентно меченых субстратов и продуктов. Разделения контролируются, применяя комбинацию вакуумного давления и силы электрического поля, оптимизированного для каждого пептидного субстрата.

Протокол анализа.

JAK Caliper ферментный анализ при 1 mM АТФ.

Соединения добавляли в 384-луночный планшет. Реакционные смеси содержали 10 mM HEPES, pH 7,4, 10 mM MgCl₂, 0,01% BSA, 0,0005% Tween 20, 1 mM АТФ и 1 мкМ пептидного субстрата. Анализы JAK1 и TYK2 содержали 1 мкМ IRStide пептида (5FAM-KKSRGDYMTMQID), и анализы JAK2 и JAK3 содержали 1 мкМ JAKtide пептида (FITC-KGGEEEEYFELVKK). Анализы инициировали путем добавления 20 нМ JAK1, 1 нМ JAK2, 1 нМ JAK3 или 1 нМ TYK2 фермента и инкубировали при комнатной температуре в течение 3 ч для JAK1, 60 мин для JAK2, 75 мин для JAK3 или 135 мин для TYK2. Концентрации фермента и время инкубирования оптимизировали для каждого нового ферментного получения и модифицировали немного увеличив время, для гарантии 20%-30% фосфорилирования. Анализы прекращали, применяя 15 мкл 180 mM HEPES, pH 7,4, 20 mM ЭДТУ, и 0,2% реагента покрытия 3. Планшеты с анализом размещали в приборы, и с каждой лунки отбирали пробы, используя соответствующие условия разделения для измерения количества нефосфорилированного и фосфорилированного пептида.

Данные анализа.

Данные собирали, используя программное обеспечение HTS Well Analyzer от Caliper Life Sciences. Исходные данные для анализа данных представляют собой процент преобразованного продукта, рассчитанный по высоте пика (уровнение 1).

Уравнение 1: % преобразованного продукта = $100 \times ((\text{продукт}) / (\text{продукт} + \text{субстрат}))$.

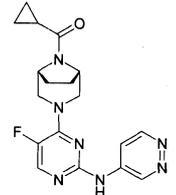
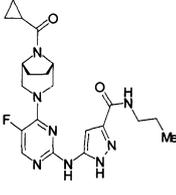
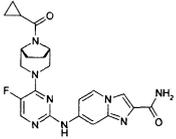
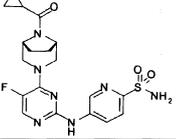
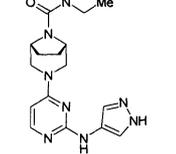
Процентную эффективность при каждой концентрации соединения рассчитывали на основании лунок положительного и отрицательного контроля, содержащиеся в каждом из аналитических планшетов (уровнение 2). Лунки положительного контроля содержали концентрацию насыщения контрольного соединения, которое продуцирует уровень фосфорилирования, который можно сравнить с фоном (т.е. полностью ингибировали JAK1, JAK2, JAK3 или TYK2). Лунки отрицательного контроля содержали только ДМСО (в той же концентрации, что и лунки с соединениями), которые использовали для установления базовой активности в анализе (т.е. не ингибировали JAK1, JAK2, JAK3 или TYK2).

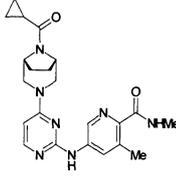
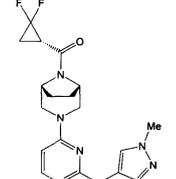
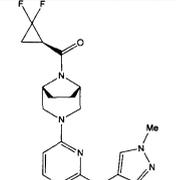
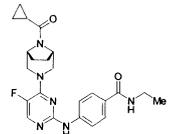
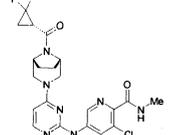
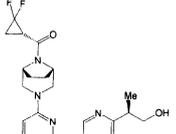
Уравнение 2: % эффективность = $100 \times ((\text{лунка образца} - \text{отрицательный контроль}) / (\text{положительный контроль} - \text{отрицательный контроль}))$.

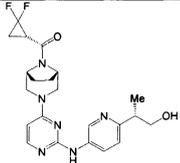
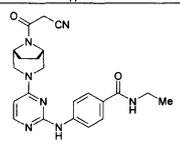
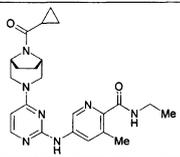
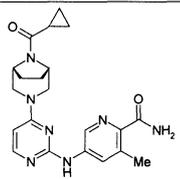
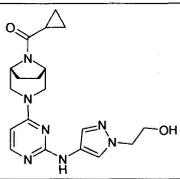
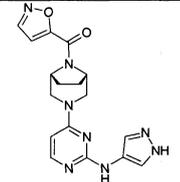
Процентная эффективность изображалась графически по отношению к концентрации соединения. Неограниченная сигмоидная кривая была установлена с использованием 4 параметрической логистической модели, и определяли концентрацию соединения, необходимую для 50% ингибирования (IC_{50}) (уровнение 3).

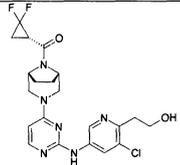
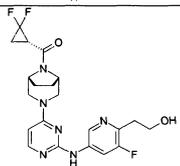
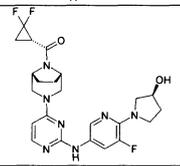
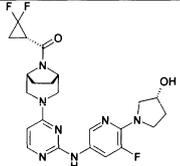
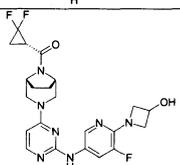
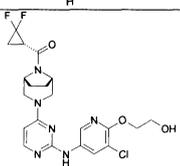
Уравнение 3: $y = ((\text{max} - \text{min}) / (1 + ((x/IC_{50})^s))) + \text{min}$.

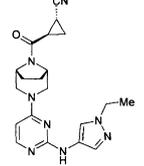
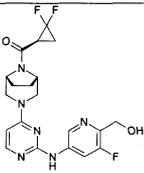
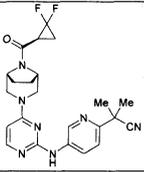
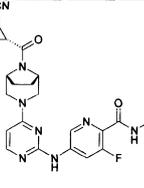
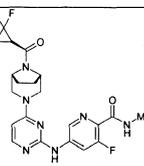
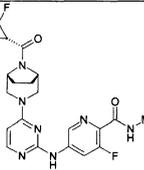
Где max представляет собой максимальную асимптоту (полное ингибирование), min представляет собой минимальную асимптоту (ингибирование отсутствует) и s представляет собой угловой коэффициент. Значение IC_{50} представлено в нМ для каждого соединения:

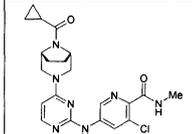
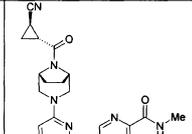
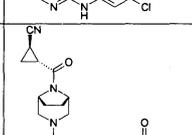
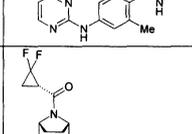
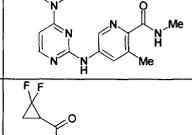
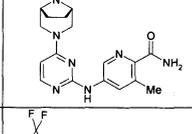
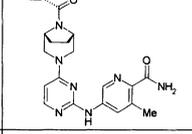
Пр. No.	Структура	IC ₅₀ (нМ)			
		TYK2	JAK1	JAK2	JAK3
1		1098	2730	>10000	>10000
2		432	1547	4721	>10000
3		128	215	1974	>10000
4		176	659	2885	>10000
5		41	41	477	>10000

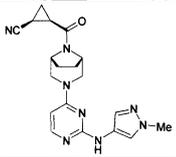
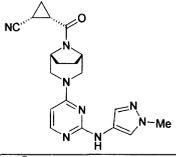
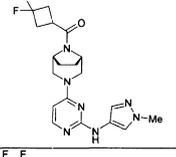
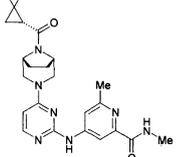
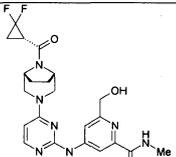
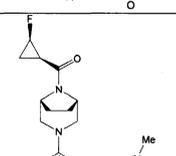
6		36	337	754	>10000
7		23	17	77	6494
8		702	842	3148	>10000
9		4	20	112	1661
10		22	171	367	>10000
11		40	139	141	>10000

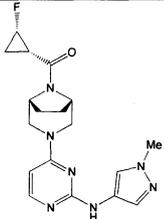
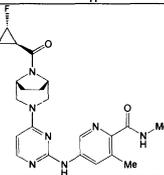
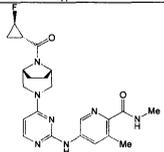
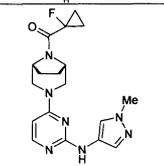
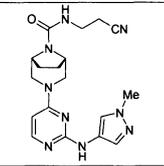
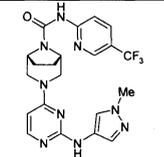
12		28	79	80	>10000
13		12	41	199	>10000
14		79	757	745	>10000
15		84	588	855	>10000
16		66	150	421	>10000
17		242	684	3375	>10000

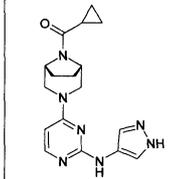
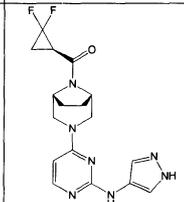
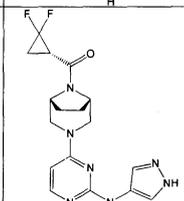
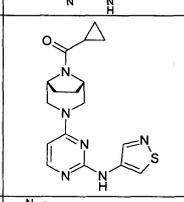
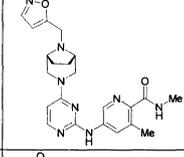
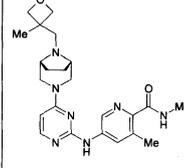
18		62	352	331	>10000
19		52	463	402	>10000
20		58	314	346	>10000
21		95	622	434	>10000
22		55	490	312	>10000
23		58	258	498	>10000

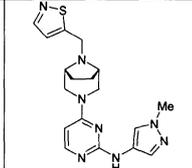
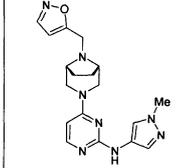
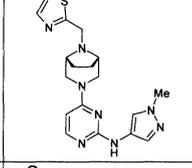
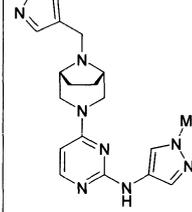
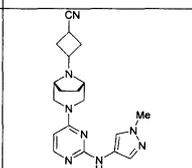
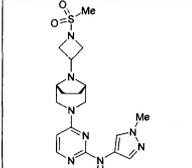
24		32	13	67	4987
25		34	317	468	>10000
26		25	60	192	>10000
27		61	78	640	>10000
28		736	1371	8152	>10000
29		31	131	487	>10000

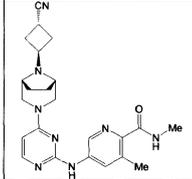
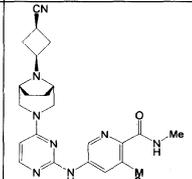
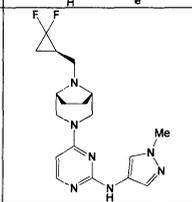
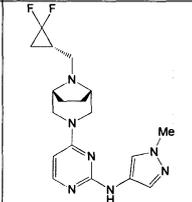
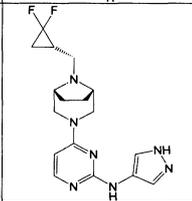
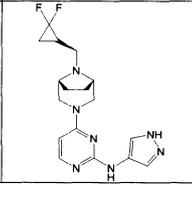
30		97	1156	2126	>10000
31		32	78	401	>10000
32		17	28	140	>10000
33		15	62	116	9276
34		36	152	377	>10000
35		23	170	337	>10000
36		76	199	684	>10000

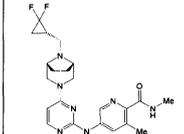
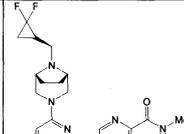
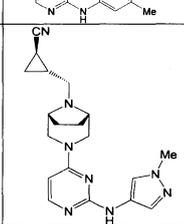
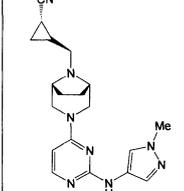
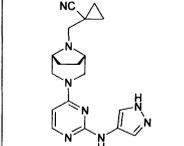
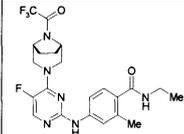
37		250	467	1398	8306
38		427	707	2328	>10000
39		136	305	1171	>10000
40		70	369	189	>10000
41		84	201	279	>10000
42		437	717	2459	>10000

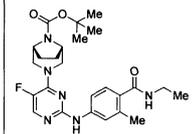
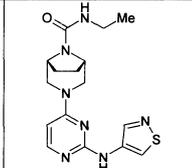
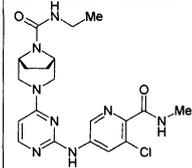
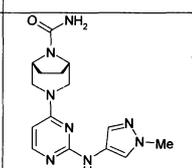
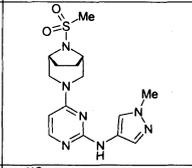
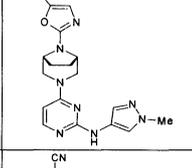
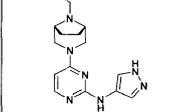
43		474	902	2842	>10000
44		72	475	854	>10000
45		17	46	100	7402
46		84	173	526	4158
47		65	42	262	>10000
48		964	300	2508	>10000

