(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 201991791 (13) A2

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.12.30

(22) Дата подачи заявки
2012.08.31

(51) Int. Cl. ***C07D 487/04*** (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(54) ГЕТЕРОЦИКЛИЛАМИНЫ КАК ИНГИБИТОРЫ PI3K

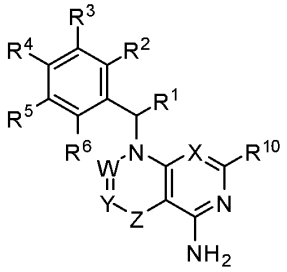
(31) **61/530,866; 61/594,882; 61/677,445**
(32) **2011.09.02; 2012.02.03; 2012.07.30**
(33) **US**
(62) **201791929; 2012.08.31**

(71) Заявитель:
ИНСАЙТ ХОЛДИНГС КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:
Ли Юнь-Лун, Яо Вэньцин, Комбс Эндрю П., Юэ Эдди В., Мей Сун, Чжу Вэньюй, Гленн Джозеф, Мадускуи Томас П., мл., Спаркс Ричард Б., Даути Брент, Хэ Чуньхун (US)

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

(57) В настоящем изобретении представлены производные гетероциклиламина формулы I



I

где переменные являются такими, как описано в описании изобретения, которые модулируют активность фосфоинозитид 3-киназ (PI3K) и подходят для лечения заболеваний, связанных с активностью PI3K, включая, например, воспалительные расстройства, иммунные расстройства, рак и другие заболевания.

201991791 A2

201991791 A2

ГЕТЕРОЦИКЛИЛАМИНЫ КАК ИНГИБИТОРЫ PI3K

В настоящей заявке заявляется приоритет по предварительной заявке на патент США № 61/530 866, поданной 2 сентября 2011 года, предварительной заявке на патент США № 61/594 882, поданной 3 февраля 2012 года, и предварительной заявке на патент США № 61/677 445, поданной 30 июля 2011 года, полное содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

В настоящем изобретении представлены производные гетероциклиламина, например, пиразолопиримидины, которые модулируют активность фосфоинозитид 3-киназ (PI3K) и подходят для лечения заболеваний, связанных с активностью PI3K, включая, например, воспалительные расстройства, иммунные расстройства, рак и другие заболевания.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) принадлежат к большому семейству сигнальных липидкиназ, которые фосфорилируют фосфоинозитиды в положении D3 инозитольного кольца (Cantley, Science, 2002, 296(5573):1655-7). PI3K подразделяют на три класса (класс I, II и III), в соответствии с их структурой, регуляторной и субстратной специфичностью. PI3K класса I, которые включают PI3Kα, PI3Kβ, PI3Kγ и PI3Kδ, представляют собой семейство липид- и протеинкиназ двойной специфичности, которые катализируют фосфорилирование фосфатидилинозито-4,5-бифосфата (PIP_2) с образованием фосфатидилинозито-3,4,5-трифосфата (PIP_3). PIP_3 действует как вторичный мессенджер, который контролирует ряд клеточных процессов, включая рост, выживание, адгезию и миграцию. Все четыре изоформы PI3K класса I существуют в виде гетеродимеров, состоящих из каталитической субъединицы (p110) и прочно связанной регуляторной субъединицы, которая контролирует их экспрессию, активацию и внутриклеточную локализацию. PI3Kα, PI3Kβ и PI3Kδ взаимодействуют с регуляторной субъединицей, известной как p85, и активируются факторами роста и цитокинами по тирозинкиназа-зависимому механизму (Jimenez, et al., J Biol

Chem., 2002, 277(44):41556-62), при этом PI3Kγ связывается с двумя регуляторными субъединицами (p101 и p84), и ее активация осуществляется за счет активации рецепторов, связанных с G-белками (Brock, et al., J Cell Biol., 2003, 160(1):89-99). PI3Kα и PI3Kβ являются убиквитарно экспрессируемыми. Напротив, PI3Kγ и PI3Kδ экспрессируются преимущественно в лейкоцитах (Vanhaesebroeck, et al., Trends Biochem Sci., 2005, 30(4):194-204).

Различное распределение изоформ PI3K в тканях определяет их различные биологические функции. Генетическая абляция PI3Kα или PI3Kβ приводит к эмбриональной смертности, указывая на то, что PI3Kα и PI3Kβ имеют важнейшие и безызбыточные функции по меньшей мере во время развития (Vanhaesebroeck, et al., 2005). Напротив, мыши с недостатком PI3Kγ и PI3Kδ являются жизнеспособными, фертильными и имеют нормальную продолжительность жизни, несмотря на то, что они демонстрируют измененную иммунную систему. Дефицит PI3Kγ приводит к ослаблению доставки макрофагов и нейтрофилов к центрам воспаления, а также ухудшению активации Т-клеток (Sasaki, et al., Science, 2000, 287(5455):1040-6). Мыши с мутированной PI3Kδ имеют специфические дефекты сигнализации В-клеток, что приводит к ухудшению развития В-клеток и пониженной реакции антител после антигенной стимуляции (Clayton, et al., J Exp Med. 2002, 196(6):753-63; Jou, et al., Mol Cell Biol. 2002, 22(24):8580-91; Okkenhaug, et al., Science, 2002, 297(5583):1031-4).

Фенотипы мышей с мутированными PI3Kγ и PI3Kδ позволяют предположить, что эти ферменты могут играть роль в воспалении и других иммунных расстройствах, и это подтверждено на доклинических моделях. Мыши с мутантной PI3Kγ существенно защищены от болезни в моделях ревматоидного артрита (RA) и астмы на мышах (Camps, et al., Nat Med. 2005, 11(9):936-43; Thomas, et al., Eur J Immunol. 2005, 35(4):1283-91). Кроме того, лечение мышей немутантного типа при помощи селективного ингибитора PI3Kγ показало снижение гломерулонефрита и увеличение выживаемости в

модели MRL-lpr системного волчаночного нефрита (SLE), а также подавление воспаления и разрушения суставов в моделях RA (Barber, et al., Nat Med. 2005, 11(9):933-5; Camps, et al., 2005). Аналогично, PI3Kδ-мутантные мыши и мыши немутантного типа, проходившие лечение селективным ингибитором PI3Kδ, продемонстрировали аттенуированное аллергическое воспаление дыхательных путей и гипервосприимчивость в моделях астмы на мышах (Ali, et al., Nature. 2004, 431(7011):1007-11; Lee, et al., FASEB J. 2006, 20(3):455-65) и ослабленное заболевание в модели RA (Randis, et al., Eur. J. Immunol., 2008, 38(5):1215-24).

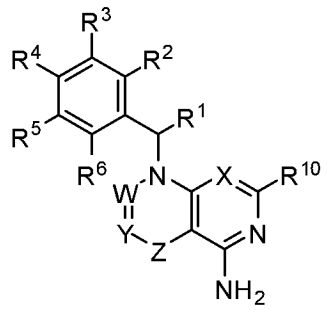
Помимо потенциальной роли в воспалительных расстройствах, все четыре изоформы PI3K класса I могут играть роль в раковых заболеваниях. Ген, кодирующий p110α, часто мутирует в распространенных раковых заболеваниях, включая рак молочной железы, простаты, ободочной кишки и эндометрия (Samuels, et al., Science, 2004, 304(5670):554; Samuels, et al., Curr Opin Oncol. 2006, 18(1):77-82). Восемьдесят процентов этих мутаций представлены заменой одной из трех аминокислот в спиральном или киназном доменах фермента и приводят к существенно повышенной регуляции активности киназы, в результате чего происходит онкогенная трансформация в клеточной культуре и в моделях на животных (Kang, et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2005, 102(3):802-7; Bader, et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2006, 103(5):1475-9). Такие мутаций не установлены для других изоформ PI3K, хотя есть данные, что они могут способствовать развитию и прогрессированию злокачественных образований. Устойчивая сверхэкспрессия PI3Kδ наблюдается при остром миелобластном лейкозе (Sujobert, et al., Blood, 2005, 106(3):1063-6), а ингибиторы PI3Kδ могут предотвращать рост лейкемических клеток (Billottet, et al., Oncogene. 2006, 25(50):6648-59). Повышенная экспрессия PI3Kγ наблюдается при хроническом миелоидном лейкозе (Hickey, et al., J Biol Chem. 2006, 281(5):2441-50). Изменение экспрессии PI3Kβ, PI3Kγ и PI3Kδ наблюдали также в раковых заболеваниях головного мозга, ободочной кишки и мочевого пузыря

(Benistant, et al., Oncogene, 2000, 19(44):5083-90; Mizoguchi, et al., Brain Pathol. 2004, 14(4):372-7; Knobbe, et al., Neuropathol Appl Neurobiol. 2005, 31(5):486-90). Кроме того показано, что эти изоформы являются онкогенными в клеточной культуре (Kang, et al., 2006)

Следовательно, новые или усовершенствованные агенты, которые ингибируют такие киназы как PI3K, постоянно требуют разработки новых и более эффективных лекарственных средств, предназначенных для усиления или подавления иммунных и воспалительных путей (таких как иммунодепрессивные агенты для трансплантатов органов), а также агентов для предотвращения и лечения аутоиммунных заболеваний (например, рассеянного склероза, ревматоидного артрита, астмы, диабета типа I, воспалительной болезни кишечника, болезни Крона, аутоиммунных расстройств щитовидной железы, болезни Альцгеймера, нефрита), заболеваний, включающих гиперактивную воспалительную реакцию (например, экземы), аллергий, болезней легких, рака (например, простаты, молочной железы, лейкоза, множественной миеломы) и некоторых иммунных реакций (например, кожной сыпи или контактного дерматита, или диареи), вызванных другими терапевтическими средствами. Соединения, композиции и способы, описанные в настоящем документе, нацелены на удовлетврение этих и других потребностей.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

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



I

или его фармацевтически приемлемая соль; где переменные являются такими, как описано в настоящем документе.

В настоящем изобретении дополнительно представлены композиции, содержащие соединение настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

В настоящем изобретении представлены также способы модулирования активности киназы PI3K, включающие взаимодействие указанной киназы с соединением настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемой солью.

В настоящем изобретении дополнительно представлены способы лечения заболевания у пациента, где указанное заболевание связано с патологической экспрессией или активностью киназы PI3K, включающие введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемой соли.

В настоящем изобретении дополнительно представлены способы лечения иммунного заболевания у пациента, включающие введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемой соли.

В настоящем изобретении представлены также способы лечения рака у пациента, включающие введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемой соли.

В настоящем изобретении дополнительно представлены способы лечения легочного заболевания у пациента, включающие введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемой соли.

В настоящем изобретении представлено также соединение настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемая соль для применения в любом из описанных в настоящем документе способов.

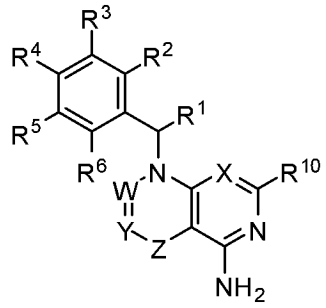
В настоящем изобретении дополнительно представлено использование соединения или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для применения в любом из описанных в настоящем документе способов.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

ФИГ. 1 иллюстрирует кристаллическую структуру соединения Примера 269.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

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



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X представляет собой CR^9 или N;

W представляет собой CR^7 или N;

Y представляет собой CR^8, CR^{8a} или N;

Z представляет собой связь или C(=O);

при условии, что -W=Y-Z- представляет собой $-CR^7=CR^8$, $-N=CR^8-$, $CR^7=CR^{8a}$ C(=O)-, $N=CR^{8a}$ C(=O)- или $CR^7=N-C(=O)-$;

R^1 представляет собой C_{1-3} алкил;

R^2 представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галоалкил, C_{1-6} галоалкокси, фенил или 5-6-членный гетероарил; причем каждый указанный фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси и C_{1-4} галоалкокси;

R^3 представляет собой Cy, -(C_{1-3} алкилен)-Cy, галоген, CN, NO_2, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галоалкил, OR^a, SR^a, $C(=O)R^b$, $C(=O)NR^cR^d$, $C(=O)OR^a$, $OC(=O)R^b$, $OC(=O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(=O)R^b$, $NR^cC(=O)OR^b$, $NR^cC(=O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(=O)_2R^b$, $NR^cS(=O)_2NR^cR^d$, $S(=O)_2R^b$ или $S(=O)_2NR^cR^d$; где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами R^{3a};

R^4 представляет собой H, галоген, OH, CN, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галоалкокси;

R^5 представляет собой галоген, OH, CN, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галоалкокси или циклопропил;

R^6 представляет собой H, галоген, OH, CN, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галоалкокси;

R^7 представляет собой H или C_{1-4} алкил;

R^8 представляет собой H, галоген, -OH, -CN, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галоалкил, Cy^2, (C_{1-3} алкилен)-Cy^2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(=O)R^{b2}$, $C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=O)OR^{a2}$, $OC(=O)R^{b2}$, $OC(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(=O)OR^{b2}$, $NR^{c2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^e)R^{b2}$, $C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(=O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(=O)R^{b2}$ или $S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$; где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами R^{11};

R^{8a} представляет собой H, галоген, -CN, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галоалкил, Cy^2, (C_{1-3} алкилен)-Cy^2, $C(=O)R^{b2}$, $C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=O)OR^{a2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(=O)OR^{b2}$, $NR^{c2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(=O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(=O)R^{b2}$ или $S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$; где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами R^{11};

R^9 представляет собой H, галоген, OH, CN, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галоалкокси;

R^{10} представляет собой H или C_{1-4} алкил;

каждый R^a, R^b, R^c и R^d независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галоалкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и Cy; где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными группами R^{3b};

или R^c и R^d вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена -OH или C_{1-3} алкилом;

каждый R^e независимо выбран из H, CN, OH, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси;

каждый Cy независимо выбран из C_{3-7} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, фенила, нафтила и 5-10-членного

гетероарила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами R^{3b};

каждый R^{3a} независимо выбран из галогена, CN, NO_2, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галоалкила, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=O)OR^{a1}$, $OC(=O)R^{b1}$, $OC(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(=O)OR^{b1}$, $NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e})R^{b1}$, $C(=NR^{e})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(=O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)_2R^{b1}$ и $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$; где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными группами R^{11};

каждый R^{3b} независимо выбран из Cy^1, -(C_{1-3} алкилен)-Cy^1, галогена, CN, NO_2, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галоалкила, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=O)OR^{a1}$, $OC(=O)R^{b1}$, $OC(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(=O)OR^{b1}$, $NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e})R^{b1}$, $C(=NR^{e})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(=O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)R^{b1}$ и $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$; где каждый указанный C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными группами R^{11};

каждый Cy^1 независимо выбран из C_{3-7} циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами R^{11};

каждый R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} и R^{d1} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галоалкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила; где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-7} циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными группами R^{11};

или R^{c1} и R^{d1} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена -OH или C_{1-3} алкилом;

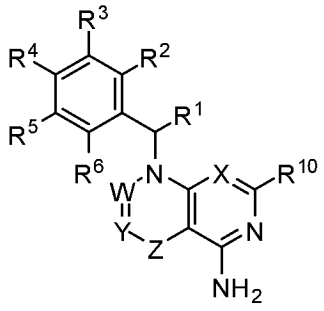
каждый Cy^2 независимо выбран из C_{3-7} циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами R^{11};

каждый R^{a2}, R^{b2}, R^{c2} и R^{d2} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галоалкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила; где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-7} циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными группами R^{11};

или R^{c2} и R^{d2} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена -OH или C_{1-3} алкилом; и

каждый R^{11} независимо выбран из OH, NO_2, CN, галогена, C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила, C_{2-3} алкинила, C_{1-3} галоалкила, циано-C_{1-3} алкила, HO-C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси-C_{1-3} алкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галоалкокси, амино, C_{1-3} алкиламино, ди(C_{1-3} алкил)амино, тио, C_{1-3} алкилтио, C_{1-3} алкилсульфинила, C_{1-3} алкилсульфонила, карбамила, C_{1-3} алкилкарбамила, ди(C_{1-3} алкил)карбамила, карбокси, C_{1-3} алкилкарбонила, C_{1-3} алкоксикарбонила, C_{1-3} алкилкарбониламино, C_{1-3} алкилсульфониламино, аминосульфонила, C_{1-3} алкиламиносульфонила, ди(C_{1-3} алкил)аминосульфонила, аминосульфониламино, C_{1-3} алкиламиносульфониламино, ди(C_{1-3} алкил)аминосульфониламино, аминокарбониламино, C_{1-3} алкиламинокарбониламино и ди(C_{1-3} алкил)аминокарбониламино.

В настоящем изобретении представлено также соединение Формулы I:



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X представляет собой CR^9 или N;

W представляет собой CR^7 или N;

Y представляет собой CR^8, CR^{8a} или N;

Z представляет собой связь или C(=O);

при условии, что -W=Y-Z- представляет собой $-CR^7=CR^8$, $-N=CR^8-$, $CR^7=CR^{8a}$ C(=O)-, $N=CR^{8a}$ C(=O)- или $CR^7=N-C(=O)-$;

R^1 представляет собой C_{1-3} алкил;

R^2 представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галоалкил, C_{1-6} галоалкокси, фенил или 5-6-членный гетероарил; причем каждый указанный фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси и C_{1-4} галоалкокси;

R^3 представляет собой Cy, -(C_{1-3} алкилен)-Cy, галоген, CN, NO_2, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галоалкил, OR^a, SR^a, $C(=O)R^b$, $C(=O)NR^cR^d$, $C(=O)OR^a$, $OC(=O)R^b$, $OC(=O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(=O)R^b$, $NR^cC(=O)OR^b$, $NR^cC(=O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(=O)_2R^b$, $NR^cS(=O)_2NR^cR^d$, $S(=O)_2R^b$ или $S(=O)_2NR^cR^d$; где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами R^{3a};

R^4 представляет собой H, галоген, OH, CN, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галоалкокси;

R^5 представляет собой галоген, OH, CN, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галоалкокси или циклопропил;

R^6 представляет собой H, галоген, OH, CN, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галоалкокси;

R^7 представляет собой H или C_{1-4} алкил;

R^8 представляет собой H, галоген, -OH, -CN, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галоалкил, Cy^2, (C_{1-3} алкилен)-Cy^2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(=O)R^{b2}$, $C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=O)OR^{a2}$, $OC(=O)R^{b2}$, $OC(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(=O)OR^{b2}$, $NR^{c2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^e)R^{b2}$, $C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(=O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(=O)R^{b2}$, $S(=O)_2R^{b2}$ или $S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$; где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами R^{11};

R^{8a} представляет собой H, галоген, -CN, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галоалкил, Cy^2, (C_{1-3} алкилен)-Cy^2, $C(=O)R^{b2}$, $C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=O)OR^{a2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=O)R^{b2}$,

$NR^{c2}C(=O)OR^{b2}$, $NR^{c2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(=O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(=O)R^{b2}$, $S(=O)_2R^{b2}$ или $S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$; где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами R^{11};

R^9 представляет собой H, галоген, OH, CN, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галоалкокси;

R^{10} представляет собой H или C_{1-4} алкил;

каждый R^a, R^b, R^c и R^d независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галоалкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и Cy; где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными группами R^{3b};

или R^c и R^d вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена -OH или C_{1-3} алкилом;

каждый R^e независимо выбран из H, CN, OH, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси;

каждый Cy независимо выбран из C_{3-7} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, фенила, нафтила и 5-10-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами R^{3b};

каждый R^{3a} независимо выбран из галогена, CN, NO_2, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галоалкила, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=O)OR^{a1}$, $OC(=O)R^{b1}$, $OC(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(=O)OR^{b1}$, $NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^e)R^{b1}$, $C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(=O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)_2R^{b1}$ и $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$; где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными группами R^{11};

каждый R^{3b} независимо выбран из Cy^1, -(C_{1-3} алкилен)-Cy^1, галогена, CN, NO_2, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галоалкила, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=O)OR^{a1}$, $OC(=O)R^{b1}$, $OC(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(=O)OR^{b1}$, $NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^e)R^{b1}$, $C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(=O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)R^{b1}$, $S(=O)_2R^{b1}$ и $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$; где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными группами R^{11};

каждый Cy^1 независимо выбран из C_{3-7} циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами R^{11};

каждый R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} и R^{d1} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галоалкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила; где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-7} циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными группами R^{11};

или R^{c1} и R^{d1} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена -OH или C_{1-3} алкилом;

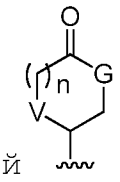
каждый Cy^2 независимо выбран из C_{3-7} циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила или 9-10-членного бициклического гетероарила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами R^{11};

каждый R^{a2}, R^{b2}, R^{c2} и R^{d2} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галоалкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила; где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-7} циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными группами R^{11};

или R^{c2} и R^{d2} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена -OH или C_{1-3} алкилом; и

каждый R^{11} независимо выбран из OH, NO_2, CN, галогена, C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила, C_{2-3} алкинила, C_{1-3} галоалкила, циано-C_{1-3} алкила, HO-C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси-C_{1-3} алкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галоалкокси, амино, C_{1-3} алкиламино, ди(C_{1-3} алкил)амино, тио, C_{1-3} алкилтио, C_{1-3} алкилсульфинила, C_{1-3} алкилсульфонила, карбамила, C_{1-3} алкилкарбамила, ди(C_{1-3} алкил)карбамила, карбокси, C_{1-3} алкилкарбонила, C_{1-4}

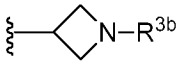
алкоксикарбонила, C_{1-3} алкилкарбониламино, C_{1-3} алкилсульфониламино, аминосульфонила, C_{1-3} алкиламиносульфонила, ди(C_{1-3} алкил)аминосульфонила, аминосульфониламино, C_{1-3} алкиламиносульфониламино, ди(C_{1-3} алкил)аминосульфониламино, аминокарбониламино, C_{1-3} алкиламинокарбониламино и ди(C_{1-3} алкил)аминокарбониламино.

В одном варианте реализации по любому из предыдущих вариантов реализации, Cy не представляет собой  , где:

G представляет собой NH, n равен 1, и V представляет собой O; или

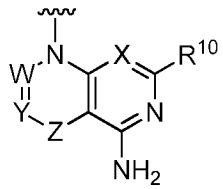
G представляет собой NH, n равен 0, и V представляет собой O или CH_2; или

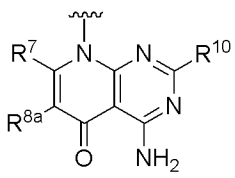
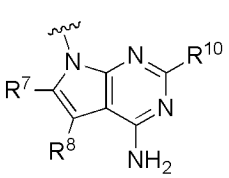
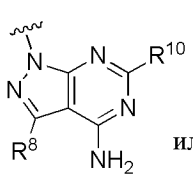
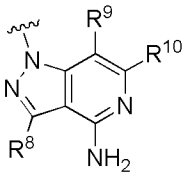
G представляет собой O, n равен 0, и V представляет собой NH.

В одних вариантах реализации по предыдущим вариантам реализации, R^3 представляет собой  .

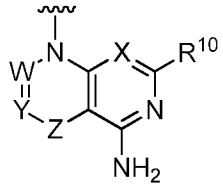
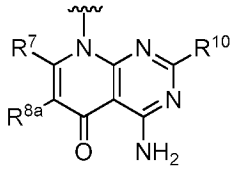
В одном варианте реализации по предыдущим вариантам реализации, R^3 представляет собой Cy, где каждый Cy независимо выбран из азетидинового кольца, пиразольного кольца, пиридинового кольца, пиримидинового кольца и фенильного кольца, каждое из которых необязательно замещено 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами R3b.

В некоторых вариантах реализации:

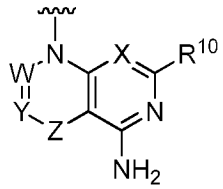
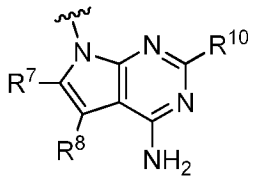
фрагмент  представляет собой:




или
 .

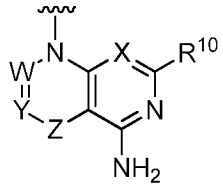
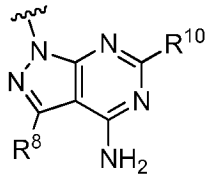
В некоторых вариантах реализации:

фрагмент  представляет собой  .

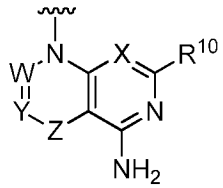
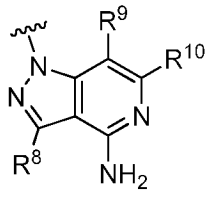
В некоторых вариантах реализации:

фрагмент  представляет собой  .

В некоторых вариантах реализации:

фрагмент  представляет собой  .

В некоторых вариантах реализации:

фрагмент  представляет собой  .

В некоторых вариантах реализации, R^1 представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации, R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-3} алкокси или фенил; причем указанный фенил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена.

В некоторых вариантах реализации, каждый R^a, R^b, R^c и R^d независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галоалкила.

В некоторых вариантах реализации, R^3 представляет собой Cy или $C(=O)NR^cR^d$; где каждый R^c и R^d независимо выбран из C_{1-6} алкила.

В некоторых вариантах реализации, R^3 представляет собой Cy.

В некоторых вариантах реализации, R^3 представляет собой $C(=O)NR^cR^d$; где каждый R^c и R^d независимо выбран из C_{1-6} алкила.

В некоторых вариантах реализации, каждый Cy независимо выбран из C_{3-7} циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила

и 5-6-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами R^{3b}.

В некоторых вариантах реализации, каждый Cy независимо выбран из азетидинового кольца, пиразольного кольца, пиридинового кольца, пиримидинового кольца и фенильного кольца, каждое из которых необязательно замещено 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами R^{3b}.

В некоторых вариантах реализации:

каждый Cy независимо выбран из C_{3-7} циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 R^{3b}, независимо выбранными из Cy^1, -(C_{1-3} алкилен)-Cy^1, галогена, CN, OH, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галоалкила, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)R^{b1}$ и $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$; где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными группами R^{11};

Cy^1 представляет собой C_{3-6} циклоалкил или 4-7-членный гетероциклоалкил;

каждый R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} и R^{d1} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галоалкила; причем указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными группами R^{11}; и

каждый R^{11} независимо представляет собой OH или C_{1-3} алкокси.

В некоторых вариантах реализации:

каждый Cy независимо выбран из азетидинового кольца, пиразольного кольца, пиридинового кольца, пиримидинового кольца, фенильного кольца, каждое из которых необязательно замещено одним R^{3b}, выбранным из Cy^1, -(C_{1-3} алкилен)-Cy^1, галогена, CN, OH, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галоалкила, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)R^{b1}$ и $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$; причем указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными группами R^{11};

Cy^1 представляет собой C_{3-6} циклоалкил или 4-7-членный гетероциклоалкил;

каждый R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} и R^{d1} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галоалкила; причем указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными группами R^{11}; и

каждый R^{11} независимо представляет собой OH или C_{1-3} алкокси.

В некоторых вариантах реализации:

каждый Cy независимо выбран из C_{3-7} циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 R^{3b}, независимо выбранными из Cy^1, -(C_{1-3} алкилен)-Cy^1, галогена, CN, OH, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галоалкила, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)R^{b1}$ и $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$; где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными группами R^{11};

Cy^1 представляет собой C_{3-6} циклоалкил или 4-7-членный гетероциклоалкил;

каждый R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} и R^{d1} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галоалкила; причем указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными группами R^{11}; и

каждый R^{11} независимо представляет собой OH, CN, галоген, C_{1-3} алкил, C_{1-3} галоалкил, HO-C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси-C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галоалкокси, амино, C_{1-3} алкиламино, ди(C_{1-3} алкил)амино, карбамил, C_{1-3} алкилкарбамил или ди(C_{1-3} алкил)карбамил.

В некоторых вариантах реализации:

каждый Cy независимо выбран из азетидинового кольца, пиразольного кольца, пиридинового кольца, пиримидинового кольца, фенильного кольца, каждое из которых необязательно замещено одним R^{3b}, выбранным из Cy^1, -(C_{1-3} алкилен)-Cy^1, галогена, CN, OH, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галоалкила, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)R^{b1}$ и $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$; причем указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными группами R^{11};

Cy^1 представляет собой C_{3-6} циклоалкил или 4-7-членный гетероциклоалкил;

каждый R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} и R^{d1} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галоалкила; причем указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными группами R^{11}; и

каждый R^{11} независимо представляет собой OH, CN, галоген, C_{1-3} алкил, C_{1-3} галоалкил, HO-C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси-C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галоалкокси, амино, C_{1-3} алкиламино, ди(C_{1-3} алкил)амино, карбамил, C_{1-3} алкилкарбамил или ди(C_{1-3} алкил)карбамил.

В некоторых вариантах реализации, R^4 представляет собой галоген, CN или C_{1-4} алкил.

В некоторых вариантах реализации, R^4 представляет собой F, Cl, CN или метил.

В некоторых вариантах реализации, R^4 представляет собой F.

В некоторых вариантах реализации, R^4 представляет собой Cl.

В некоторых вариантах реализации, R^4 представляет собой CN.

В некоторых вариантах реализации, R^4 представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации, R^5 представляет собой галоген или CN.

В некоторых вариантах реализации, R^5 представляет собой Cl.

В некоторых вариантах реализации, R^6 представляет собой H.

В некоторых вариантах реализации, R^7 представляет собой H.

В некоторых вариантах реализации, R^8 представляет собой H, галоген, CN, C_{1-6} алкил или Cy^2; где Cy^2 выбран из C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-7-членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными группами R^{11}.

В некоторых вариантах реализации, R^8 представляет собой H, галоген, CN, C_{1-6} алкил или Cy^2; где Cy^2 выбран из C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила или 4-7-членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1 R^{11}, выбранным из OH, CN, галогена, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галоалкила, HO-C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси-C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галоалкокси, амино, C_{1-3} алкиламино, ди(C_{1-3} алкил)амино, карбамила, C_{1-3} алкилкарбамила и ди(C_{1-3} алкил)карбамила.

В некоторых вариантах реализации, R^8 представляет собой H, галоген, CN, метил или Cy^2; где Cy^2 выбран из циклопропила, фенила, пиразольного кольца, пиридинового кольца или пиримидинового кольца, каждое из которых необязательно замещено 1 R^{11}, выбранным из OH, CN, фтора, метила, 2-гидроксиэтила, диметилкарбамила, амино, метилкарбамила и диметилкарбамила.

В некоторых вариантах реализации, R^8 представляет собой H, метил, F, Cl или I.

В некоторых вариантах реализации, R^8 представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации, R^8 представляет собой H.

В некоторых вариантах реализации, R^8 представляет собой F.

В некоторых вариантах реализации, R^8 представляет собой Cl.

В некоторых вариантах реализации, R^8 представляет собой I.

В некоторых вариантах реализации, каждый R^{11} независимо представляет собой OH, CN, галоген, C_{1-3} алкил, C_{1-3} галоалкил, HO-C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси-C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галоалкокси, амино, C_{1-3} алкиламино, ди(C_{1-3} алкил)амино, карбамил, C_{1-3} алкилкарбамил или ди(C_{1-3} алкил)карбамил.

В некоторых вариантах реализации, R^{8a} представляет собой H, галоген, -CN, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галоалкил или Cy^2.

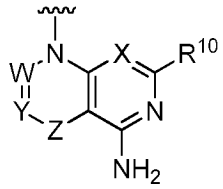
В некоторых вариантах реализации, R^{8a} представляет собой H или галоген.

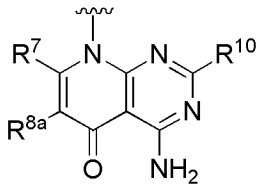
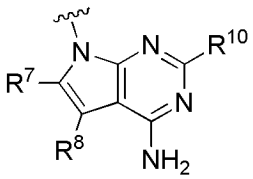
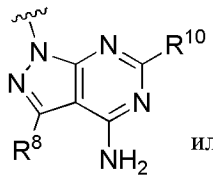
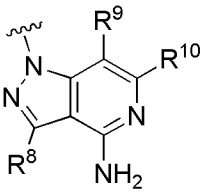
В некоторых вариантах реализации, R^{8a} представляет собой H.

В некоторых вариантах реализации, R^9 представляет собой H.

В некоторых вариантах реализации, R^{10} представляет собой H.

В некоторых вариантах реализации:

фрагмент  представляет собой:

   или  ;

;

R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-3} алкокси или фенил; причем указанный фенил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена;

R^3 представляет собой Cy или $C(=O)NR^cR^d$; где каждый R^c и R^d независимо выбран из C_{1-6} алкила;

Cy выбран из C_{3-7} циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами R^{3b};

R^4 представляет собой галоген, CN или C_{1-4} алкил;

R^5 представляет собой галоген или CN;

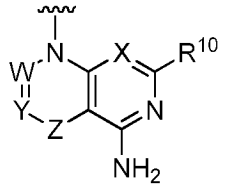
каждый R^6, R^7, R^9 и R^{10} представляет собой H;

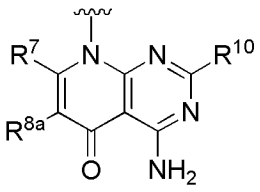
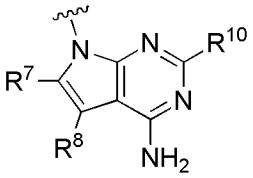
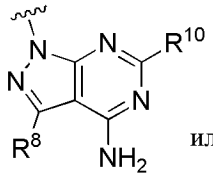
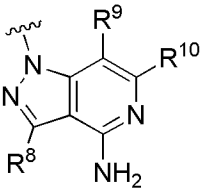
R^8 представляет собой H, галоген, CN, C_{1-6} алкил или Cy^2; где Cy^2 выбран из C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-7-членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными группами R^{11};

R^{8a} представляет собой H или галоген; и

каждый R^{11} независимо представляет собой OH, CN, галоген, C_{1-3} алкил, C_{1-3} галоалкил, HO-C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси-C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галоалкокси, амино, C_{1-3} алкиламино, ди(C_{1-3} алкил)амино, карбамил, C_{1-3} алкилкарбамил или ди(C_{1-3} алкил)карбамил.