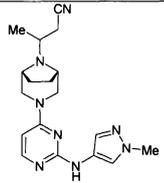
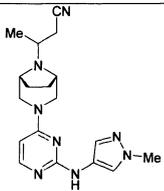
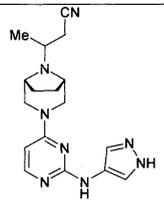
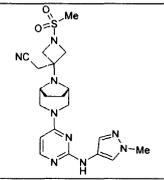
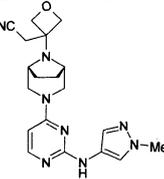
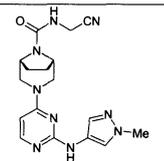
49		49	77	614	>10000
50		436	478	3418	>10000
51		11	13	97	8611
52		93	172	1241	>10000
53		24	226	375	>10000
54		8	19	29	4292

55		23	35	221	8615
56		41	110	394	>10000
57		89	294	1069	>10000
58		73	267	821	>10000
59		62	78	236	8798
60		70	36	159	>10000

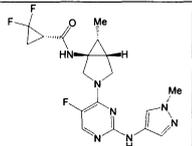
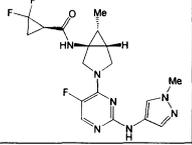
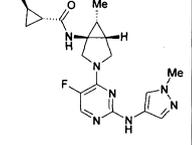
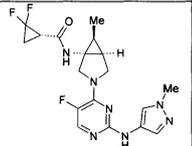
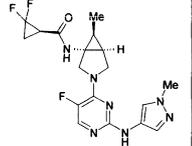
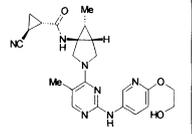
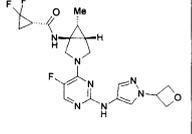
61		18	31	44	4083
62		224	1021	1387	>10000
63		125	303	856	>10000
64		41	95	320	>10000
65		22	35	223	>10000
66		65	106	655	>10000

67		108	418	973	>10000
68		22	85	188	>10000
69		811	1098	5703	>10000
70		261	259	1541	>10000
71		152	153	453	>10000
72		6	81	151	411

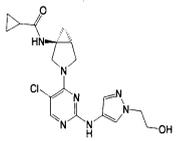
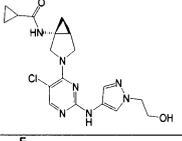
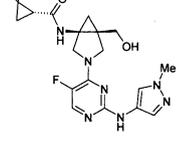
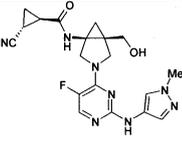
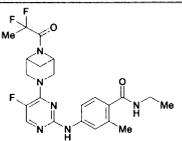
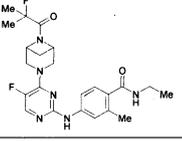
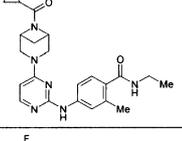
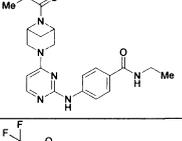
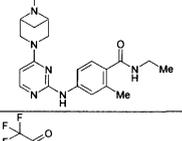
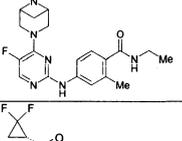
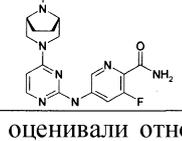
73		17	260	170	1771
74		65	67	691	>10000
75		66	462	1289	>10000
76		662	537	1476	>10000
77		256	380	653	>10000
78		63	68	461	>10000
79		34	38	406	8425

80		79	190	436	>10000
81		199	405	603	>10000
82		79	135	473	>10000
83		11	7	21	1239
84		62	141	155	>10000
85		16	13	67	2477

86		71	104	538	>10000
87		93	337	1787	>10000
88		110	165	894	>10000
89		9	10	65	4426
90		14	17	76	4168
91		39	183	513	>10000
92		62	52	264	6564

93		28	41	652	4267
94		56	113	1132	4023
95		35	11	228	255
96		924	684	2676	>10000
97		588	672	1883	9970
98		19	13	147	2599
99		26	65	391	4937

100		97	965	4253	>10000
101		663	1881	2908	>10000
102		252	2076	6872	>10000
103		150	1738	3465	>10000
104		86	1150	3127	>10000
105		152	1569	6100	>10000
106		229	2297	9412	>10000

107		21	19	177	1883
108		675	323	1491	3964
109		51	211	2337	>10000
110		58	29	455	928
111		56	1691	2214	4867
112		21	4068	3037	>10000
113		82	8584	7865	>10000
114		62	955	1855	>10000
115		64	3790	3309	>10000
116		20	1469	1911	9819
117		32	114	452	>10000

Отобранные соединения оценивали относительно их способности ингибировать сигнальный путь интерферона альфа в анализе проточной цитометрии цельной крови человека. Интерферон альфа дает сигнал через TYK2 и JAK1.

Анализ фосфорилирования STAT3 индуцированное $INF\alpha$ в цельной крови человека.

Исследуемые образцы получали 30 мМ исходные растворы в ДМСО. 11-точечные серии 2,5-кратного разбавления готовили в ДМСО с высокой концентрацией 5 мМ. Дополнительное разбавление осуществляли путем добавления 4 мкл указанных выше растворов исследуемых образцов в 96 мкл PBS с

высокой концентрацией 200 мкм. Цельную кровь человека собирали у здоровых доноров путем отбора из вены в пробирки для сбора образцов с вакуумом, содержащие гепарин натрия (каталожный номер 366480; Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ). Кровь нагревали до 37°C перед использованием. Из цельной крови человека брали аликвоты (90 мкл/лунка) в 96-луночные, глубокие планшеты, с V-образным дном и обрабатывали соединениями при 11 различных концентрациях (0,2% конечная концентрация ДМСО - 0,2%) при 37°C в течение 60 мин. Далее вводили IFN α (5 мкл/лунка; конечная, 5000 ед./мл) в течение 15 мин. Образцы обрабатывали теплым 1x Lyse/Fix буфером (700 мкл/лунка), для завершения активации и дополнительно инкубировали при 37°C в течение 20 мин, для лизирования красных кровяных клеток. Планшеты центрифугировали на 300xg в течение 5 мин, супернатант отсасывали, и клетки промывали 800 мкл на лунку буфера окрашивания.

Промытые клеточные пеллеты повторно суспендировали с 350 мкл на лунку предварительно охлажденного 90% этанола, и инкубировали на льду в течение 30 мин. После удаления 90% этанола, клетки промывали один раз буфером окрашивания (800 мкл/лунка). Клеточные пеллеты повторно суспендировали в буфере окрашивания, содержащим анти-pSTAT3-AlexaFluor647 (от 1 до 150 разбавлений, 150 мкл/лунка), и инкубировали при комнатной температуре в темноте в течение ночи.