В некоторых вариантах реализации:

фрагмент  представляет собой:

   или  ;

R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-3} алкокси или фенил; причем указанный фенил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена;

R^3 представляет собой Cy или C(=O)NR^cR^d; где каждый R^c и R^d независимо выбран из C_{1-6} алкила;

Cy выбран из C_{3-7} циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 R^{3b}, независимо выбранными

из Cy^1, -(C_{1-3} алкилен)-Cy^1, галогена, CN, OH, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галоалкила, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)R^{b1}$ и $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$; где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными группами R^{11};

Cy^1 представляет собой C_{3-6} циклоалкил или 4-7-членный гетероциклоалкил;

каждый R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} и R^{d1} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галоалкила; причем указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными группами R^{11};

R^4 представляет собой галоген, CN или C_{1-4} алкил;

R^5 представляет собой галоген или CN;

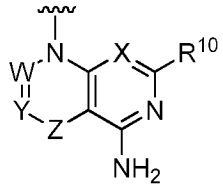
каждый R^6, R^7, R^9 и R^{10} представляет собой H;

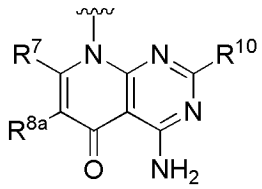
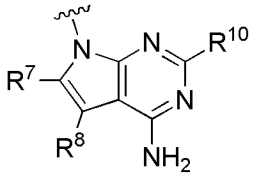
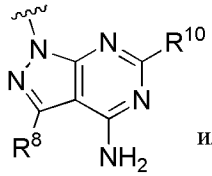
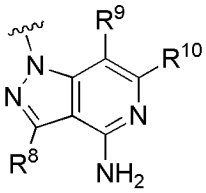
R^8 представляет собой H, галоген, CN, C_{1-6} алкил или Cy^2; где Cy^2 выбран из C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-7-членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1 группой R^{11};

R^{8a} представляет собой H или галоген; и

каждый R^{11} независимо представляет собой OH, CN, галоген, C_{1-3} алкил, C_{1-3} галоалкил, HO-C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси-C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галоалкокси, амино, C_{1-3} алкиламино, ди(C_{1-3} алкил)амино, карбамил, C_{1-3} алкилкарбамил или ди(C_{1-3} алкил)карбамил.

В некоторых вариантах реализации:

фрагмент  представляет собой:

   или  ;

;

R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой C_{1-3} алкокси;

R^3 представляет собой Cy;

Cy выбран из C_{3-7} циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами R^{3b};

R^4 представляет собой галоген, CN или C_{1-4} алкил;

R^5 представляет собой галоген или CN;

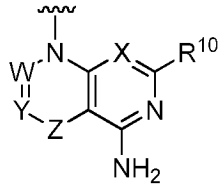
каждый R^6, R^7, R^9 и R^{10} представляет собой H;

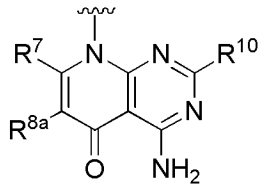
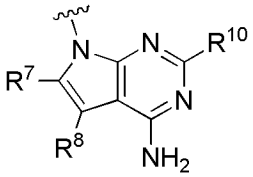
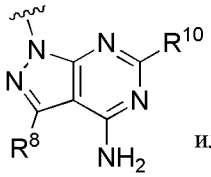
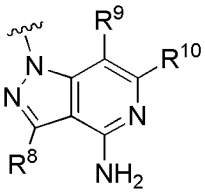
R^8 представляет собой H, галоген, CN, C_{1-6} алкил или Cy^2; где Cy^2 выбран из C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-7-членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными группами R^{11};

R^{8a} представляет собой H или галоген; и

каждый R^{11} независимо представляет собой OH, CN, галоген, C_{1-3} алкил, C_{1-3} галоалкил, HO-C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси-C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галоалкокси, амино, C_{1-3} алкиламино, ди(C_{1-3} алкил)амино, карбамил, C_{1-3} алкилкарбамил или ди(C_{1-3} алкил)карбамил.

В некоторых вариантах реализации:

фрагмент  представляет собой:

   или  ;

R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой фенил; причем указанный фенил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена;

R^3 представляет собой C(=O)NR^cR^d; где каждый R^c и R^d независимо выбран из C_{1-6} алкила;

Cy выбран из C_{3-7} циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила, каждый из

которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами R^{3b};

R^4 представляет собой галоген, CN или C_{1-4} алкил;

R^5 представляет собой галоген или CN;

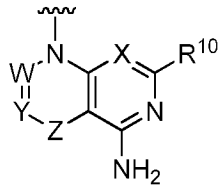
каждый R^6, R^7, R^9 и R^{10} представляет собой H;

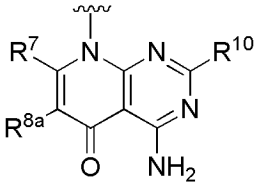
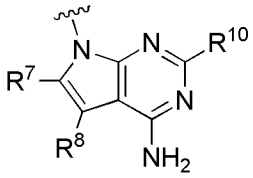
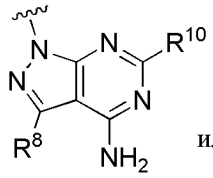
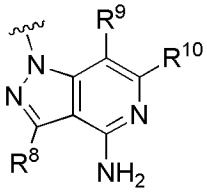
R^8 представляет собой H, галоген, CN, C_{1-6} алкил или Cy^2; где Cy^2 выбран из C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-7-членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными группами R^{11};

R^{8a} представляет собой H или галоген; и

каждый R^{11} независимо представляет собой OH, CN, галоген, C_{1-3} алкил, C_{1-3} галоалкил, HO-C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси-C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галоалкокси, амино, C_{1-3} алкиламино, ди(C_{1-3} алкил)амино, карбамил, C_{1-3} алкилкарбамил или ди(C_{1-3} алкил)карбамил.

В некоторых вариантах реализации:

фрагмент  представляет собой:

   или  ;

R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой C_{1-3} алкокси;

R^3 представляет собой Cy;

Cy выбран из C_{3-7} циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 R^{3b}, независимо выбранными из Cy^1, -(C_{1-3} алкилен)-Cy^1, галогена, CN, OH, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галоалкила, C(=O)R^{b1}, C(=O)$NR^{c1}R^{d1}$, S(=O)R^{b1} и S(=O)$_2$$NR^{c1}R^{d1}$; где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными группами R^{11};

Cy^1 представляет собой C_{3-6} циклоалкил или 4-7-членный гетероциклоалкил;

каждый R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} и R^{d1} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галоалкила; причем указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными группами R^{11};

R^4 представляет собой галоген, CN или C_{1-4} алкил;

R^5 представляет собой галоген или CN;

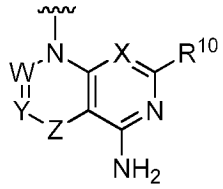
каждый R^6, R^7, R^9 и R^{10} представляет собой H;

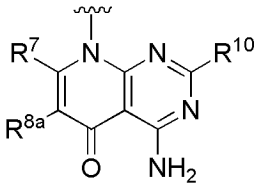
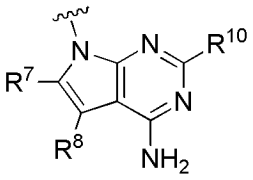
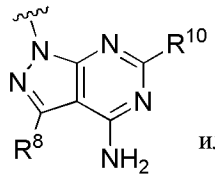
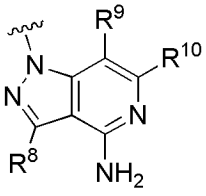
R^8 представляет собой H, галоген, CN, C_{1-6} алкил или Cy^2; где Cy^2 выбран из C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-7-членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1 группой R^{11};

R^{8a} представляет собой H или галоген; и

каждый R^{11} независимо представляет собой OH, CN, галоген, C_{1-3} алкил, C_{1-3} галоалкил, HO-C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси-C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галоалкокси, амино, C_{1-3} алкиламино, ди(C_{1-3} алкил)амино, карбамил, C_{1-3} алкилкарбамил или ди(C_{1-3} алкил)карбамил.

В некоторых вариантах реализации:

фрагмент  представляет собой:

   или  ;

R^1 представляет собой метил;

R^2 представляет собой фенил; причем указанный фенил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена;

R^3 представляет собой C(=O)NR^cR^d; где каждый R^c и R^d независимо выбран из C_{1-6} алкила;

Cy выбран из C_{3-7} циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила, каждый из

которых необязательно замещен 1 или 2 R^{3b}, независимо выбранными из Cy^1, -(C_{1-3} алкилен)-Cy^1, галогена, CN, OH, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галоалкила, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)R^{b1}$ и $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$; где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными группами R^{11};

Cy^1 представляет собой C_{3-6} циклоалкил или 4-7-членный гетероциклоалкил;

каждый R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} и R^{d1} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галоалкила; причем указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными группами R^{11};

R^4 представляет собой галоген, CN или C_{1-4} алкил;

R^5 представляет собой галоген или CN;

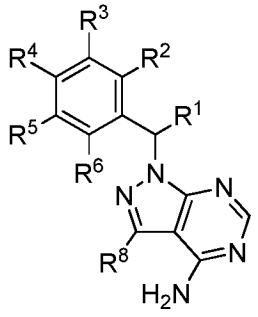
каждый R^6, R^7, R^9 и R^{10} представляет собой H;

R^8 представляет собой H, галоген, CN, C_{1-6} алкил или Cy^2; где Cy^2 выбран из C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-7-членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1 группой R^{11};

R^{8a} представляет собой H или галоген; и

каждый R^{11} независимо представляет собой OH, CN, галоген, C_{1-3} алкил, C_{1-3} галоалкил, HO-C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси-C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галоалкокси, амино, C_{1-3} алкиламино, ди(C_{1-3} алкил)амино, карбамил, C_{1-3} алкилкарбамил или ди(C_{1-3} алкил)карбамил.

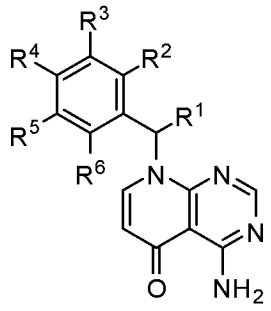
В некоторых вариантах реализации, соединение представляет собой соединение Формулы II:



II

или его фармацевтически приемлемую соль.

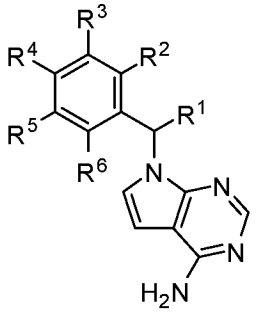
В некоторых вариантах реализации, соединение представляет собой соединение Формулы III:



III

или его фармацевтически приемлемую соль.

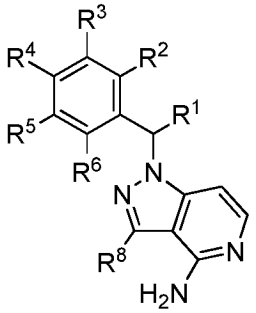
В некоторых вариантах реализации, соединение представляет собой соединение Формулы IV:



IV

или его фармацевтически приемлемую соль.

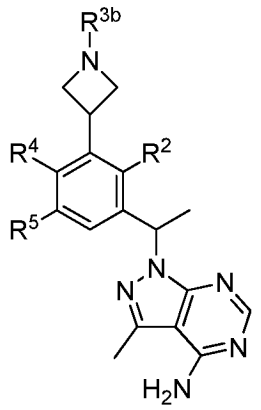
В некоторых вариантах реализации, соединение представляет собой соединение Формулы V:



V

или его фармацевтически приемлемую соль.

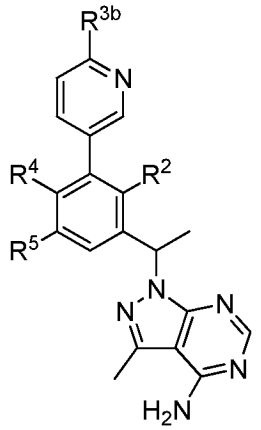
В некоторых вариантах реализации, соединение представляет собой соединение Формулы VIa:



VIa

или его фармацевтически приемлемую соль.

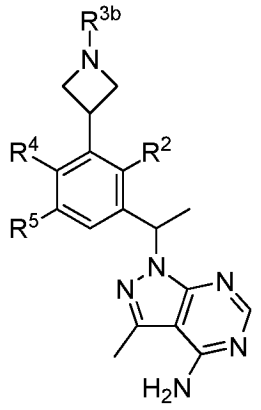
В некоторых вариантах реализации, соединение представляет собой соединение Формулы VIb:



VIb

или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации, соединение представляет собой соединение Формулы VIa:



VIa

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

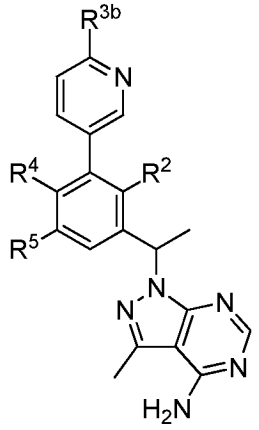
R^2 представляет собой метокси или этокси;

R^{3b} представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1 или 2 группами, независимо выбранными из F, OH и C_{1-3} алкокси-групп;

R^4 представляет собой F, CN, метил или этил; и

R^5 представляет собой F, Cl, метил или этил.

В некоторых вариантах реализации, соединение представляет собой соединение Формулы VIb:



VIb

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

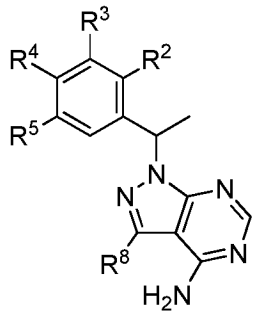
R^2 представляет собой метокси или этокси;

R^{3b} представляет собой $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$;

R^4 представляет собой F, CN, метил или этил; и

R^5 представляет собой F, Cl, метил или этил.

В некоторых вариантах реализации, соединение представляет собой соединение Формулы IIa:



IIa

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-3} алкокси или фенил; причем указанный фенил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена;

R^3 представляет собой Cy или $C(=O)NR^cR^d$; где каждый R^c и R^d независимо выбран из C_{1-6} алкила;

Cy выбран из C_{3-7} циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 R^{3b}, независимо выбранными из Cy^1, -(C_{1-3} алкилен)-Cy^1, галогена, CN, OH, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галоалкила, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)R^{b1}$ и $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$; где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными группами R^{11};

Cy^1 представляет собой C_{3-6} циклоалкил или 4-7-членный гетероциклоалкил;

каждый R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} и R^{d1} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галоалкила; причем указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными группами R^{11};

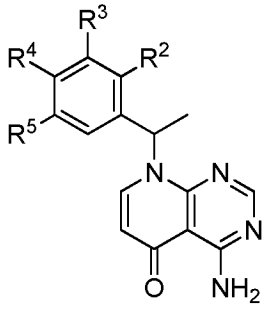
R^4 представляет собой галоген, CN или C_{1-4} алкил;

R^5 представляет собой галоген или CN;

R^8 представляет собой H, галоген, CN, C_{1-6} алкил или Cy^2; где Cy^2 выбран из C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-7-членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1 группой R^{11}; и

каждый R^{11} независимо представляет собой OH, CN, галоген, C_{1-3} алкил, C_{1-3} галоалкил, HO-C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси-C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галоалкокси, амино, C_{1-3} алкиламино, ди(C_{1-3} алкил)амино, карбамил, C_{1-3} алкилкарбамил или ди(C_{1-3} алкил)карбамил.

В некоторых вариантах реализации, соединение представляет собой соединение IIIa:



IIIa

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-3} алкокси или фенил; причем указанный фенил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена;

R^3 представляет собой Cy или $C(=O)NR^cR^d$; где каждый R^c и R^d независимо выбран из C_{1-6} алкила;

Cy выбран из C_{3-7} циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 R^{3b}, независимо выбранными из Cy^1, -(C_{1-3} алкилен)-Cy^1, галогена, CN, OH, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галоалкила, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)R^{b1}$ и $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$; где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными группами R^{11};

Cy^1 представляет собой C_{3-6} циклоалкил или 4-7-членный гетероциклоалкил;

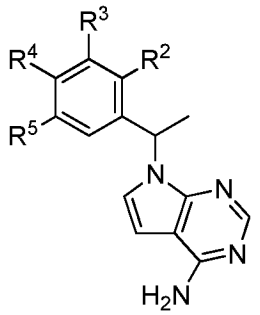
каждый R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} и R^{d1} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галоалкила; причем указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными группами R^{11};

R^4 представляет собой галоген, CN или C_{1-4} алкил;

R^5 представляет собой галоген или CN; и

каждый R^{11} независимо представляет собой OH, CN, галоген, C_{1-3} алкил, C_{1-3} галоалкил, HO-C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси-C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галоалкокси, амино, C_{1-3} алкиламино, ди(C_{1-3} алкил)амино, карбамил, C_{1-3} алкилкарбамил или ди(C_{1-3} алкил)карбамил.

В некоторых вариантах реализации, соединение представляет собой соединение Формулы IVa:



IVa

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-3} алкокси или фенил; причем указанный фенил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена;

R^3 представляет собой Cy или $C(=O)NR^cR^d$; где каждый R^c и R^d независимо выбран из C_{1-6} алкила;

Cy выбран из C_{3-7} циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 R^{3b}, независимо выбранными из Cy^1, -(C_{1-3} алкилен)-Cy^1, галогена, CN, OH, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галоалкила, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)R^{b1}$ и $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$; где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными группами R^{11};

Cy^1 представляет собой C_{3-6} циклоалкил или 4-7-членный гетероциклоалкил;

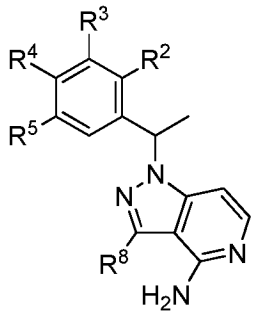
каждый R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} и R^{d1} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галоалкила; причем указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными группами R^{11};

R^4 представляет собой галоген, CN или C_{1-4} алкил;

R^5 представляет собой галоген или CN; и

каждый R^{11} независимо представляет собой OH, CN, галоген, C_{1-3} алкил, C_{1-3} галоалкил, HO-C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси-C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галоалкокси, амино, C_{1-3} алкиламино, ди(C_{1-3} алкил)амино, карбамил, C_{1-3} алкилкарбамил или ди(C_{1-3} алкил)карбамил.