Образцы переносили в 96-луночный с U-образным дном планшеты, и осуществляли проточный цитометрический анализ на FACSCalibur, FACSCanto или LSRFortessa, оснащенный HTS устройством для загрузки планшетов (BD Biosciences). Популяция лимфоцитов была закрытой для гистограммного анализа pSTAT3. Фоновую флуоресценцию определяли, используя нестимулированные клетки, и затвор был расположен у основания пика, чтобы включить ~0,5% закрытой популяции. Гистограммный статистический анализ осуществляли с использованием программного обеспечения CellQuest™ Pro версии 5.2.1 (BD Biosciences), FACSDiva версии 6.2 (BD Biosciences) или FlowJo версии 7.6.1 (Ashland, OR). Относительные единицы флуоресценции, (относит.ед.флуор.), измеряющие уровень фосфо-STAT3, рассчитывали путем умножения процента положительной популяции и ее средней флуоресценции. Данные от 11 концентраций соединений (по одному экземпляру для каждой концентрации) нормализовали, как процент контроля, основываясь на формуле:

$$\% \text{ Контроля} = 100 \times (A - B) / (C - B),$$

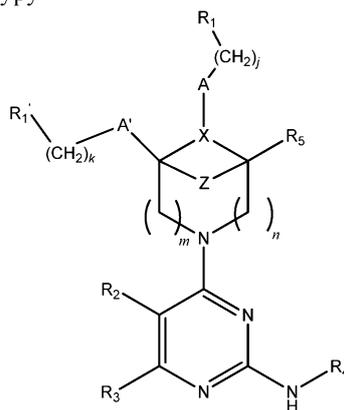
где А представляет собой относит.ед.флуор. лунок, содержащие соединение и цитокин, В представляет собой относит.ед.флуор. лунок без цитокина и соединения (минимальная флуоресценция) и С представляет собой относит.ед.флуор. лунок, содержащие только цитокин (максимальная флуоресценция). Кривые ингибирования и значения IC₅₀ определяли с использованием программного обеспечения Prism версия 5 (GraphPad, La Jolla, CA).

Номер примера	HWB IFN альфа IC50 (нМ)
5	105
6	232
7	30
10	439
11	134
12	88
14	287
15	534
18	338
19	238
20	458
21	731
22	410
23	428
24	43
25	229
26	247
27	139
29	118

30	653
31	284
32	115
33	122
35	90
36	119
44	562
45	110
46	209
49	85
51	20
53	287
55	168
56	78
57	338
58	158
59	84
60	103
61	135
64	71
65	60
66	187
74	213
75	751
79	65
80	112
83	85
84	156
85	120
86	116
87	582
89	118
90	247
91	195
93	191
95	87
98	246
109	507
110	146
112	775
113	939
114	166
115	234

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее структуру



или его фармацевтически приемлемая соль,

где X представляет собой N или CR, где R представляет собой водород;

A выбирают из группы, состоящей из связи, C=O, -SO₂- и -(C=O)NR₀-, где R₀ представляет собой H или метил;

A' выбирают из связи;

Z представляет собой -(CH₂)_i- или связь, где одна или более метиленовых единиц являются необязательно замещенными одним или несколькими C₁-C₃-алкилами, CN, OH, метокси или галогеном и где указанный C₁-C₆-алкил может быть замещенным одним или несколькими атомами фтора;

R₁ и R₁' независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, дейтерия, C₁-C₄-алкила, C₃-C₆-циклоалкила, C₆-C₁₀-арила, гетероарила, C₆-C₁₀-арил(C₁-C₆-алкила), CN, amino, C₁-C₆-алкиламино, ди(C₁-C₆-алкил)амино, C₁-C₆-алкокси, гетероарил(C₁-C₆-алкила) и гетероцикл(C₁-C₆-алкила), в которой указанные C₁-C₆-алкил, C₆-C₁₀-арил, C₃-C₈-циклоалкил, гетероцикл или гетероарил являются необязательно дополнительно замещенными одним или несколькими заместителями, которые выбирают из группы, состоящей из C₁-C₆-алкила, галогена, CN, гидроксид, метокси, amino, C₁-C₄-алкиламино, ди(C₁-C₄-алкил)амино, CF₃, -SO₂-(C₁-C₆-алкила) и C₃-C₆-циклоалкила;

R₂ выбирают из группы, состоящей из водорода, дейтерия, C₁-C₆-алкила, C₃-C₆-циклоалкила, галогена и циано, где указанный C₁-C₆-алкил может быть замещенным одним или несколькими атомами фтора;

R₃ выбирают из группы, состоящей из водорода, дейтерия и амина;

R₄ представляет собой моноциклический или бициклический C₆-C₁₀-арил или моноциклический или бициклический гетероарил, где указанный C₆-C₁₀-арил или гетероарил является необязательно замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁-C₆-алкила, гетероциклоалкила, галогена, CN, гидрокси, -CO₂H, C₁-C₆-алкокси, амина, -N(C₁-C₆-алкил)(CO)(C₁-C₆-алкила), -NH(CO)(C₁-C₆-алкила), -(CO)NH₂, -(CO)NH(C₁-C₆-алкила), -(CO)N(C₁-C₆-алкила)₂, -(C₁-C₆-алкил)амино, -N(C₁-C₆-алкила)₂, -SO₂-(C₁-C₆-алкила), -(SO)NH₂ и C₃-C₆-циклоалкила, где указанные C₁-C₆-алкил, C₃-C₆-циклоалкил, C₁-C₆-алкокси или гетероциклоалкил могут быть замещенными одним или несколькими C₁-C₆-алкилами, галогенами, CN, OH, алкокси, амина, -CO₂H, -(CO)NH₂, -(CO)NH(C₁-C₆-алкил) или -(CO)N(C₁-C₆-алкил)₂ и где указанный C₁-C₆-алкил может быть дополнительно замещенным одним или несколькими атомами фтора;

R₅ независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси и гидроксила;

где гетероарил представляет собой моновалентный ароматический моноциклический или бициклический (5-10-членный) гетероцикл, в котором один-три кольцевых атома являются гетероатомом(ами), который(ые) выбирают из N, O и S;

гетероцикл представляет собой насыщенный или частично насыщенный (5-10-членный) гетероцикл, в котором один-три кольцевых атома являются гетероатомом(ами), который(ые) выбирают из N, O и S;

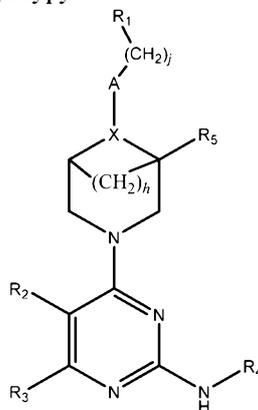
h представляет собой 1, 2 или 3;

j и k независимо представляют собой 0, 1, 2 или 3;

m и n независимо представляют собой 0, 1 или 2 и

q представляет собой 0, 1 или 2.