В некоторых вариантах реализации, соединение представляет собой соединение Формулы Va:



Va

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-3} алкокси или фенил; причем указанный фенил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена;

R^3 представляет собой Cy или $C(=O)NR^cR^d$; где каждый R^c и R^d независимо выбран из C_{1-6} алкила;

Cy выбран из C_{3-7} циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 R^{3b}, независимо выбранными из Cy^1, -(C_{1-3} алкилен)-Cy^1, галогена, CN, OH, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галоалкила, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)R^{b1}$ и $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$; где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными группами R^{11};

Cy^1 представляет собой C_{3-6} циклоалкил или 4-7-членный гетероциклоалкил;

каждый R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} и R^{d1} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галоалкила; причем указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными группами R^{11};

R^4 представляет собой галоген, CN или C_{1-4} алкил;

R^5 представляет собой галоген или CN;

R^8 представляет собой H, галоген, CN, C_{1-6} алкил или Cy^2; где Cy^2 выбран из C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-7-членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1 группой R^{11}; и

каждый R^{11} независимо представляет собой OH, CN, галоген, C_{1-3} алкил, C_{1-3} галоалкил, HO-C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси-C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галоалкокси, амино, C_{1-3} алкиламино, ди(C_{1-3} алкил)амино, карбамил, C_{1-3} алкилкарбамил или ди(C_{1-3} алкил)карбамил.

В представленных выше вариантах реализации для Формулы IIa, IIIa, IVa или Va, R^2 представляет собой C_{1-3} алкокси; и R^3 представляет собой Cy.

В представленных выше вариантах реализации для Формулы IIa, IIIa, IVa или Va, R^2 представляет собой фенил; причем указанный фенил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена; и R^3 представляет собой $C(=O)NR^cR^d$; где каждый R^c и R^d независимо выбран из C_{1-6} алкила.

В любом из вышеупомянутых вариантов реализации, R^2 или R^3 содержит по меньшей мере один циклический фрагмент.

В некоторых вариантах реализации, соединение выбран из:

1-{1-[5-Хлор-3-(1-изопропилазетидин-3-ил)-2-метокси-4-метилфенил]этил}-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина;

1-{1-[3-(1-Ацетилазетидин-3-ил)-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил]этил}-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина;

1-{1-[5-Хлор-2-метокси-4-метил-3-(1-пропионилазетидин-3-ил)фенил]этил}-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина;

1-(1-{5-Хлор-3-[1-(циклопропилметил)азетидин-3-ил]-2-метокси-4-метилфенил}этил)-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина;

1-{1-[5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(1-метилазетидин-3-ил)фенил]этил}-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина;

1-{1-[5-Хлор-3-(1-этилазетидин-3-ил)-2-метокси-4-метилфенил]этил}-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина;

1-{1-[5-Хлор-3-(1-изобутилазетидин-3-ил)-2-метокси-4-метилфенил]этил}-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина;

1-{1-[3-(1-втор-бутилазетидин-3-ил)-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил]этил}-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина;

1-(1-{5-Хлор-2-метокси-3-[1-(2-метоксиэтил)азетидин-3-ил]-4-метилфенил}этил)-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина;

3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-N-метилазетидин-1-карбоксамида;

5-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида;

5-{3-[1-(4-Амино-7*H*-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида;

1-{1-[5-Хлор-4-фтор-3-(1-изопропилазетидин-3-ил)-2-метоксифенил]этил}-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина;

5-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида;

5-{3-[1-(4-Амино-3-йод-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-

ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида;

4-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида;

4-(3-(1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)-*N*-метилпиколинамида;

4-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-*N*-(2-гидроксиэтил)пиридин-2-карбоксамида;

4-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-*N*-(2-гидроксиэтил)-*N*-метилпиридин-2-карбоксамида;

2-(4-(3-(1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)-1*H*-пиразол-1-ил)этанола;

3'-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5'-хлор-3-фтор-2'-метокси-*N*,*N*,6'-триметилбифенил-4-карбоксамида;

3'-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5'-хлор-3-фтор-2'-метокси-*N*,6'-диметилбифенил-4-карбоксамида;

5-(3-(1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)-*N*-(2-гидроксиэтил)пиколинамида;

4-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-*N*-(2-гидроксиэтил)-*N*-метилпиридин-2-карбоксамида;

5-{3-[1-(4-Амино-5-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-8(5*H*)-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида;

4-Амино-8-(1-{5-хлор-2-метокси-4-метил-3-[5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил]фенил}этил)пиридо[2,3-d]пиримидин-5(8*H*)-она;

5-{3-[1-(4-Амино-5-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-8(5*H*)-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}никотинонитрила;

4-Амино-8-[1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-пиридин-3-

илфенил)этил]пиридо[2,3-d]пиримидин-5(8*H*)-она;

4-Амино-8-[1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-пиримидин-5-илфенил)этил]пиридо[2,3-d]пиримидин-5(8*H*)-она;

3'-[1-(4-Амино-5-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-8(5*H*)-ил)этил]-5'-хлор-2'-метокси-*N*,*N*,6'-триметилбифенил-3-карбоксамида;

4-Амино-8-{1-[5-хлор-3-(5-фторпиридин-3-ил)-2-метокси-4-метилфенил]этил}пиридо[2,3-d]пиримидин-5(8*H*)-она;

3'-[1-(4-Амино-5-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-8(5*H*)-ил)этил]-5'-хлор-2'-метокси-*N*,*N*,6'-триметилбифенил-3-сульфонамида;

5-{3-[1-(4-амино-5-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-8(5*H*)-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-*N*-метилпиридин-2-карбоксамида;

4-Амино-8-{1-[5-хлор-3-(1-изопропилазетидин-3-ил)-2-метокси-4-метилфенил]этил}пиридо[2,3-d]пиримидин-5(8*H*)-она;

4-Амино-8-{1-[5-хлор-2-этокси-3-(1-изопропилазетидин-3-ил)-4-метилфенил]этил}пиридо[2,3-d]пиримидин-5(8*H*)-она;

5-{3-[1-(4-Амино-5-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-8(5*H*)-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида;

6-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-4-хлор-*N*-этил-3',5'-дифтор-3-метилбифенил-2-карбоксамида;

4-{3-[1-(4-амино-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида;

4-{3-[1-(4-амино-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-*N*-(2-гидроксиэтил)пиридин-2-карбоксамида;

4-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-циано-2-метокси-6-метилфенил}-*N*-(2-гидроксиэтил)-*N*-метилпиридин-2-карбоксамида;

5-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида;

5-{3-[1-(4-Амино-5-метил-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида;

4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-[5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил]бензонитрила;

5-(3-(1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил)-N,N-диметилпиколинамида;

5-{3-[1-(4-амино-5-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-8(5H)-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил}-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамида;

4-(1-(4-амино-5-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-8(5H)-ил)этил)-6-хлор-3-этокси-2-(5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)бензонитрила;

5-(3-{1-[4-амино-3-(3-фторфенил)-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида;

5-(3-{1-[4-амино-3-(1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида;

5-(3-{1-[4-амино-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида;

5-(3-{1-[4-амино-3-(1-метил-1*H*-пиразол-3-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида;

5-(3-{1-[4-амино-3-(1*H*-пиразол-3-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида;

5-[3-(1-{4-амино-3-[1-(2-гидроксиэтил)-1*H*-пиразол-4-ил]-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил}этил)-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил]-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида;

5-{3-[1-(4-амино-3-циклопропил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида;

5-{3-[1-(4-амино-3-циано-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида;

5-(3-{1-[4-амино-3-(4-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)-N,N-

диметилпиридин-2-карбоксамида;

5-{4-амино-1-[1-(5-хлор-3-{6-[(диметиламино)карбонил]пиридин-3-ил}-2-этокси-4-метилфенил)этил]-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида;

5-(3-{1-[4-амино-3-(5-цианопиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида;

5-(3-{1-[4-амино-3-(2-аминопиримидин-5-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида;

5-{3-[1-(4-амино-3-{6-[(метиламино)карбонил]пиридин-3-ил}-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида;

5-{3-[1-(4-амино-3-пиридин-4-ил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида;

5-{3-[1-(4-амино-3-пиридин-3-ил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида;

5-{3-[1-(4-амино-3-{5-[(диметиламино)карбонил]пиридин-3-ил}-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида;

1-{1-[5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(1-оксетан-3-илазетидин-3-ил)фенил]этил}-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина;

1-(1-{5-хлор-2-метокси-4-метил-3-[1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)азетидин-3-ил]фенил}этил)-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина;

5-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-*N*,*N*-диметилникотинамида; и

5-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида;

или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеупомянутых соединений.

В некоторых вариантах реализации, соединение выбран из:

4-(1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-6-хлор-2-(1-(2-гидроксипропил)азетидин-3-ил)-3-метоксибензонитрила;

4-((S)-1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-6-хлор-2-(1-((S)-2-гидроксипропил)азетидин-3-ил)-3-метоксибензонитрила;

4-((R)-1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-6-хлор-2-(1-((S)-2-гидроксипропил)азетидин-3-ил)-3-метоксибензонитрила;

4-((S)-1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-6-хлор-2-(1-((R)-2-гидроксипропил)азетидин-3-ил)-3-метоксибензонитрила;

4-((R)-1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-6-хлор-2-(1-((R)-2-гидроксипропил)азетидин-3-ил)-3-метоксибензонитрила;

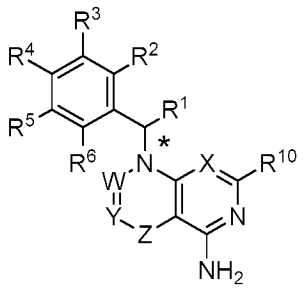
4-(1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-6-хлор-2-(1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил)-3-метоксибензонитрила;

(S)-4-(1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-6-хлор-2-(1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил)-3-метоксибензонитрила; и

(R)-4-(1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-6-хлор-2-(1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил)-3-метоксибензонитрила;

или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеупомянутых соединений.

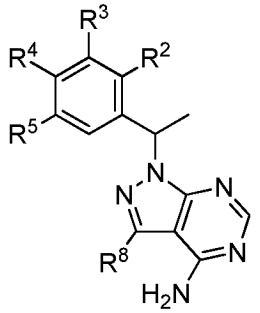
В некоторых вариантах реализации, отмеченный звездочкой углерод в Формуле I:



I

представляет собой хиральный углерод, и указанное соединение или указанная соль представляет собой (S)-энантиомер.

В некоторых вариантах реализации, соединение представляет собой соединение Формулы IIa:



IIa

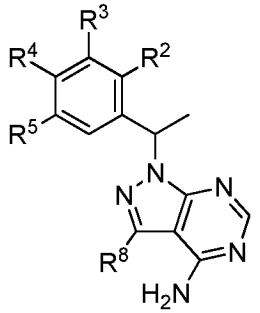
или его фармацевтически приемлемую соль, где:

R^2 представляет собой метокси, этокси, $-OCHF_2$, метил, -F или $-CHF_2$;

R^4 представляет собой метил, Cl, F или CN; и

R^5 представляет собой метил, Cl, F или CN.

В некоторых вариантах реализации, соединение представляет собой соединение Формулы IIa:



IIa

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

R^2 представляет собой метокси, этокси, $-OCHF_2$, метил, -F или $-CHF_2$;

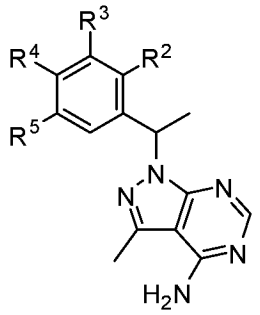
R^4 представляет собой метил, Cl, F или CN;

R^5 представляет собой метил, Cl, F или CN; и

R^8 представляет собой H, галоген, CN, метил или Cy^2; где указанный Cy^2 выбран из циклопропила, фенила, пиразольного кольца, пиридинового кольца или пиримидинового кольца, каждое из которых необязательно замещено 1 R^{11}, выбранным из OH, CN, фтора,

метила, 2-гидроксиэтила, диметилкарбамила, амино, метилкарбамила и диметилкарбамила.

В некоторых вариантах реализации, соединение представляет собой соединение Формулы IIb:



IIb

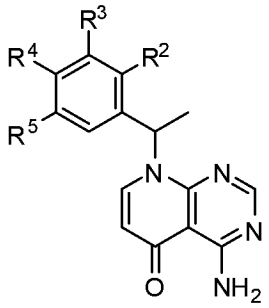
или его фармацевтически приемлемую соль, где:

R^2 представляет собой метокси, этокси, $-OCHF_2$, метил, -F или $-CHF_2$;

R^4 представляет собой метил, Cl, F или CN; и

R^5 представляет собой метил, Cl, F или CN.

В некоторых вариантах реализации, соединение представляет собой соединение Формулы IIIa:



IIIa

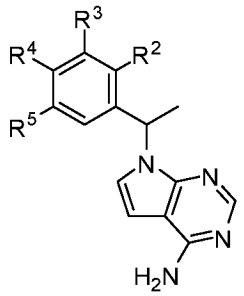
или его фармацевтически приемлемую соль, где:

R^2 представляет собой метокси, этокси, $-OCHF_2$, метил, -F или $-CHF_2$;

R^4 представляет собой метил, Cl, F или CN; и

R^5 представляет собой метил, Cl, F или CN.

В некоторых вариантах реализации, соединение представляет собой соединение Формулы IVa:



IVa

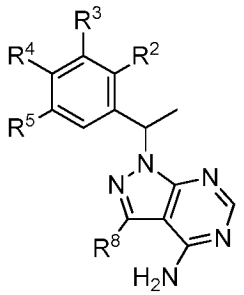
или его фармацевтически приемлемую соль, где:

R^2 представляет собой метокси, этокси, $-OCHF_2$, метил, -F или $-CHF_2$;

R^4 представляет собой метил, Cl, F или CN; и

R^5 представляет собой метил, Cl, F или CN.

В некоторых вариантах реализации, соединение представляет собой соединение Формулы Va:



Va

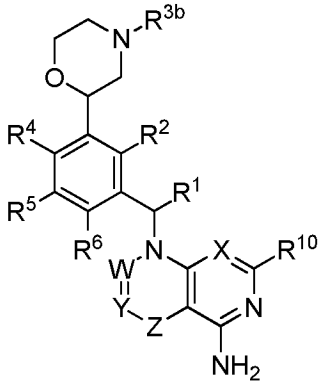
или его фармацевтически приемлемую соль, где:

R^2 представляет собой метокси, этокси, $-OCHF_2$, метил, -F или $-CHF_2$;

R^4 представляет собой метил, Cl, F или CN; и

R^5 представляет собой метил, Cl, F или CN.

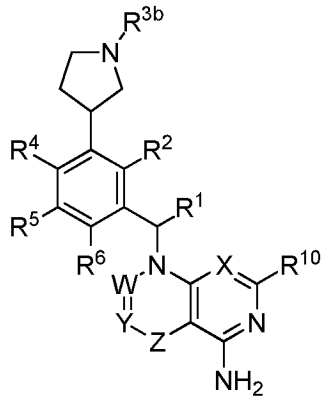
В некоторых вариантах реализации, соединение представляет собой соединение Формулы VIII:



VIII

или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации, соединение представляет собой соединение Формулы IX:

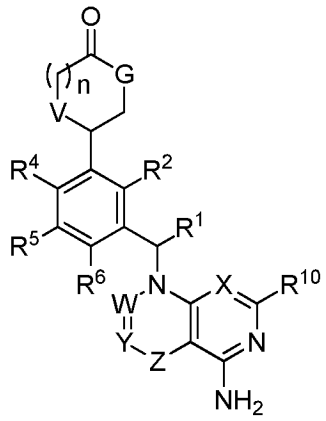


IX

или его фармацевтически приемлемую соль.

Дополнительно следует понимать, что определенные особенности настоящего изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов реализации, также могут быть представлены в виде комбинации в составе одного варианта реализации.