2. Соединение по п.1, имеющее структуру



или его фармацевтически приемлемая соль,

где X представляет собой N;

A выбирают из группы, состоящей из связи, C=O, -SO₂- и -(C=O)NR₀-, где R₀ представляет собой H или метил;

R₁ выбирают из группы, состоящей из водорода, дейтерия, C₁-C₄-алкила, C₃-C₆-циклоалкила, C₆-C₁₀-арила, гетероарила, C₆-C₁₀-арил(C₁-C₆-алкила), CN, амина, C₁-C₆-алкиламино, ди(C₁-C₆-алкил)амино, фторалкила, C₁-C₆-алкокси, гетероарил(C₁-C₆-алкила), гетероциклила и гетероциклил(C₁-C₆-алкила), в которой указанные C₁-C₆-алкил, C₆-C₁₀-арил, C₃-C₆-циклоалкил, гетероциклил или гетероарил являются необязательно дополнительно замещенными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁-C₆-алкила, галогена, CN, гидрокси, метокси, амина, C₁-C₄-алкиламино, ди(C₁-C₄-алкил)амино, CF₃, -SO₂-(C₁-C₆-алкила) и C₃-C₆-циклоалкила;

R₂ выбирают из группы, состоящей из водорода, дейтерия, C₁-C₆-алкила, C₃-C₆-циклоалкила, галогена и циано, где указанный C₁-C₆-алкил может быть замещенным одним или несколькими атомами фтора;

R₃ выбирают из группы, состоящей из водорода и дейтерия;

R₄ представляет собой моноциклический или бициклический C₆-C₁₀-арил или моноциклический или бициклический гетероарил, где указанный C₆-C₁₀-арил или гетероарил является необязательно замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁-C₆-алкила, гетероциклоалкила, галогена, CN, гидрокси, -CO₂H, C₁-C₆-алкокси, амина, -N(C₁-C₆-алкил)(CO)(C₁-C₆-алкила), -NH(CO)(C₁-C₆-алкила), -(CO)NH₂, -(CO)NH(C₁-C₆-алкила), -(CO)N(C₁-C₆-алкила)₂, -(C₁-C₆-алкил)амино, -N(C₁-C₆-алкила)₂, -SO₂-(C₁-C₆-алкила), -(SO)NH₂ и C₃-C₆-циклоалкила,

где указанные C₁-C₆-алкил, C₃-C₆-циклоалкил, C₁-C₆-алкокси или гетероциклоалкил могут быть замещенным одним или несколькими C₁-C₆-алкилами, галогенами, CN, OH, C₁-C₆-алкокси, amino, -CO₂H, -(CO)NH₂, -(CO)NH(C₁-C₆-алкил) или -(CO)N(C₁-C₆-алкил)₂ и где указанный C₁-C₆-алкил может быть дополнительно замещенным одним или несколькими атомами фтора;

h равен 1, 2 или 3;

j равен 0, 1, 2 или 3 и

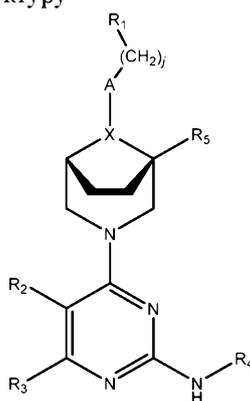
q равен 0, 1 или 2;

R₅ независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси и гидроксила;

где гетероарил представляет собой моновалентный ароматический моноциклический или бициклический (5-10-членный) гетероцикл, в котором один-три кольцевых атома являются гетероатомом(ами), который(ые) выбирают из N, O и S;

гетероцикл представляет собой насыщенный или частично насыщенный (5-10-членный) гетероцикл, в котором один-три кольцевых атома являются гетероатомом(ами), который(ые) выбирают из N, O и S.

3. Соединение по п.1, имеющее структуру



или его фармацевтически приемлемая соль,

где X представляет собой N;

A выбирают из группы, состоящей из связи, C=O, -SO₂- и -(C=O)NR₀-, где R₀ представляет собой H или метил;

R₁ выбирают из группы, состоящей из водорода, дейтерия, C₁-C₄-алкила, C₃-C₆-циклоалкила, C₆-C₁₀-арила, гетероарила, C₆-C₁₀-арил(C₁-C₆-алкила), CN, amino, C₁-C₆-алкиламино, ди(C₁-C₆-алкил)амино, фтор-C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси, гетероарил(C₁-C₆-алкила), гетероциклила и гетероциклил(C₁-C₆-алкила), в которой указанные C₁-C₆-алкил, C₆-C₁₀-арил, C₃-C₆-циклоалкил, гетероциклил или гетероарил являются необязательно дополнительно замещенными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁-C₆-алкила, галогена, CN, гидроксид, метокси, amino, C₁-C₄-алкиламино, ди(C₁-C₄-алкил)амино, CF₃, -SO₂-(C₁-C₆-алкила) и C₃-C₆-циклоалкила;

R₂ выбирают из группы, состоящей из водорода, дейтерия, C₁-C₆-алкила, C₃-C₆-циклоалкила, галогена и циано, где указанный алкил может быть замещенным одним или несколькими атомами фтора;

R₃ выбирают из группы, состоящей из водорода и дейтерия;

R₄ представляет собой моноциклический или бициклический C₆-C₁₀-арил или моноциклический или бициклический гетероарил, где указанный C₆-C₁₀-арил или гетероарил является необязательно замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁-C₆-алкила, гетероциклоалкила, галогена, CN, гидроксид, -CO₂H, C₁-C₆-алкокси, amino, -N(C₁-C₆-алкил)(CO)(C₁-C₆-алкила), -NH(CO)(C₁-C₆-алкила), -(CO)NH₂, -(CO)NH(C₁-C₆-алкила), -(CO)N(C₁-C₆-алкила)₂, -(C₁-C₆-алкил)амино, -N(C₁-C₆-алкила)₂, -SO₂-(C₁-C₆-алкила), -(SO)NH₂ и C₃-C₆-циклоалкила, где указанные C₁-C₆-алкил, C₃-C₆-циклоалкил, C₁-C₆-алкокси или гетероциклоалкил могут быть замещенными одним или несколькими C₁-C₆-алкилами, галогенами, CN, OH, алкокси, amino, -CO₂H, -(CO)NH₂, -(CO)NH(C₁-C₆-алкил) или -(CO)N(C₁-C₆-алкил)₂ и где указанный C₁-C₆-алкил может быть дополнительно замещенным одним или несколькими атомами фтора;

j равен 0, 1, 2 или 3;

q равен 0, 1 или 2;

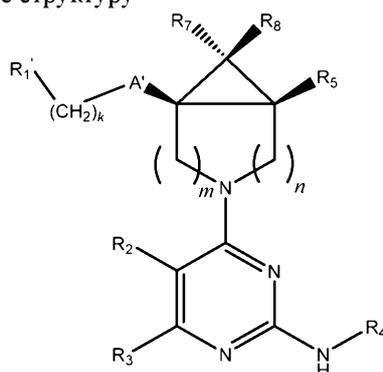
R₅ независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси и гидроксила;

где гетероарил представляет собой моновалентный ароматический моноциклический или бициклический (5-10-членный) гетероцикл, в котором один-три кольцевых атома являются гетероатомом(ами), который(ые) выбирают из N, O и S;

гетероциклил представляет собой насыщенный или частично насыщенный (5-10-членный) гетероцикл, в котором один-три кольцевых атома являются гетероатомом(ами), который(ые) выбирают

из N, O и S.

4. Соединение по п.1, имеющее структуру



или его фармацевтически приемлемая соль,

где A' выбирают из группы, состоящей из связи;

R₁' выбирают из группы, состоящей из водорода, дейтерия, C₁-C₄-алкила, C₃-C₆-циклоалкила, C₆-C₁₀-арила, гетероарила, C₆-C₁₀-арил(C₁-C₆-алкила), CN, amino, C₁-C₆-алкиламино, ди(C₁-C₆-алкил)амино, фтор-C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси, гетероарил(C₁-C₆-алкила), гетероциклила и гетероцикл(C₁-C₆-алкила), где указанные C₁-C₆-алкил, C₆-C₁₀-арил, C₃-C₆-циклоалкил, гетероцикл или гетероарил являются необязательно дополнительно замещенными одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁-C₆-алкила, галогена, CN, гидрокси, метокси, amino, C₁-C₄-алкиламино, ди(C₁-C₄-алкил)амино, CF₃, -SO₂-(C₁-C₆-алкила) и C₃-C₆-циклоалкила;

R₂ выбирают из группы, состоящей из водорода, дейтерия, C₁-C₆-алкила, C₃-C₆-циклоалкила, галогена и циано, где указанный C₁-C₆-алкил может быть замещенным одним или несколькими атомами фтора;

R₃ выбирают из группы, состоящей из водорода и дейтерия;

R₄ представляет собой моноциклический или бициклический C₆-C₁₀-арил или моноциклический или бициклический гетероарил, где указанный C₆-C₁₀-арил или гетероарил является необязательно замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁-C₆-алкила, гетероциклоалкила, галогена, CN, гидрокси, -CO₂H, C₁-C₆-алкокси, amino, -N(C₁-C₆-алкил)(CO)(C₁-C₆-алкила), -NH(CO)(C₁-C₆-алкила), -(CO)NH₂, -(CO)NH(C₁-C₆-алкила), -(CO)N(C₁-C₆-алкила)₂, -(C₁-C₆-алкил)амино, -N(C₁-C₆-алкила)₂, -SO₂-(C₁-C₆-алкила), -(SO)NH₂ и C₃-C₆-циклоалкила, где указанные C₁-C₆-алкил, C₃-C₆-циклоалкил, C₁-C₆-алкокси или гетероциклоалкил могут быть замещенными одним или несколькими C₁-C₆-алкилами, галогенами, CN, OH, алкокси, amino, -CO₂H, -(CO)NH₂, -(CO)NH(C₁-C₆-алкил) или -(CO)N(C₁-C₆-алкил)₂, и где указанный C₁-C₆-алкил может быть дополнительно замещенным одним или несколькими атомами фтора;

R₅ независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси и гидроксила;

R₇ и R₈ независимо представляют собой водород, C₁-C₄-алкил, C₆-C₁₀-арил, гетероарил, (C₆-C₁₀-арил)C₁-C₆-алкил, (гетероарил)C₁-C₆-алкил, (гетероцикл)C₁-C₆-алкил, (C₁-C₆-алкил)C₆-C₁₀-арил, (C₁-C₆-алкил)гетероарил или (C₁-C₆-алкил)гетероцикл, где указанный C₁-C₆-алкил является необязательно дополнительно замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, метокси, amino, CF₃ и C₃-C₆-циклоалкила;

где гетероарил представляет собой моновалентный ароматический моноциклический или бициклический (5-10-членный) гетероцикл, в котором один-три кольцевых атома являются гетероатомом(ами), который(ые) выбирают из N, O и S;

гетероцикл представляет собой насыщенный или частично насыщенный (5-10-членный) гетероцикл, в котором один-три кольцевых атома являются гетероатомом(ами), который(ые) выбирают из N, O и S;

k равен 0, 1, 2 или 3;

m и n оба равны 1 и

q равен 0, 1 или 2.

5. Соединение по п.1, которое выбирают из группы, состоящей из

[(1S)-2,2-дифторциклопропил]{(1R,5S)-3-[2-(5-фтор-6-[(3S)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил]пиримидин-3-ил)амино]пиримидин-4-ил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил}метанола;

(1R,5S)-N-этил-3-[2-(1,2-тиазол-4-иламино)пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид;

4-{(1R,5S)-8-[(2,2-дифторциклопропил)метил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}-N-(1H-пирозол-4-ил)пиримидин-2-амин;

(1R,5S)-3-(2-{[5-хлор-6-(метилкарбамоил)пиримидин-3-ил]амино}пиримидин-4-ил)-N-этил-3,8-

диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид;
 циклопропил[(1R,5S)-3-(2-{[1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил]амино}пиримидин-4-ил)-3,8-
 диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил]метанола;
 4-({4-[(1R,5S)-8-{{(1S)-2,2-дифторциклопропил}карбонил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-
 ил]пиримидин-2-ил}амино)-N,6-диметилпиридин-2-карбоксамид;
 5-({4-[(1R,5S)-8-{{(1R,2S)-2-фторциклопропил}карбонил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-
 ил]пиримидин-2-ил}амино)-N,3-диметилпиридин-2-карбоксамид;
 циклопропил[(1R,5S)-3-{2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-3,8-
 диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил]метанола;
 3-{{(1R,5S)-3-[2-(1H-пиразол-4-иламино)пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-
 ил}бутаннитрила;
 5-({4-[(1R,5S)-8-(циклопропилкарбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]пиримидин-2-ил}амино)-
 N-этил-3-метилпиридин-2-карбоксамид;
 3-{{(1R,5S)-3-{2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-
 ил}бутаннитрила;
 5-({4-[(1R,5S)-8-(циклопропилкарбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]пиримидин-2-ил}амино)-
 3-метилпиридин-2-карбоксамид;
 (1R,5S)-N-этил-3-(2-{{5-фтор-6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил}амино}пиримидин-4-ил)-3,8-
 диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид;
 3-хлор-5-({4-[(1R,5S)-8-(циклопропилкарбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]пиримидин-2-
 ил}амино)-N-метилпиридин-2-карбоксамид;
 (1R,5S)-3-{2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-N-(пропан-2-ил)-3,8-
 диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид;
 (3,3-дифторциклобутил)[(1R,5S)-3-{2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-3,8-
 диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил]метанола;
 1-({(1R,5S)-3-[2-(1H-пиразол-4-иламино)пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-
 ил}метил)циклопропанкарбонитрила;
 3-{{(1R,5S)-3-{2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-
 ил}бутаннитрила;
 (1S,2R)-2-{{(1R,5S)-3-{2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-3,8-
 диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил}карбонил}циклопропанкарбонитрила;
 (1R,2S)-2-{{(1R,5S)-3-{2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-3,8-
 диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил}карбонил}циклопропанкарбонитрила;
 [(1R,2R)-2-фторциклопропил][{(1R,5S)-3-{2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-
 3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил]метанола;
 [(1R,2R)-2-фторциклопропил][{(1R,5S)-3-{2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-
 3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил]метанола;
 (1R,5S)-3-{2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-
 карбоксамид;
 (1R,5S)-3-{2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-N-[5-(трифторметил)пиридин-2-
 ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид;
 N,3-диметил-5-[(4-{{(1R,5S)-8-[(3-метилоксетан-3-ил)метил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-
 ил}пиримидин-2-ил}амино]пиридин-2-карбоксамид;
 4-({4-[8-(цианоацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]пиримидин-2-ил}амино)-N-этилбензамида;
 (1R,5S)-N-(цианометил)-3-{2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-3,8-
 диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид;
 5-({4-[(1R,5S)-8-{{(1S,2R)-2-фторциклопропил}карбонил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-
 ил]пиримидин-2-ил}амино)-N,3-диметилпиридин-2-карбоксамид;
 5-({4-[(1R,5S)-8-(цис-3-цианоциклобутил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]пиримидин-2-
 ил}амино)-N,3-диметилпиридин-2-карбоксамид;
 5-({4-[(1R,5S)-8-{{(1R)-2,2-дифторциклопропил}метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-
 ил]пиримидин-2-ил}амино)-N,3-диметилпиридин-2-карбоксамид;
 N,3-диметил-5-({4-[(1R,5S)-8-(1,2-оксазол-5-илметил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]пиримидин-
 2-ил}амино)пиридин-2-карбоксамид;
 2-[5-({4-[(1R,5S)-8-{{(1S)-2,2-дифторциклопропил}карбонил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-
 ил]пиримидин-2-ил}амино)пиридин-2-ил]-2-метилпропаннитрила;
 3-{{(1R,5S)-3-[2-(1H-пиразол-4-иламино)пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-
 ил}пропаннитрила;
 (1R,5S)-N-этил-3-[2-(1H-пиразол-4-иламино)пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-
 карбоксамид;
 4-[(1R,5S)-8-{{(1S)-2,2-дифторциклопропил}метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]-N-(1-метил-
 1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин;