В настоящей заявке дополнительно представлено соединение Формулы VII:



VII

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

G представляет собой NH, n равен 1, и V представляет собой O; или

G представляет собой NH, n равен 0, и V представляет собой O или CH_2; или

G представляет собой O, n равен 0, и V представляет собой NH;

X представляет собой CR^9 или N;

W представляет собой CR^7 или N;

Y представляет собой CR^8, CR^{8a} или N;

Z представляет собой связь или C(=O);

при условии, что -W=Y-Z- представляет собой $-CR^7=CR^8$, $-N=CR^8-$, $CR^7=CR^{8a}$ C(=O)-, $N=CR^{8a}$ C(=O)- или $CR^7=N-C(=O)-$;

R^1 представляет собой C_{1-3} алкил;

R^2 представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галоалкил, C_{1-6} галоалкокси, фенил или 5-6-членный гетероарил; причем каждый указанный фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси и C_{1-4} галоалкокси;

R^4 представляет собой H, галоген, OH, CN, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галоалкокси;

R^5 представляет собой галоген, OH, CN, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галоалкокси или циклопропил;

R^6 представляет собой H, галоген, OH, CN, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галоалкокси;

R^7 представляет собой H или C_{1-4} алкил;

R^8 представляет собой H, галоген, -OH, -CN, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галоалкил, Cy^2, (C_{1-3} алкилен)-Cy^2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(=O)R^{b2}$, $C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=O)OR^{a2}$, $OC(=O)R^{b2}$, $OC(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(=O)OR^{b2}$, $NR^{c2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^e)R^{b2}$, $C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(=O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(=O)R^{b2}$, $S(=O)_2R^{b2}$ или $S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$; где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами R^{11};

R^{8a} представляет собой H, галоген, -CN, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галоалкил, Cy^2, (C_{1-3} алкилен)-Cy^2, $C(=O)R^{b2}$, $C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=O)OR^{a2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(=O)OR^{b2}$, $NR^{c2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(=O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(=O)R^{b2}$, $S(=O)_2R^{b2}$ или $S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$; где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами R^{11};

R^9 представляет собой H, галоген, OH, CN, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галоалкокси;

R^{10} представляет собой H или C_{1-4} алкил;

каждый R^e независимо выбран из H, CN, OH, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси;

каждый Cy^2 независимо выбран из C_{3-7} циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила или 9-10-членного бициклического гетероарила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами R^{11};

каждый R^{a2}, R^{b2}, R^{c2} и R^{d2} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галоалкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила; где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-7} циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными группами R^{11};

или R^{c2} и R^{d2} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена -OH или C_{1-3} алкилом; и

каждый R^{11} независимо выбран из OH, NO_2, CN, галогена, C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила, C_{2-3} алкинила, C_{1-3} галоалкила, циано-C_{1-3} алкила, HO-C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси-C_{1-3} алкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галоалкокси, амино, C_{1-3} алкиламино, ди(C_{1-3} алкил)амино, тио, C_{1-3} алкилтио, C_{1-3} алкилсульфинила, C_{1-3} алкилсульфонила, карбамила, C_{1-3} алкилкарбамила, ди(C_{1-3} алкил)карбамила, карбокси, C_{1-3} алкилкарбонила, C_{1-4} алкоксикарбонила, C_{1-3} алкилкарбониламино, C_{1-3} алкилсульфониламино, аминосульфонила, C_{1-3} алкиламиносульфонила, ди(C_{1-3} алкил)аминосульфонила, аминосульфониламино, C_{1-3} алкиламиносульфониламино, ди(C_{1-3} алкил)аминосульфониламино, аминокарбониламино, C_{1-3} алкиламинокарбониламино и ди(C_{1-3} алкил)аминокарбониламино.

В одном варианте реализации, соединение Формулы VII не представляет собой соединения Примеров 310-311 и 323-325. В

другом варианте реализации, соединение Формулы VII выбран из соединений Примеров 310-311 и 323-325.

В некоторых вариантах реализации, R^1 представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации, R^2 представляет собой C_{1-3} алкокси.

В некоторых вариантах реализации, R^4 представляет собой галоген, CN или C_{1-4} алкил.

В некоторых вариантах реализации, R^4 представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации, R^5 представляет собой галоген.

В некоторых вариантах реализации, R^5 представляет собой хлор или фтор.

В некоторых вариантах реализации, R^6 представляет собой H.

В некоторых вариантах реализации, R^8 представляет собой C_{1-6} алкил.

В некоторых вариантах реализации, R^8 представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации, R^{10} представляет собой H.

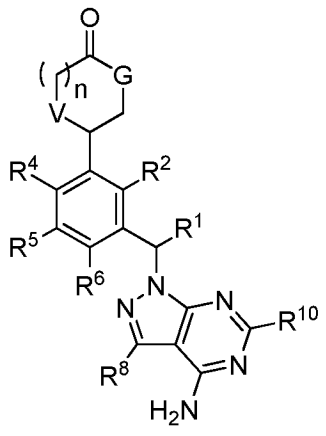
В некоторых вариантах реализации, G представляет собой NH, n равен 0, и V представляет собой O.

В некоторых вариантах реализации, G представляет собой NH, n равен 0, и V представляет собой CH_2.

В некоторых вариантах реализации, G представляет собой NH, n равен 1, и V представляет собой O.

В некоторых вариантах реализации, G представляет собой O, n равен 0, и V представляет собой NH.

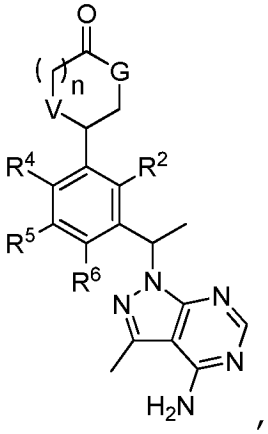
В некоторых вариантах реализации, соединение представляет собой соединение, имеющее Формулу VIIa:



VIIa

или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации, соединение представляет собой соединение, имеющее Формулу VIIb:



VIIb

или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации:

G представляет собой NH;

n равен 0;

V представляет собой O;

R^2 представляет собой C_{1-3} алкокси;

R^4 представляет собой галоген, CN или C_{1-4} алкил;

R^5 представляет собой галоген; и

R^6 представляет собой H.

В некоторых вариантах реализации:

G представляет собой NH;

n равен 0;

V представляет собой CH_2;

R^2 представляет собой C_{1-3} алкокси;

R^4 представляет собой галоген, CN или C_{1-4} алкил;

R^5 представляет собой галоген; и

R^6 представляет собой H.

В некоторых вариантах реализации:

G представляет собой NH;

n равен 1;

V представляет собой O;

R^2 представляет собой C_{1-3} алкокси;

R^4 представляет собой галоген, CN или C_{1-4} алкил;

R^5 представляет собой галоген; и

R^6 представляет собой H.

В некоторых вариантах реализации:

G представляет собой O;

n равен 0;

V представляет собой NH;

R^2 представляет собой C_{1-3} алкокси;

R^4 представляет собой галоген;

R^5 представляет собой галоген; и

R^6 представляет собой H.

В некоторых вариантах реализации, соединение выбран из:

4-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}пирролидин-2-она;

4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-(2-оксо-1,3-оксазолидин-5-ил)бензонитрила;

6-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}морфолин-3-она;

5-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-1,3-оксазолидин-2-она;

4-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил}пирролидин-2-она;

4-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-(5-оксопирролидин-3-ил)бензонитрила;

4-{3-[1-(4-амино-3-метил-*1H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил}-1,3-оксазолидин-2-она; и

5-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил}-1,3-оксазолидин-2-она,

или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеупомянутых соединений.

В некоторых вариантах реализации, соединение выбран из:

4-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил}пирролидин-2-она;

(S)-4-(3-((S)-1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)пирролидин-2-она;

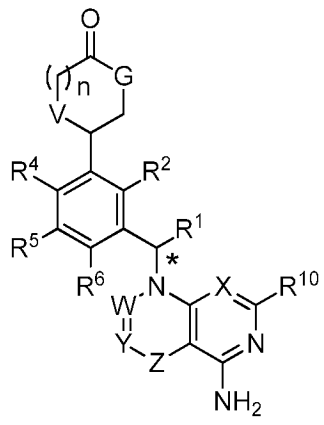
(R)-4-(3-((S)-1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)пирролидин-2-она;

(S)-4-(3-((R)-1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)пирролидин-2-она; и

(R)-4-(3-((R)-1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)пирролидин-2-она;

или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеупомянутых соединений.

В некоторых вариантах реализации, отмеченный звездочкой углерод в Формуле VII:



VII

представляет собой хиральный углерод, и указанное соединение или соль представляет собой (S)-энантиомер.

И наоборот, различные особенности настоящего изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта реализации, также могут быть представлены по отдельности или в любой подходящей подкомбинации.

В различных местах описания настоящего изобретения описаны двухвалентные связывающие заместители. Специально подразумевается, что каждый двухвалентный связывающий заместитель включает прямую и обратную формы связывающего заместителя. Например, -NR(CR′R″)$_n$- включает -NR(CR′R″)$_n$- и -(CR′R″)$_n$NR-. Если в структуре очевидно должна быть связывающая группа, то под связывающей группой подразумеваются переменные Маркуша, перечисленные для этой группы.

Термин «n-членный», где n представляет собой целое число, обычно описывает количество атомов, образующих кольцо, в фрагменте, в котором количество атомов, образующих кольцо, равно n. Например, пиперидинил представляет собой пример 6-членного гетероциклического кольца, пиразолил представляет собой пример 5-членного гетероарилового кольца, пиридил представляет собой пример 6-членного гетероарилового кольца, и 1,2,3,4-тетрагидронафталин представляет собой пример 10-членной циклоалкильной группы.

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

В тексте определений, термин «C_{n-m}» указывает диапазон, которые включает крайние значения, где n и m представляют собой целые числа и указывают количество атомов углерода. Примеры включают C_{1-4}, C_{1-6} и т.п.

При использовании в настоящем документе, термин «C_{n-m} алкил», используемый отдельно или в комбинации в другими терминами, относится к насыщенной углеводородной группе, которая может быть прямой или разветвленной, имеющей от n до m углеродных атомов. В

некоторых вариантах реализации, алкильная группа содержит от 1 до 6 углеродных атомов, от 1 до 4 углеродных атомов, от 1 до 3 углеродных атомов или от 1 до 2 углеродных атомов. Примеры алкильных фрагментов включают, без ограничений, химические группы, такие как метил, этил, *н*-пропил, изопропил, *н*-бутил, *трет*-бутил, изобутил, *втор*-бутил; высшие гомологи, такие как 2-метил-1-бутил, *н*-пентил, 3-пентил, *н*-гексил, 1,2,2-триметилпропил и т.п.

Используемый в настоящем документе термин «C_{n-m} алкенил» относится к алкильной группе, имеющей одну или более двойных углерод-углеродных связей и имеющей от n до m углеродных атомов. В некоторых вариантах реализации, алкениловый фрагмент содержит от 2 до 6, от 2 до 4 или от 2 до 3 углеродных атомов. Примеры алкениловых групп включают, без ограничений, этенил, *н*-пропенил, изопропенил, *н*-бутенил, *втор*-бутенил и т.п.

Используемый в настоящем документе термин «C_{n-m} алкинил» относится к алкильной группе, имеющей одну или более тройных углерод-углеродных связей и имеющей от n до m углеродных атомов. Примеры алкиниловых групп включают, без ограничений, этинил, пропин-1-ил, пропин-2-ил и т.п. В некоторых вариантах реализации, алкиниловый фрагмент содержит от 2 до 6, от 2 до 4 или от 2 до 3 углеродных атомов.

При использовании в настоящем документе, термин «алкилен», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к двухвалентной алкильной связывающей группе. Примеры алкиленовых групп включают, без ограничений, этан-1,2-диил, пропан-1,3-диил, пропан-1,2-диил, бутан-1,4-диил, бутан-1,3-диил, бутан-1,2-диил, 2-метил-пропан-1,3-диил и т.п.

При использовании в настоящем документе, термин «C_{n-m} алкокси», используемый отдельно или в комбинации в другими терминами, относится к группе формулы -О-алкил, в которой алкильная группа имеет от n до m углеродных атомов. Примеры алкокси-групп включают метокси, этокси, пропокси (например, н-пропокси и изопропокси), трет-бутокси и т.п. В некоторых вариантах реализации, алкильная группа имеет от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 углеродных атомов.

При использовании в настоящем документе, термин «C_{n-m} алкиламино» относится к группе формулы -NH(алкил), в которой алкильная группа имеет от n до m углеродных атомов. В некоторых вариантах реализации, алкильная группа имеет от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 углеродных атомов.

При использовании в настоящем документе, термин «C_{n-m} алкоксикарбонил» относится к группе формулы C(O)O-алкил, в которой алкильная группа имеет от n до m углеродных атомов. В некоторых вариантах реализации, алкильная группа имеет от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 углеродных атомов.

При использовании в настоящем документе, термин «C_{n-m} алкилкарбонил» относится к группе формулы C(O)-алкил, в которой алкильная группа имеет от n до m углеродных атомов. В некоторых вариантах реализации, алкильная группа имеет от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 углеродных атомов.

При использовании в настоящем документе, термин «C_{n-m} алкилкарбониламино» относится к группе формулы NHC(O)-алкил, в которой алкильная группа имеет от n до m углеродных атомов. В некоторых вариантах реализации, алкильная группа имеет от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 углеродных атомов.

При использовании в настоящем документе, термин «C_{n-m} алкилсульфониламино» относится к группе формулы $NHS(O)_2$-алкил, в которой алкильная группа имеет от n до m углеродных атомов. В некоторых вариантах реализации, алкильная группа имеет от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 углеродных атомов.

При использовании в настоящем документе, термин «аминосульфонил» относится к группе формулы $S(O)_2NH_2$.

При использовании в настоящем документе, термин «C_{n-m} алкиламиносульфонил» относится к группе формулы $S(O)_2NH$(алкил), в которой алкильная группа имеет от n до m углеродных атомов. В некоторых вариантах реализации, алкильная группа имеет от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 углеродных атомов.

При использовании в настоящем документе, термин «ди(C_{n-m} алкил)аминосульфонил» относится к группе формулы $S(O)_2N$(алкил)$_2$, в которой каждая алкильная группа независимо имеет от n до m углеродных атомов. В некоторых вариантах реализации, каждая

алкильная группа независимо имеет от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 углеродных атомов.

При использовании в настоящем документе, термин «аминосульфониламино» относится к группе формулы $-NHS(O)_2NH_2$.

При использовании в настоящем документе, термин «C_{n-m} алкиламиносульфониламино» относится к группе формулы $NHS(O)_2NH$(алкил), в которой алкильная группа имеет от n до m углеродных атомов. В некоторых вариантах реализации, алкильная группа имеет от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 углеродных атомов.

При использовании в настоящем документе, термин «ди(C_{n-m} алкил)аминосульфониламино» относится к группе формулы $-NHS(O)_2N$(алкил)$_2$, в которой каждая алкильная группа независимо имеет от n до m углеродных атомов. В некоторых вариантах реализации, каждая алкильная группа независимо имеет от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 углеродных атомов.

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

При использовании в настоящем документе, термин «C_{n-m} алкиламинокарбониламино» относится к группе формулы $-NHC(O)NH$(алкил), в которой алкильная группа имеет от n до m углеродных атомов. В некоторых вариантах реализации, алкильная группа имеет от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 углеродных атомов.

При использовании в настоящем документе, термин «ди(C_{n-m} алкил)аминокарбониламино» относится к группе формулы $-NHC(O)N$(алкил)$_2$, в которой каждая алкильная группа независимо имеет от n до m углеродных атомов. В некоторых вариантах реализации, каждая алкильная группа независимо имеет от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 углеродных атомов.

При использовании в настоящем документе, термин «C_{n-m} алкилкарбамил» относится к группе формулы $C(O)-NH$(алкил), в которой алкильная группа имеет от n до m углеродных атомов. В некоторых вариантах реализации, алкильная группа имеет от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 углеродных атомов.

При использовании в настоящем документе, термин «тио» относится к группе формулы -SH.

При использовании в настоящем документе, термин «C_{n-m} алкилтио» относится к группе формулы -S-алкил, в которой алкильная группа имеет от n до m углеродных атомов. В некоторых вариантах реализации, алкильная группа имеет от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 углеродных атомов.

При использовании в настоящем документе, термин «C_{n-m} алкилсульфинил» относится к группе формулы S(O)-алкил, в которой алкильная группа имеет от n до m углеродных атомов. В некоторых вариантах реализации, алкильная группа имеет от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 углеродных атомов.

При использовании в настоящем документе, термин «C_{n-m} алкилсульфонил» относится к группе формулы $S(O)_2$-алкил, в которой алкильная группа имеет от n до m углеродных атомов. В некоторых вариантах реализации, алкильная группа имеет от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 углеродных атомов.

При использовании в настоящем документе, термин «амино» относится к группе формулы $-NH_2$.

При использовании в настоящем документе, темин «карбамил» относится к группе формулы $-C(O)NH_2$.

При использовании в настоящем документе, термин «карбонил», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе -C(O)-.

При использовании в настоящем документе, термин «циано-C_{1-3} алкил» относится к группе формулы -(C_{1-3} алкилен)-CN.

При использовании в настоящем документе, термин «HO-C_{1-3} алкил» относится к группе формулы -(C_{1-3} алкилен)-OH.

При использовании в настоящем документе, термин «C_{1-3} алкокси-C_{1-3} алкил» относится к группе формулы -(C_{1-3} алкилен)-O(C_{1-3} алкил).

При использовании в настоящем документе, темин «карбокси» относится к группе формулы -C(O)OH.

При использовании в настоящем документе, термин «ди(C_{n-m}-алкил)амино» относится к группе формулы -N(алкил)$_2$, в которой две алкильные группы, каждая независимо, имеют от n до m углеродных

атомов. В некоторых вариантах реализации, каждая алкильная группа независимо имеет от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 углеродных атомов.

При использовании в настоящем документе, термин «ди(C_{n-m} -алкил)карбамил» относится к группе формулы -C(O)N(алкил)$_2$, в которой две алкильные группы, каждая независимо, имеют от n до m углеродных атомов. В некоторых вариантах реализации, каждая алкильная группа независимо имеет от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 углеродных атомов.

При использовании в настоящем документе, «галоген» относится к F, Cl, Br или I. В некоторых вариантах реализации, группа галогена представляет собой F или Cl.