[(1S)-2,2-дифторциклопропил][(1R,5S)-3-(2-{[5-фтор-6-(2-гидроксиэтил)пиридин-3-ил]амино}пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил]метанола;
 [(1S)-2,2-дифторциклопропил][(1R,5S)-3-(2-{[5-фтор-6-(3-гидроксиазетидин-1-ил)пиридин-3-ил]амино}пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил]метанола;
 [(1R,5S)-3-(2-{[5-хлор-6-(2-гидроксиэтокси)пиридин-3-ил]амино}пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил][(1S)-2,2-дифторциклопропил]метанола;
 [(1R,5S)-3-(2-{[5-хлор-6-(2-гидроксиэтил)пиридин-3-ил]амино}пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил][(1S)-2,2-дифторциклопропил]метанола;
 2-[(1R,5S)-3-{2-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил]пиридин-4-карбонитрила;
 3-[(1R,5S)-3-{2-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил]циклобутанкарбонитрила;
 2-[(1R,5S)-3-{2-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил]-1,3-оксазол-5-карбонитрила;
 (1R,5S)-N-(2-цианоэтил)-3-{2-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид;
 N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-[(1R,5S)-8-(1,2-оксазол-4-илметил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]пиримидин-2-амин;
 4-{4-[(1R,5S)-8-{(1S)-2,2-дифторциклопропил}карбонил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]пиримидин-2-ил}амино)-6-(гидроксиметил)-N-метилпиридин-2-карбоксамид;
 (1-фторциклопропил)[(1R,5S)-3-{2-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил]метанола;
 N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-[(1R,5S)-8-(1,3-тиазол-2-илметил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]пиримидин-2-амин;
 циклопропил{(1R,5S)-3-[2-(1,2-тиазол-4-иламино)пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил}метанола;
 [(1S)-2,2-дифторциклопропил]{(1R,5S)-3-[2-({5-фтор-6-[(3R)-3-гидроксипролидин-1-ил]пиридин-3-ил}амино)пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил}метанола;
 5-{4-[(1R,5S)-8-{(1S)-2,2-дифторциклопропил}метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]пиримидин-2-ил}амино)-N,3-диметилпиридин-2-карбоксамид;
 4-[(1R,5S)-8-{(1R)-2,2-дифторциклопропил}метил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин;
 6-{4-[(1R,5S)-8-(циклопропилкарбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]-5-фторпиримидин-2-ил}амино)имидазо[1,2-а]пиридин-2-карбоксамид;
 5-{4-[(1R,5S)-8-(циклопропилкарбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]-5-фторпиримидин-2-ил}амино)пиримидин-2-сульфонамид;
 5-{4-[(1R,5S)-8-(транс-3-цианоциклобутил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]пиримидин-2-ил}амино)-N,3-диметилпиридин-2-карбоксамид;
 1,2-оксазол-5-ил{(1R,5S)-3-[2-(1Н-пиразол-4-иламино)пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил}метанола;
 N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-[(1R,5S)-8-(метилсульфонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]пиримидин-2-амин;
 (1S,2S)-2-{[(1R,5S)-3-{2-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил}метил}циклопропанкарбонитрила;
 3-{4-[(1R,5S)-8-(циклопропилкарбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]-5-фторпиримидин-2-ил}амино)-N-пропил-1Н-пиразол-5-карбоксамид;
 (1S,2S)-2-{[(1R,5S)-3-{2-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил}метил}циклопропанкарбонитрила;
 циклопропил{(1R,5S)-3-[5-фтор-2-(пиридазин-4-иламино)пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил}метанола;
 4-{4-[6-(2,2-дифторпропаноил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гепт-3-ил]-5-фторпиримидин-2-ил}амино)-N-этил-2-метилбензамида;
 (1S,2S)-2-циано-N-[(1S,5R,6R)-3-(2-{[6-(2-гидроксиэтокси)пиридин-3-ил]амино}-5-метилпиримидин-4-ил)-6-метил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-1-ил]циклопропанкарбоксамид;
 N-[(1S,5R)-3-(5-хлор-2-{[1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил]амино}пиримидин-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-1-ил]циклопропанкарбоксамид;
 (1S)-2,2-дифтор-N-[(1S,5R,6R)-3-(5-фтор-2-{[1-(оксетан-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил]амино}пиримидин-4-ил)-6-метил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-1-ил]циклопропанкарбоксамид;
 (1S)-2,2-дифтор-N-[(1S,5S)-3-{5-фтор-2-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-5-(гидроксиметил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-1-ил]циклопропанкарбоксамид;
 N-{(1S,5R,6R)-3-[5-фтор-2-({6-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]пиридин-3-ил}амино)пиримидин-4-ил]-6-метил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-1-ил}циклопропанкарбоксамид;