При использовании в настоящем документе, «C_{n-m} галоалкокси» относится к группе формулы -O-галоалкил, имеющей от n до m углеродных атомов. Пример галоалкокси-группы представляет собой OCF_3. В некоторых вариантах реализации, галоалкокси-группа является только фторированной. В некоторых вариантах реализации, алкильная группа имеет от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 углеродных атомов.

При использовании в настоящем документе, термин «C_{n-m} галоалкил», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к алкильной группе, имеющей от одного атома галогена до 2s+1 атомов галогена, которые могут быть одинаковыми или различными, где «s» представляет собой количество углеродных атомов в алкильной группе, причем указанная алкильная группа имеет от n до m углеродных атомов. В некоторых вариантах реализации, галоалкильная группа является только фторированной. В некоторых вариантах реализации, алкильная группа имеет от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 углеродных атомов.

При использовании в настоящем документе, термин «циклоалкил» относится к неароматическим циклическим углеводородам, включая циклические алкильные и/или алкениловые группы. Циклоалкильные группы могут включать моно- или полициклические (например, имеющие 2, 3 или 4 конденсированных кольца) группы и спироциклы. Циклоалкильные группы могут иметь 3, 4, 5, 6 или 7 атомов углерода, образующих кольцо ($C_{3\ 7}$).

Образующие кольцо углеродные атомы циклоалкильной группы могут быть необязательно замещены оксо или сульфидо. Циклоалкильные группы также включают циклоалкилидены. Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентенил, циклогексенил, циклогексадиенил, циклогептатриенил, норборнил, норпинил, норкарнил и т.п. В некоторых вариантах реализации, циклоалкил представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. Также в определение циклоалкильн включены фрагменты, которые имеют одно или более ароматических колец, конденсированных (то есть, имеющих общую связь) с циклоалкильным кольцом, например, бензо- или тиениловые производные циклопентана, циклогексана и т.п. Циклоалкильная группа, содержащая конденсированное ароматическое кольцо, может быть присоединена через любой образующий кольцо атом, включая образующий кольцо атом конденсированного ароматического кольца.

При использовании в настоящем документе, термин «гетероарил» относится к моноциклическому или полициклическому ароматическому гетероциклу, имеющему по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из серы, кислорода и азота. В некоторых вариантах реализации, гетероариловое кольцо имеет 1, 2, 3 или 4 гетероатомных кольцевых члена, независимо выбранных из азота, серы и кислорода. В некоторых вариантах реализации, любой образующий кольцо N в гетероариловом фрагменте может представлять собой N-оксид. В некоторых вариантах реализации, гетероарил имеет 5-10 кольцевых атомов и 1, 2, 3 или 4 гетероатомных кольцевых члена, независимо выбранных из азота, серы и кислорода. В некоторых вариантах реализации, гетероарил имеет 5-6 кольцевых атомов и 1 или 2 гетероатомных кольцевых члена, независимо выбранных из азота, серы и кислорода. В некоторых вариантах реализации, гетероарил представляет собой пятичленное или шестичленное гетероариловое кольцо.

Пятичленное гетероариловое кольцо представляет собой гетероарил с кольцом, имеющим пять кольцевых атомов, в котором один или более (например, 1, 2 или 3) кольцевых атомов независимо выбран из N, O и S. Иллюстративные пятичленные

кольцевые гетероарилы представляют собой тиенил, фурил, пирролил, имидазолил, тиазолил, оксазолил, пиразолил, изотиазолил, изоксазолил, 1,2,3-триазолил, тетразолил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-триазолил, 1,3,4-тиадиазолил и 1,3,4-оксадиазолил.

Шестичленное гетероариловое кольцо представляет собой гетероарил с кольцом, имеющим шесть кольцевых атомов, в котором один или более (например, 1, 2 или 3) кольцевых атомов независимо выбран из N, O и S. Иллюстративные шестичленные кольцевые гетероарилы представляют собой пиридил, пиразинил, пиримидинил, триазинил и пиридазинил.

«Бициклический C_{9-10} гетероарил» представляет собой бициклический конденсированный гетероарил, имеющий от 9 до 10 кольцевых членов.

При использовании в настоящем документе, «гетероциклоалкил» относится к неароматическим моноциклическим или полициклическим гетероциклам, имеющим один или более образующих кольцо гетероатомов, выбранных из O, N или S. В термин «гетероциклоалкил» включены моноциклические 4-, 5-, 6- и 7-членные гетероциклоалкильные группы. Гетероциклоалкильные группы также могут содержать спироциклы. Примеры гетероциклоалкильных групп включают пирролидин-2-он, 1,3-изоксазолидин-2-он, пиранил, тетрагидрофуран, оксетанил, азетидинил, морфолино, тиоморфолино, пиперазинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, пиперидинил, пирролидинил, изоксазолидинил, изотиазолидинил, пиразолидинил, оксазолидинил, тиазолидинил, имидазолидинил, азепанил, бензазапен и т.п. Образующие кольцо атомы углерода и гетероатомы гетероциклоалкильной группы могут быть необязательно замещены оксо или сульфидо (например, C(O), S(O), C(S) или $S(O)_2$ и т.д.). Гетероциклоалкильная группа может быть присоединена через образующий кольцо атом углерода или образующий кольцо гетероатом. В некоторых вариантах реализации, гетероциклоалкильная группа содержит от 0 до 3 двойных связей. В некоторых вариантах реализации, гетероциклоалкильная группа содержит от 0 до 2 двойных связей. В определение

гетероциклоалкила включены также фрагменты, которые имеют одно или более ароматических колец, конденсированных (то есть имеющих общую связь) с циклоалкильным кольцом, например, бензо- или тиениловые производные пиперидина, морфолина, азепина и т.д. Гетероциклоалкильная группа, содержащая конденсированное ароматическое кольцо, может быть присоединена через любой образующий кольцо атом, включая образующий кольцо атом конденсированного ароматического кольца. В некоторых вариантах реализации, гетероциклоалкил имеет 4-10, 4-7 или 4-6 кольцевых атомов с 1 или 2 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода или серы, и имеет один или более окисленных кольцевых членов.

В некоторых случаях указанные определения или варианты реализации относятся к конкретным кольцам (например, азетидиновому кольцу, пиридиновому кольцу и т.д.). Если не указано иное, эти кольца могут быть присоединены у любого кольцевого члена, при условии, что не превышена валентность указанного атома. Например, азетидиновое кольцо может быть присоединено в любом положении кольца, тогда как азетидин-3-иловое кольцо присоединяется в 3-положении.

Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть асимметричными (например, имеющими один или более стереоцентров). Подразумеваются все стереоизомеры, такие как энантиомеры и диастереомеры, если не указано иное. Соединения настоящего изобретения, содержащие асимметрично замещенные углеродные атомы, могут быть выделены в оптически активных или рацемических формах. В данной области известны способы получения оптически активных форм из оптически неактивных исходных материалов, например, разделением рацемических смесей или стереоселективным синтезом. В соединениях, описанных в настоящем документе, могут также присутствовать многие геометрические изомеры олефинов, двойных связей C=N и т.п., и все такие устойчивые изомеры входят в настоящее изобретение. Описаны *цис*- и *транс*- геометрические изомеры соединений настоящего изобретения, и они могут быть выделены в виде смеси изомеров или как отдельные изомерные формы. В некоторых вариантах реализации,

соединение имеет *(R)*-конфигурацию. В некоторых вариантах реализации, соединение имеет *(S)*-конфигурацию.

Разделение рацемических смесей соединений может быть выполнено любым из многочисленных способов, известных в данной области. Примеры таких способов включают фракционную перекристаллизацию с использованием хиральной разделяющей кислоты, которая представляет собой оптически активную, солеобразующую органическую кислоту. Подходящие разделяющие агенты для способов фракционной перекристаллизации представляют собой, например, оптически активные кислоты, такие как D и L формы винной кислоты, диацетилвинной кислоты, дибензоилвинной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты, молочной кислоты или различные оптически активные камфорсульфоновые кислоты, такие как β-камфорсульфоновая кислота. Другие разделяющие агенты, подходящие для применения в способах фракционной кристаллизации, включают стереоизомерно чистые формы α-метилбензиламина (например, *S* и *R* формы или диастереомерно чистые формы), 2-фенилглицин, норэфедрин, эфедрин, N-метилэфедрин, циклогексилэтиламин, 1,2-диаминоциклогексан и т.п.

Разделение рацемических смесей может быть выполнено также элюированием на колонке, заполненной оптически активным разделительным агентом (например, динитробензоилфенилглицином). Подходящий состав элюирующих растворителей может быть определен специалистом в данной области.

Соединения настоящего изобретения включают также таутомерные формы. Таутомерные формы образуются, когда одинарная связь меняется местом с соседней двойной связью, вместе с сопутствующей миграцией протона. Таутомерные формы включают прототропные таутомеры, которые представляют собой изомерные состояния протонирования, имеющие одинаковую эмпирическую формулу и общий заряд. Примеры прототропных таутомеров включают кетон-енольные пары, амид-имидные кислотные пары, лактам-лактимные пары, енамин-иминные пары и кольцевые формы, где протон может занимать два или более положений в гетероциклической системе, например, 1H- и 3H-имидазол, 1H-, 2H-

и 4H- 1,2,4-триазол, 1H- и 2H- изоиндол, и 1H- и 2H-пиразол. Таутомерные формы могут находиться в равновесии или быть стерически заблокированными в одной форме при помощи соответствующего замещения.

Соединения настоящего изобретения могут также содержать все изотопы атомов, находящихся в промежуточных продуктах или конечных соединениях. Изотопы включают те атомы, которые имеют такой же атомный номер, но другое массовое число. Например, изотопы водорода включают тритий и дейтерий.

Термин «соединение», используемый в настоящем документе, включает все стереоизомеры, геометрические изомеры, таутомеры и изотопы изображенных структур. Предполагается, что соединения, указанные в настоящем документе по названию или структуре как одна конкретная таутомерная форма, включают другие таутомерные формы, если не указано иное.

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

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

Выражение «фармацевтически приемлемый» используется в настоящем документе для обозначения таких соединений,

материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые, по результатам тщательной медицинской клинической оценки, подходят для использования в контакте с тканями организма человека и животных, без избыточной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соразмерно с соотношением приемлемой пользы и риска.

Выражения «температура окружающей среды» и «комнатная температура» или «комн. темп.», используемые в настоящем документе, понятны в данной области и относятся, в основном, к температуре, например, температуре реакции, которая примерно равна температуре в комнате, в которой выполняют реакцию, например, к температуре от приблизительно 20 °C до приблизительно 30 °C.

В настоящее изобретение включены также фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в настоящем документе. Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к производным описанных соединений, в которых исходное соединение модифицировано превращением существующего кислотного или основного фрагмента в его солевую форму. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, без ограничений, соли неорганических или органических кислот основных остатков, таких как амины; соли щелочных металлов или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и т.п. Фармацевтически приемлемые соли настоящего изобретения включают стандартные нетоксичные соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Фармацевтически приемлемые соли настоящего изобретения могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, обычными химическими способами. Как правило, такие соли могут быть получены взаимодействием свободной кислотной или основной формы этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или органическом растворителе, или в смеси их обоих; как правило, предпочтительными являются такие неводные среды как эфир,

этилацетат, спирты (например, метанол, этанол, изопропанол или бутанол) или ацетонитрил (ACN). Списки подходящих солей представлены в публикациях *Remington Pharmaceutical Sciences*, 17ое издание, Mack Publishing Company, Истон, штат Пенсильвания, 1985, с. 1418, и в *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977), полное содержание каждой из которых включено в настоящую заявку посредством ссылки.

Синтез

Соединения настоящего изобретения, включая их соли, могут быть получены по известным методикам органического синтеза и могут быть синтезированы одним из многочисленных возможных путей синтеза.

Реакции получения соединений настоящего изобретения могут быть выполнены в подходящих растворителях, которые легко могут быть выбраны специалистом в области органического синтеза. Подходящими растворителями могут быть растворители, по существу не реагирующие с исходными материалами (реагентами), промежуточными соединениями или продуктами при температурах выполнения реакции, например, температурах, которые могут находиться в диапазоне от температуры замерзания растворителя до температуры кипения растворителя. Данная реакция может быть выполнена в одном растворителе или в смеси более чем одного растворителя. В зависимости от конкретной стадии реакции, подходящие растворители для конкретной стадии реакции могут быть выбраны специалистом в данной области.

Получение соединений настоящего изобретения может включать защиту и снятие защиты с различных химических групп. Необходимость защиты и снятия защиты, а также выбор подходящих защитных групп, могут быть легко установлены специалистом в данной области. Химия защитных групп описана, например, в публикации T. W. Greene и P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3е издание, Wiley & Sons, Inc., Нью-Йорк (1999), полное содержание которой включено в настоящую заявку посредством ссылки.

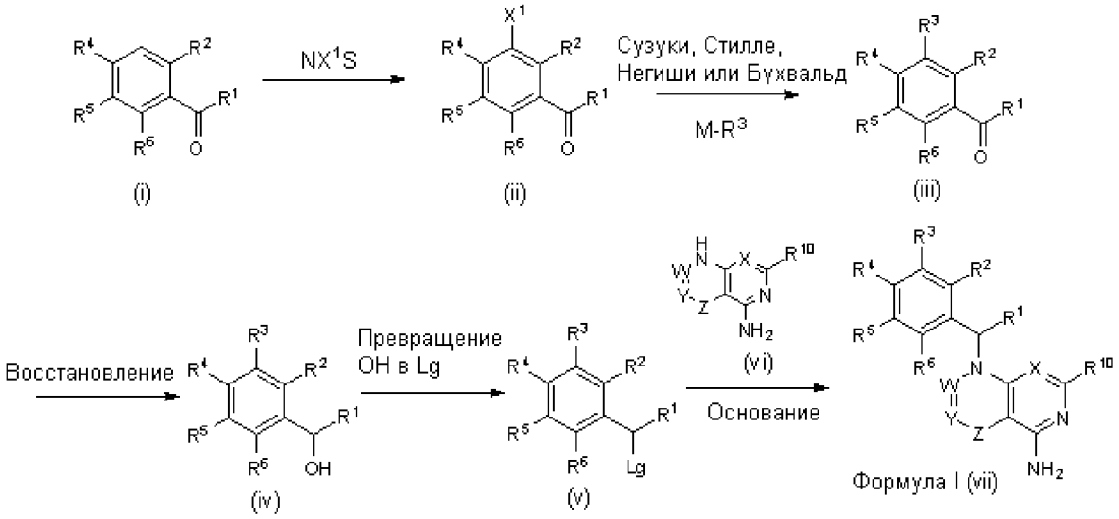
Реакции можно контролировать в соответствии с любым подходящим способом, известным в данной области. Например,

образование продукта можно контролировать спектроскопическими средствами, такими как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (например, ^{1}H или ^{13}C), инфракрасная спектроскопия, спектрофотометрия (например, УФ-видимая), масс-спектрометрия, или хроматографическими способами, такими как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), жидкостная хроматомасс-спектроскопия (ЖХМС) или тонкослойная хроматография (ТСХ). Соединения могут быть очищены специалистами в данной области различными способами, включая высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) (*"Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization"* Karl F. Blom, Brian Glass, Richard Sparks, Andrew P. Combs *J. Combi. Chem.* 2004, 6(6), 874-883, полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки) и нормально-фазовую хроматографию на диоксиде кремния.

Например, соединения Формулы I могут быть образованы так, как показано на Схеме I. Соединение (i) может быть галогенировано *N*-хлорсукцинамидом, *N*-бромсукцинамидом или *N*-йодсукцинамидом с образованием соединения (ii), где X^1=Cl, Br или I. Галогруппа соединения (ii) может быть связана в R^3-M, где M представляет собой бороновую кислоту, бороновый эфир или соответствующим образом замещенный металл (например, R^3-M представляет собой R^3-$B(OH)_2$, R^3-$Sn(Bu)_4$ или Zn-R^3), в стандартных условиях Сузуки или стандартных условиях Стилле (например, в присутствии катализатора палладия (0), такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий (0), и основания (например, бикарбонатного или карбонатного основания), или в стандартных условиях Негиши (например, в присутствии катализатора палладия (0), такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий (0), с образованием производного формулы (iii). Альтернативно, R^3-M может быть циклическим амином (где M представляет собой H и присоединен к азоту амина), со связыванием с соединением (ii), которое выполняют нагреванием в основании или в условиях Бухвальда (например, в присутствии катализатора палладия (0), такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) и основания

(например, алкоксидного основания)), с образованием кетона (iii). Восстановление кетона (iii) соответствующим реагентом, таким как тетрагидроборат натрия, может давать спирт (iv), который может быть преобразован в производное с уходящей группой (v) (например, Lg представляет собой хлорид, по реакции с цианурхлоридом, или мезилат, - по реакции с метансульфоновым ангидридом). Наконец, соединение (v) может взаимодействовать с соответствующим гетероциклом (vi) (например, 3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амином или 4-аминопиридо[2,3-*d*]пиримидин-5(8*H*)-оном) в основных условиях (например, NaH или $CsCO_3$, или K_2CO_3) с образованием соединения Формулы I (vii).

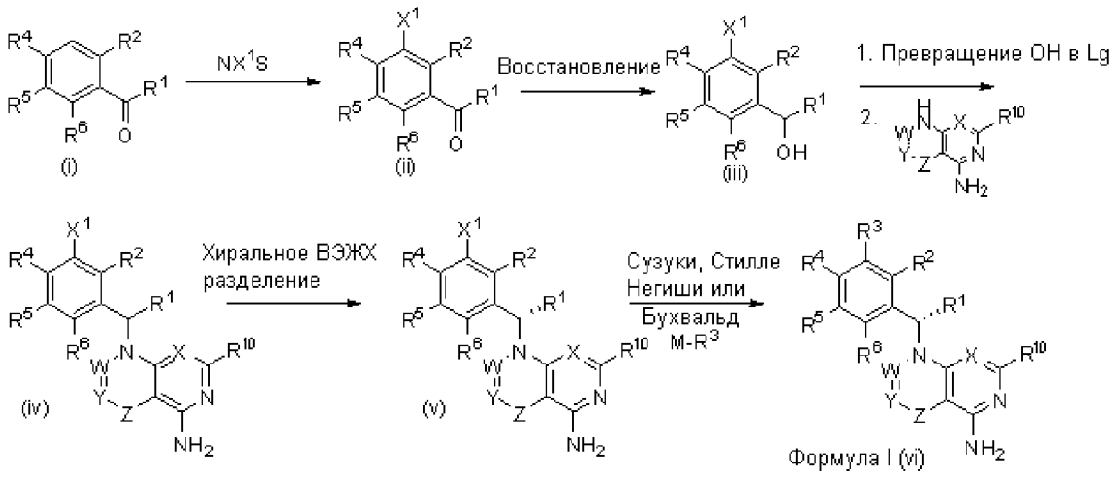
Схема I



Альтернативно, соединения Формулы I могут быть также образованы так, как показано на Схеме II. Кетоновое соединение (i) может быть галогенировано *N*-хлорсукцинамидом, *N*-бромсукцинамидом или *N*-йодсукцинамидом с образованием соединения (ii), где X^1=Cl, Br или I. Кетон (ii) может быть восстановлен соответствующим реагентом, таким как тетрагидроборат натрия, с образованием спирта (iii), который может быть преобразован в производное с уходящей группой (например, Lg представляет собой хлорид, по реакции с цианурхлоридом, или мезилат, - по реакции с метансульфоновым ангидридом), а затем взаимодействовать с гетероциклом с образованием гетероциклического производного (iv). Энантиомеры соединения (iv) могут быть разделены хиральной хроматографией с получением одного энантиомера

гетероциклического соединения (v). Наконец, галогруппа соединения (v) может быть связана в R^3-M, где M представляет собой бороновую кислоту, бороновый эфир или соответствующим образом замещенный металл (например, R^3-M представляет собой R^3-$B(OH)_2$, R^3-$Sn(Bu)_4$ или Zn-R^3), в стандартных условиях Сузуки или стандартных условиях Стилле (например, в присутствии катализатора палладия (0), такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий (0), и основания (например, бикарбонатного или карбонатного основания), или в стандартных условиях Негиши (например, в присутствии катализатора палладия (0), такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий (0), с образованием производного Формулы I (vi).

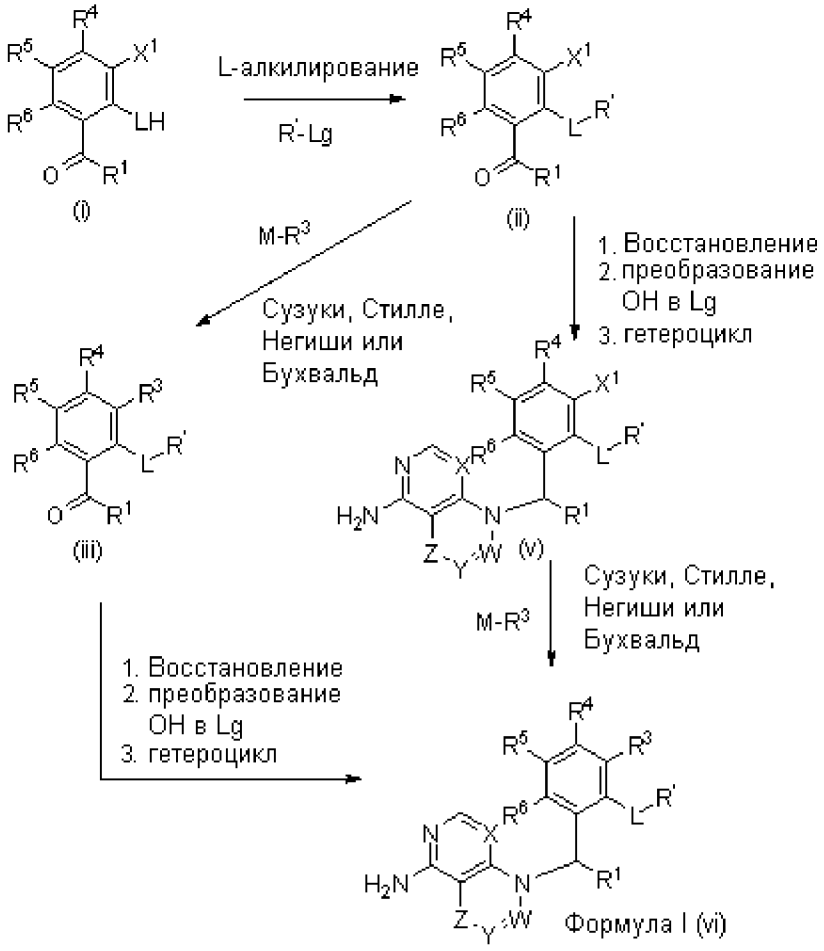
Схема II



Соединения Формулы I, где L представляет собой O, N или S, могут быть образованы так, как показано на Схеме III. Тиолы, фенолы или амины (i) могут быть алкилированы с использованием условий Митсунобу (например, R′OH, DEAD, Ph_3P) или стандартных условий алкилирования (R′-Lg, Lg=уходящая группа) с образованием тиоэфирных, эфирных или алкиламинных производных (ii), соответственно. Галогруппа соединения (ii) может быть связана в R^3-M, где M представляет собой бороновую кислоту, бороновый эфир или соответствующим образом замещенный металл (например, R^3-M представляет собой R^3-$B(OH)_2$, R^3-$Sn(Bu)_4$ или Zn-R^3), в стандартных условиях Сузуки или стандартных условиях Стилле (например, в присутствии катализатора палладия (0), такого как

тетракис(трифенилфосфин)палладий (0), и основания (например, бикарбонатного или карбонатного основания), или в стандартных условиях Негиши (например, в присутствии катализатора палладия (0), такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий (0), с образованием производного формулы (iii). Альтернативно, R^3-M может быть циклическим амином (где M представляет собой H и присоединен к азоту амина), со связыванием с соединением (ii), которое выполняют нагреванием в основании или в условиях Бухвальда (например, в присутствии катализатора палладия (0), такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) и основания (например, алкоксидного основания)), с образованием соединений формулы (iii). Кетон (iii) может быть преобразован с использованием таких же способов, как показаны на Схеме I и II, с образованием соединений Формулы I (iv). Альтернативно, гало-кетон (ii) может быть преобразован с использованием таких же способов, как показаны на Схеме I и II, с образованием промежуточного гало-соединения (v). Реакции связывания Сузуки, Стилле, Негиши или Бухвальда R^3-M с промежуточным гало-соединением (v) по таким же способам, как описаны на Схемах I и II, также могут давать соединения Формулы I (vi).

Схема III



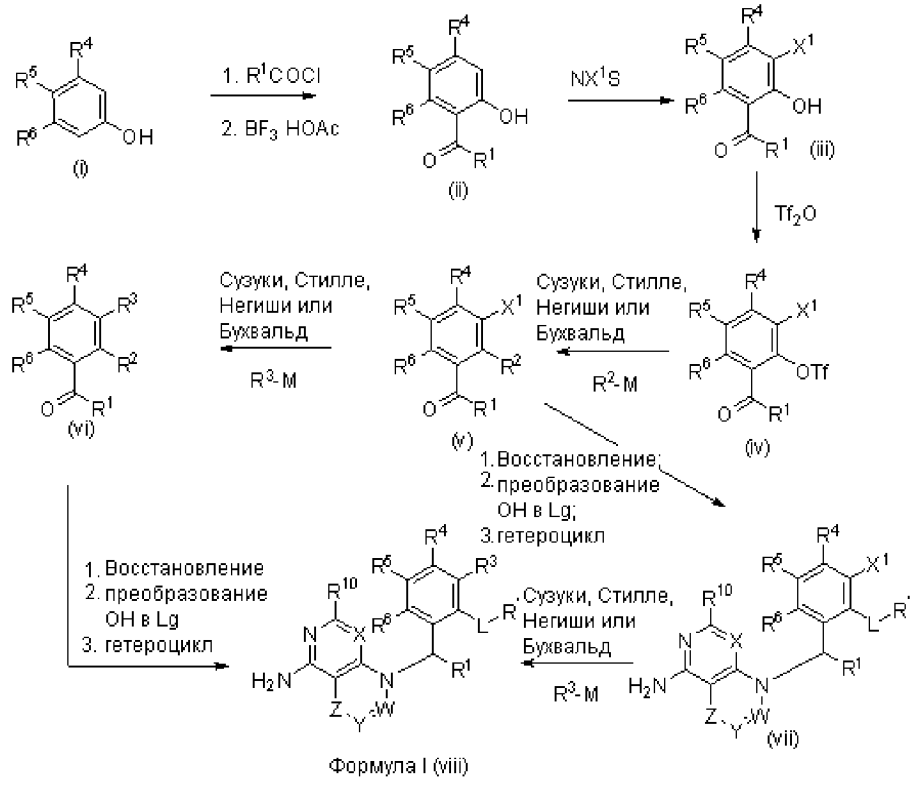
Соединения Формулы I могут быть образованы так, как показано на Схеме IV. Соединение (i) может быть ацилировано соответствующим ацилирующим реагентом (например, R^1-COCl) с образованием сложного эфира, который может быть перегруппирован в кислотных условиях Льюиса, например, комплекс BF_3/HOAc), с образованием кетона (ii). Галогенирование кетона (ii) с помощью NX^1S (например, NX^1S=*N*-хлорсукцинамид, *N*-бромсукцинамид или *N*-йодсукцинамид) может давать соединение (iii), где X^1=Cl, Br или I. Этот фенол может быть преобразован в трифлат (iv) в стандартных условиях (например, Tf_2O). Трифлатная группа соединения (iv) может быть связана в R^3-M, где M представляет собой бороновую кислоту, бороновый эфир или соответствующим образом замещенный металл (например, R^3-M представляет собой R^3-$B(OH)_2$, R^3-$Sn(Bu)_4$ или Zn-R^3), в стандартных условиях Сузуки или

стандартных условиях Стилле (например, в присутствии катализатора палладия (0), такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий (0), и основания (например, бикарбонатного или карбонатного основания), или в стандартных условиях Негиши (например, в присутствии катализатора палладия (0), такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий (0), с образованием производного формулы (v). Альтернативно, R^2-M может быть циклическим амином (где M представляет собой H и присоединен к азоту амина), со связыванием с соединением (iv), которое выполняют нагреванием в основании или в условиях Бухвальда (например, в присутствии катализатора палладия (0), такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий (0), и основания (например, алкоксидного основания)), с образованием кетона (v). Галогруппа соединения (v) может быть связана в R^3-M, где M представляет собой бороновую кислоту, бороновый эфир или соответствующим образом замещенный металл (например, R^3-M представляет собой R^3-$B(OH)_2$, R^3-$Sn(Bu)_4$ или Zn-R^3), в стандартных условиях Сузуки или стандартных условиях Стилле (например, в присутствии катализатора палладия (0), такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий (0), и основания (например, бикарбонатного или карбонатного основания)), с образованием производного формулы (vi). Альтернативно, R^3-M может быть циклическим амином (где M представляет собой H и присоединен к азоту амина), со связыванием с соединением (iv), которое выполняют нагреванием в основании или в условиях Бухвальда (например, в присутствии катализатора палладия (0), такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) и основания (например, алкоксидного основания)), с образованием кетона (vi). Кетон (vi) может быть преобразован с использованием таких же способов, как показаны на Схеме I и II, с образованием соединений Формулы I (viii).

Альтернативно, гало-кетон (v) может быть преобразован с использованием таких же способов, как показаны на Схеме I и II, с образованием промежуточного гало-соединения (vii). Реакции связывания Сузуки, Стилле, Негиши или Бухвальда M-R^3 с

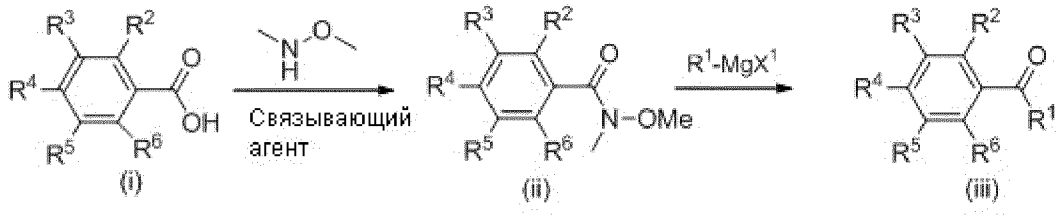
соединением (vii) по таким же способам, как описаны на Схемах I и II, также могут давать соединения Формулы I (viii).

Схема IV



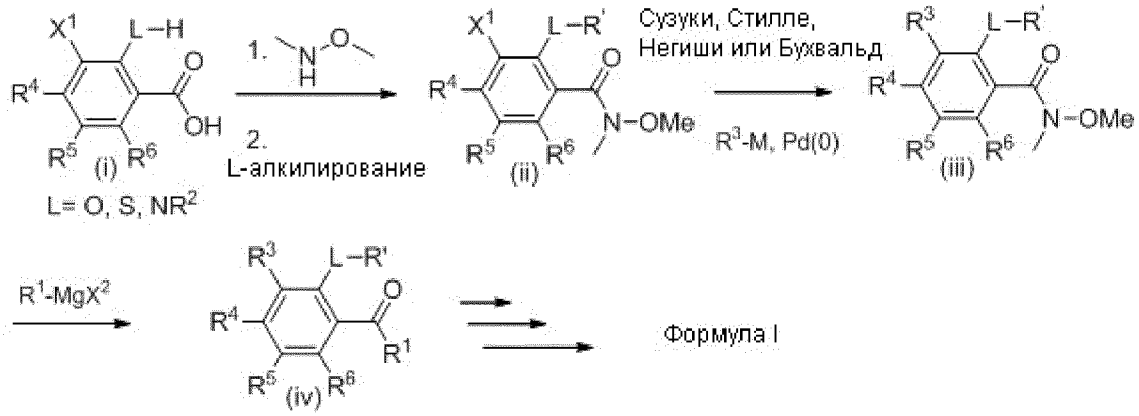
Кетоны, которые могут быть использованы в способах на Схеме I, II и III, могут быть образованы так, как показано ниже на Схеме V. Карбоновая кислота (i) может быть активирована связывающим агентом (например, HBTU, HATU или EDC), а затем взаимодействовать с *N,O*-диметилгидроксиламином с образованием *N*-метокси-*N*-метилкарбоксамидного производного (ii). Амид (ii) затем может взаимодействовать с реагентом Гриньяра формулы R^1-MgX^1 (X^1=галоген) с образованием кетона (iii). Кетон (iii) может быть преобразован с использованием таких же способов, как показаны на Схеме I, II и III, с образованием соединений Формулы I.

Схема V



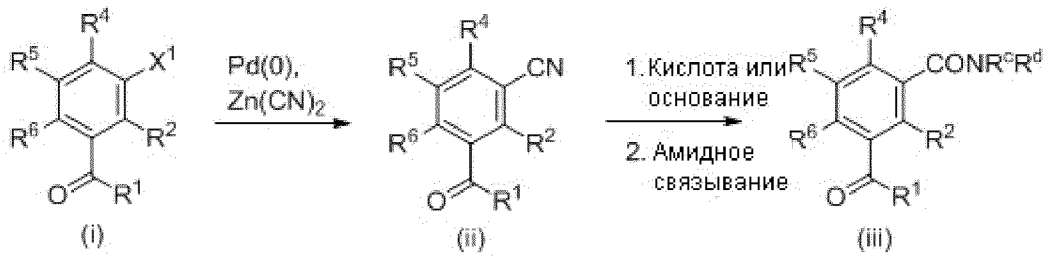
Кетоны, которые могут быть использованы в способах на Схеме I, II и III, также могут быть образованы так, как показано ниже на Схеме VI. Карбоновая кислота (i) может быть активирована связывающим агентом (например, HBTU или HATU), а затем взаимодействовать с *N,O*-диметилгидроксиламином с образованием *N*-метокси-*N*-метилкарбоксамида. Тиолы, фенолы или амины могут быть алкилированы с использованием условий Митсунобу (например, R′OH, DEAD, Ph_3P) или стандартных условий алкилирования (R′-Lg, Lg=уходящая группа) с образованием тиоэфирных, эфирных или алкиламинных производных (ii), соответственно. Галогруппа соединения (ii) (X^1 представляет собой галоген) может быть связана в R^3-M, где M представляет собой бороновую кислоту, бороновый эфир или соответствующим образом замещенный металл (например, R^3-M представляет собой R^3-$B(OH)_2$, R^3-$Sn(Bu)_4$ или Zn-R^3), в стандартных условиях Сузуки или стандартных условиях Стилле (например, в присутствии катализатора палладия (0), такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий (0), и основания (например, бикарбонатного или карбонатного основания), или в стандартных условиях Негиши (например, в присутствии катализатора палладия (0), такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий (0), с образованием производного формулы (iii). Альтернативно, R^3-M может быть циклическим амином (где M представляет собой H и присоединен к азоту амина), со связыванием с соединением (ii), которое выполняют нагреванием в основании или в условиях Бухвальда (например, в присутствии катализатора палладия (0), такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) и основания (например, алкоксидного основания)), с образованием амидов (iii). Реакция соединения (iii) с реагентом Гриньяра формулы R^1-MgX^2 (X^2=галоген) может давать кетон (iv). Кетон (iv) может быть преобразован с использованием таких же способов, как показаны на Схеме I, II и III, с образованием соединений Формулы I.