5-[(4-{(1S,5R,6R)-1-[(циклопропилкарбонил)амино]-6-метил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил}-5-фторпиримидин-2-ил)амино]-N,3-диметилпиридин-2-карбоксамида;
 N-{(1S,5R,6R)-3-[2-({5-хлор-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]пиридин-3-ил}амино)-5-фторпиримидин-4-ил]-6-метил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-1-ил}циклопропанкарбоксамида;
 (1R)-2,2-дифтор-N-[(1R,5S,6S)-3-{{5-фтор-2-[(1-метил-1H-пиразолил)амино]пиримидин-4-ил}-6-метил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-1-ил}циклопропанкарбоксамида;
 5-[(4-{(1R,5S,6S)-1-[(циклопропилкарбонил)амино]-6-метил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил}-5-фторпиримидин-2-ил)амино]-N,3-диметилпиридин-2-карбоксамида;
 N-[(1R,5S)-3-(5-хлор-2-{{1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил}амино})пиримидин-4-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гекс-1-ил}циклопропанкарбоксамид;
 N-{(1S,5R,6R)-3-{{5-фтор-2-{{6-[(2R)-1-гидроксипропан-2-ил]пиридин-3-ил}амино)пиримидин-4-ил]-6-метил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-1-ил}циклопропанкарбоксамида и
 (1S)-2,2-дифтор-N-[(1R,5S,6S)-3-{{5-фтор-2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-6-метил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-1-ил}циклопропанкарбоксамида;
 или его фармацевтически приемлемая соль.
 6. Соединение по п.2, которое выбирают из группы, состоящей из
 N-этил-4-{{5-фтор-4-[6-(2-фтор-2-метилпропаноил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гепт-3-ил]пиримидин-2-ил}амино)-2-метилбензамида;
 N-этил-4-{{5-фтор-4-[6-(трифторацетил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гепт-3-ил]пиримидин-2-ил}амино)-2-метилбензамида;
 N-этил-2-метил-4-{{4-[6-(трифторацетил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гепт-3-ил]пиримидин-2-ил}амино)бензамида;
 4-{{4-[6-(циклопропилкарбонил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гепт-3-ил]пиримидин-2-ил}амино)-N-этил-2-метилбензамида и
 4-{{4-[6-(2,2-дифторпропаноил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гепт-3-ил]пиримидин-2-ил}амино)-N-этилбензамида;
 или его фармацевтически приемлемая соль.
 7. Соединение по п.3, которое выбирают из группы, состоящей из
 4-{{4-[8-(циклопропилкарбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]-5-фторпиримидин-2-ил}амино)-N-этилбензамида;
 N-этил-4-{{5-фтор-4-[8-(трифторацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]пиримидин-2-ил}амино)-2-метилбензамида;
 (1R,5S)-3-(2-{{5-метил-6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил}амино})пиримидин-4-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида;
 (1R,5S)-N-(цианометил)-3-(2-{{5-метил-6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил}амино})пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида;
 5-{{4-[(1R,5S)-8-{{(1S)-2,2-дифторциклопропил}карбонил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]пиримидин-2-ил}амино)-N,3-диметилпиридин-2-карбоксамида;
 трет-бутил 3-(2-{{4-(этилкарбамоил)-3-метилфенил}амино}-5-фторпиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата;
 5-{{4-[(1R,5S)-8-{{(1R,2R)-2-цианоциклопропил}карбонил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]пиримидин-2-ил}амино)-N,3-диметилпиридин-2-карбоксамида;
 3-хлор-5-{{4-[(1R,5S)-8-{{(1S)-2,2-дифторциклопропил}карбонил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]пиримидин-2-ил}амино)-N-метилпиридин-2-карбоксамида;
 N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-[(1R,5S)-8-(1,2-тиазол-5-илметил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]пиримидин-2-амин;
 [(1S)-2,2-дифторциклопропил]{{(1R,5S)-3-[2-{{6-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]пиридин-3-ил}амино)пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил}метанона;
 3-хлор-5-{{4-[(1R,5S)-8-{{(1R,2R)-2-цианоциклопропил}карбонил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]пиримидин-2-ил}амино)-N-метилпиридин-2-карбоксамида;
 [(1S)-2,2-дифторциклопропил]{{(1R,5S)-3-(2-{{5-фтор-6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил}амино})пиримидин-4-ил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил}метанона;
 5-[(4-{{(1R,5S)-8-[(2,2-дифторциклопропил)карбонил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил}пиримидин-2-ил)амино]-3-метилпиридин-2-карбоксамида;
 5-{{4-[(1R,5S)-8-(циклопропилкарбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]пиримидин-2-ил}амино)-N,3-диметилпиридин-2-карбоксамида;
 (1R,5S)-N-этил-3-(2-{{5-метил-6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил}амино})пиримидин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида;
 [(1S)-2,2-дифторциклопропил]{{(1R,5S)-3-[2-{{6-[(2R)-1-гидроксипропан-2-ил]пиридин-3-ил}амино)пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил}метанона;
 N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-[(1R,5S)-8-(1,2-оксазол-5-илметил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]пиримидин-2-амин;

циклопропил{(1R,5S)-3-[2-(1H-пиразол-4-иламино)пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил}метанона;

5-({4-[(1R,5S)-8-{{(1R,2R)-2-цианоциклопропил}карбонил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]пиримидин-2-ил}амино)-3-фтор-N-метилпиримидин-2-карбоксамид;

[(1R)-2,2-дифторциклопропил]{(1R,5S)-3-[2-(1H-пиразол-4-иламино)пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил}метанона и

5-({4-[(1R,5S)-8-{{(1R)-2,2-дифторциклопропил}карбонил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]пиримидин-2-ил}амино)-3-фтор-N-метилпиримидин-2-карбоксамид;

или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по п.4, которое выбирают из группы, состоящей из

(1R)-2,2-дифтор-N-[(1S,5R,6R)-3-{5-фтор-2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-6-метил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-1-ил]циклопропанкарбоксамид;

N-[(1S,5R,6R)-3-(2-{[5-хлор-6-(гидроксиметил)пиримидин-3-ил]амино}-5-фторпиримидин-4-ил)-6-метил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-1-ил]циклопропанкарбоксамид и

N-[(1S,5R,6R)-3-(5-фтор-2-{[6-(2-гидроксиэтил)пиримидин-3-ил]амино}-пиримидин-4-ил)-6-метил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-1-ил]циклопропанкарбоксамид;

или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по п.1, где соединение представляет собой [(1S)-2,2-дифторциклопропил]{(1R,5S)-3-[2-(1H-пиразол-4-иламино)пиримидин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил}метанон или его фармацевтически приемлемую соль.

10. [(1S)-2,2-Дифторциклопропил]{(1R,5S)-3-{2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил}метанон или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение по п.1, в котором соединение представляет собой 5-({4-[(1R,5S)-8-{{(1S)-2,2-дифторциклопропил}карбонил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]пиримидин-2-ил}амино)-3-фтор-N-метилпиримидин-2-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль.

12. Соединение по п.1, в котором соединение представляет собой (1R,5S)-N-этил-3-{2-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль.