Схема VI



Соединения, которые могут быть использованы в способах на Схемах I-III, также могут быть образованы так, как показано на Схеме VII. Гало-кетон (i) (X^1 представляет собой галоген) может быть преобразован в циано-кетона (ii), с использованием стандартных условий цианирования (например, Pd(0) и $Zn(CN)_2$). Гидролиз цианогруппы соединения (ii) в кислотных или основных условиях может давать карбоновую кислоту, которая может быть связана с аминами с использованием связывающего агента (например, HATU, HBTU, EDC) и соответствующих аминов (HNR^cR^d), с образованием амида (iii). В некоторых вариантах реализации, R^c и R^d, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут необязательно циклизоваться с образованием 4-7-членной гетероциклоалкильной группы (обеспечивая, таким образом, соединения, в которых R^3 представляет собой $C(O)R^b$, где R^b представляет собой 4-7-членный гетероциклоалкил). Кетон амида (iii) может быть преобразован с использованием таких же способов, как показаны на Схеме I, II и III, с образованием соединений Формулы I.

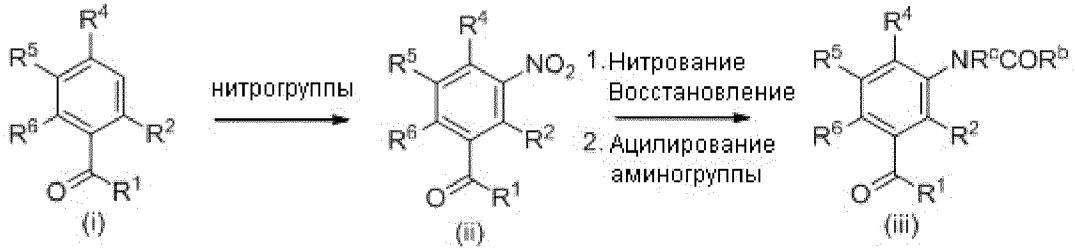
Схема VII



Дополнительные соединения, которые могут быть использованы в способах на Схемах I-III, могут быть образованы так, как

показано на Схеме VIII. Кетон (i) может быть преобразован в нитро-кетон (ii) с использованием стандартных условий нитрования (например, HNO_3). Восстановление нитрогруппы соединения (ii) в стандартных условиях (например, Fe, Zn, H_2 над Pd/C) может давать аминосоединение, которое может быть ацилировано соответствующими ацилирующими агентами (например, RC=OCl, ROC=OCl, SO_2Cl, RRNC=O) с образованием кетона (iii). Кетон (iii) может быть преобразован с использованием таких же способов, как показаны на Схеме I, II и III, с образованием соединений Формулы I. В некоторых вариантах реализации, R^c и R^d, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут необязательно циклизоваться с образованием 4-7-членной гетероциклоалкильной группы (обеспечивая, таким образом, соединения, в которых R^3 представляет собой $C(O)R^b$, где R^b представляет собой 4-7-членный гетероциклоалкил).

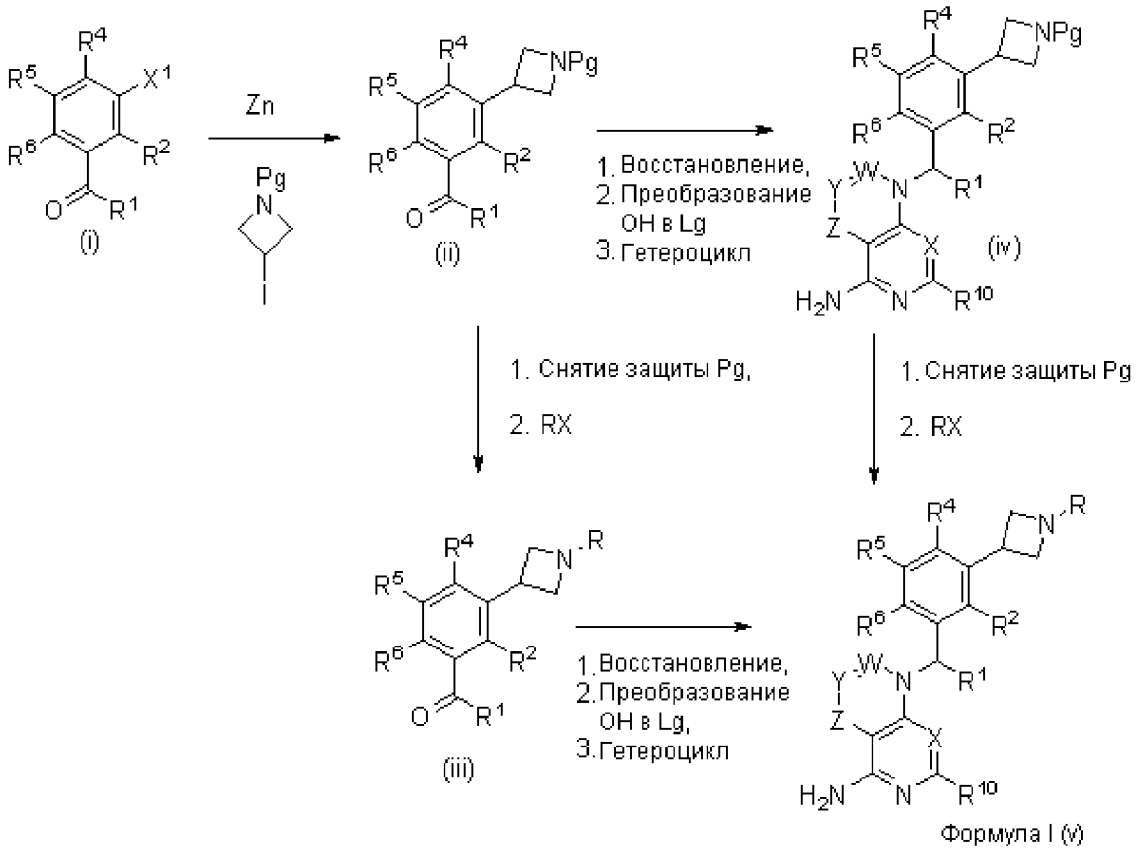
Схема VIII



Кетоны, которые могут быть использованы в способах на Схеме I, II и III, также могут быть образованы так, как показано ниже на Схеме IX. Гало-группа (например, X^1=I) соединения (i) может быть связана с цинковым реагентом R^3-Zn (например, таким как *трет*-бутил 3-йодазетидин-1-карбоксилат с Zn пылью) в стандартных условиях Ногеля/Негиши (например, в присутствии катализатора палладия (0), такого как три-(2-фурил)фосфин и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0), и 1,2-дибромэтана и триметилхлорсилана) с образованием производного формулы (ii). С азетидина (ii) может быть снята защита (например, Pg=Boc, с использованием ТФК), а затем он может взаимодействовать в условиях алкилирования, ацилирования или восстановительного аминирования (например, такой как RX как R-Br, RCOCl, $R-SO_2Cl$, RN=C=O или RCHO) с образованием кетоновых производных (iii),

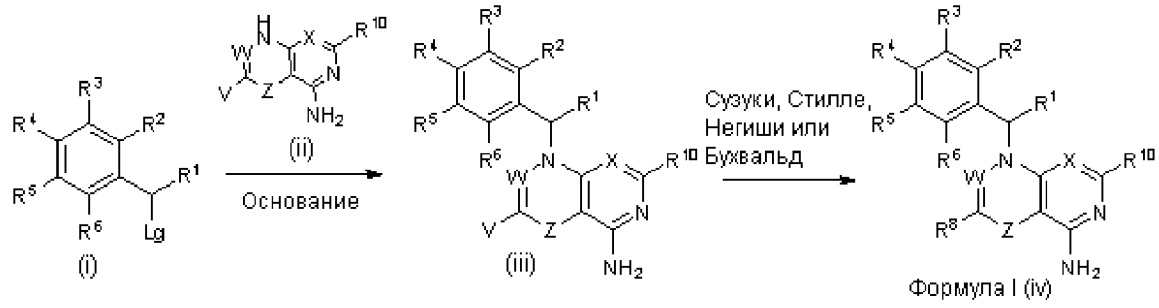
которые могут быть преобразованы в соединения Формулы I (v) такими же способами, как показаны на Схемах I, II и III). Альтернативно, кетон (ii) может быть восстановлен соответствующими реагентами ($NaBH_4$ или хиральным CBS катализатором Кори с получением по существу одного изомера спирта), полученный спирт может быть преобразован в уходящую группу (например, Lg представляет собой хлорид, по реакции с цианурхлоридом, или мезилат, - по реакции с метансульфоновым ангидридом), а затем указанный хлорид или мезилат взаимодействует с соответствующим гетероциклом (например, по таким же способам, как показаны на Схемах I, II и III) с образованием производных формулы (iv). Защитная группа амина может быть снята в стандартных условиях, а затем он может взаимодействовать в условиях алкилирования, ацилирования или восстановительного аминирования (например, такой RX как R-Br, RCOCl, $R-SO_2Cl$, RN=C=O или RCHO и восстановительный агент) с образованием соединений Формулы I (v).

Схема IX



Соединения Формулы I также могут быть образованы так, как показано на Схеме X. Соединение (i) может взаимодействовать с гало-замещенным гетероциклом (ii) (например, 3-йод-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амином или 4-амино-6-йодпиридо[2,3-*d*]пиримидин-5(8*H*)-оном) в основных условиях (например, NaH или $CsCO_3$, или K_2CO_3) с образованием соединения (iii), где V=Cl, Br или I. Галогруппа соединения (iii) может быть связана в R^3-M, где M представляет собой бороновую кислоту, бороновый эфир или соответствующим образом замещенный металл (например, R^8-M представляет собой R^8-$B(OH)_2$, R^8-$Sn(Bu)_4$ или Zn-R^8), в стандартных условиях Сузуки или стандартных условиях Стилле (например, в присутствии катализатора палладия (0), такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий (0), и основания (например, бикарбонатного или карбонатного основания), или в стандартных условиях Негиши (например, в присутствии катализатора палладия (0), такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий (0), с образованием производного формулы (iii). Альтернативно, R^8-M может быть циклическим амином (где M представляет собой H и присоединен к азоту амина), со связыванием с соединением (iii), которое выполняют нагреванием в основании или в условиях Бухвальда (например, в присутствии катализатора палладия (0), такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) и основания (например, алкоксидного основания)), с образованием соединений Формулы I (iv).

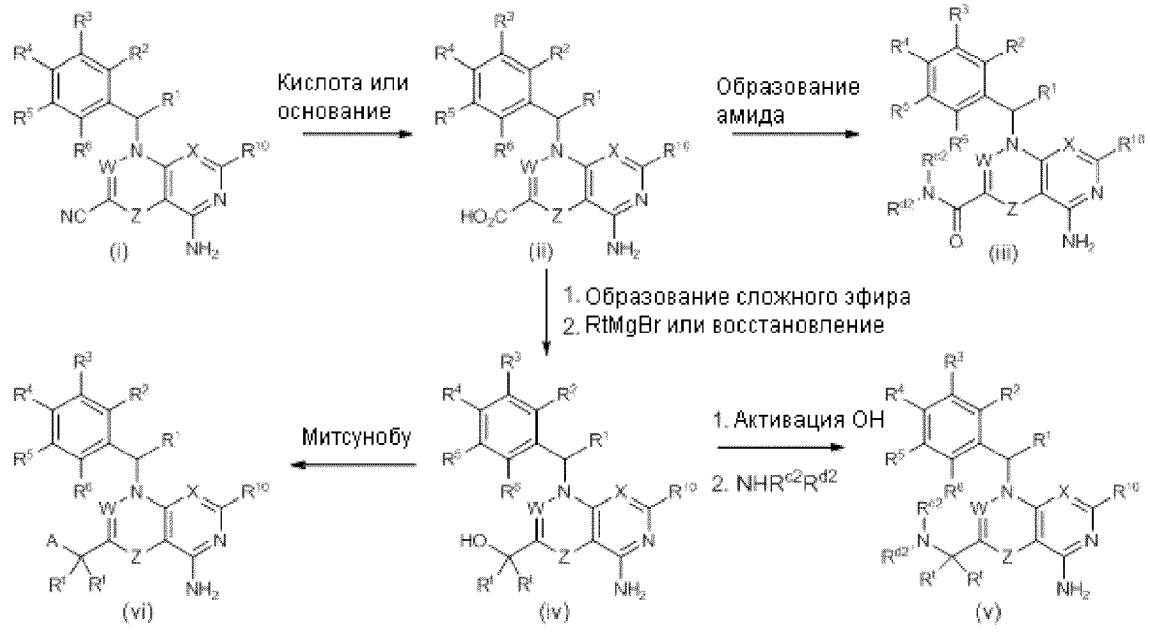
Схема X



Соединения Формулы I также могут быть образованы так, как показано на Схеме XI. Циано-производное (i) может быть гидролизовано до кислоты (например, в присутствии кислоты или основания) с образованием соответствующей кислоты (ii).

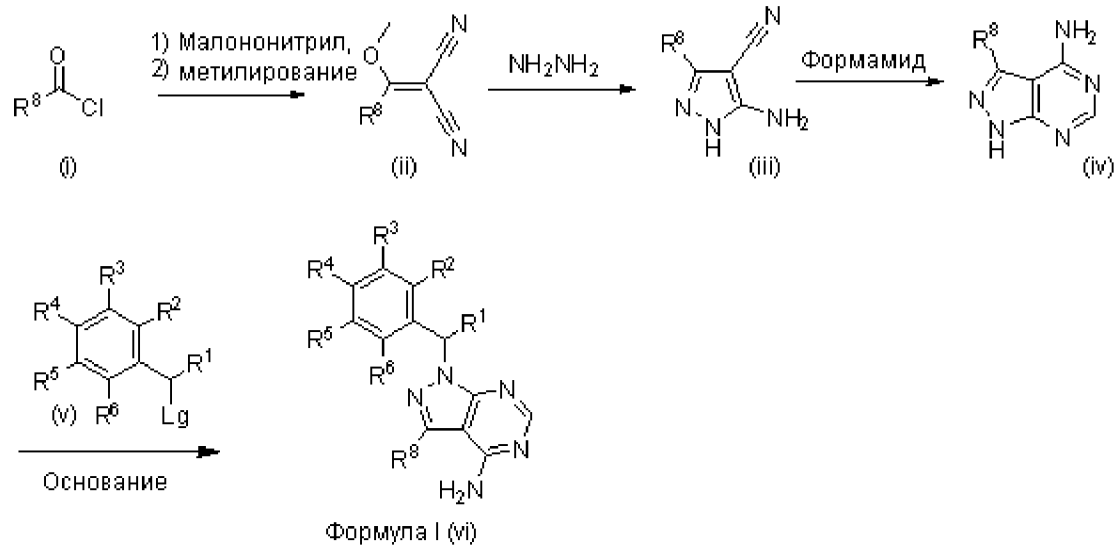
Карбоновая кислота (ii) может быть связана с амином (например, $HNR^{c2}R^{d2}$ представляет собой диметиламин) (iii), с использованием соответствующих связывающих агентов (например, HATU, HBTU, EDC) в присутствии основания, такого как ТЭА или ДИЭА, с образованием амида (iii). Карбоновая кислота (ii) также может быть восстановлена до спирта (iv), где R^t=H, соответствующим восстановительным агентом (например, LAH или $NaBH_4$), или преобразована в сложный эфир и взаимодействует с реагентом Гриньяра (например, R^tMgBr) или алкиллитием (например, R^tLi), с образованием вторичных или третичных спиртов (iv). Спирт (iv) может быть активирован посредством преобразования в уходящую группу, такую как галогенид, по реакции с соответствующими реагентами, такими как цианурхлорид, а затем может взаимодействовать с соответствующим амином (например, $HNR^{c2}R^{d2}$) с образованием соединений Формулы I (v). Альтернативно, спирт (iv) может взаимодействовать в условиях Митсунобу (например, в присутствии DEAD, трифенилфосфина и соединения A (например, фенола или гетероарила с NH, например, имидазола) с образованием соединений Формулы I (vi). Специалистам в данной области легко понятны другие модификации, исходя из соединений, изображенных на Схеме XI (например, эстерификация спиртов и т.д.).

Схема XI



Соединение Формулы I может быть синтезировано из соединения хлорангидрида кислоты (i), представленного на Схеме XII. Конденсация хлорангидрида кислоты (i) с малононитрилом в присутствии основания, такого как гидрид натрия, может давать дицианоенольное промежуточное соединение, которое может быть *O*-метилировано соответствующим реагентом, таким как диметилсульфат, в присутствии соответствующего основания, такого как бикарбонат натрия, с образованием енольного эфира (ii). Реакция енольного эфира (ii) с дигидрохлоридом гидразина в присутствии соответствующего основания, такого как триэтиламин, может давать пиразольное соединение (iii). Пиразольное соединение (iii) затем может взаимодействовать с формамидом с образованием пиразолопиримидина (iv). Наконец, соединение (iv) может взаимодействовать с соответствующим соединением, имеющим уходящую группу (v), в основных условиях, с образованием соединения Формулы I (vi).

Схема XII

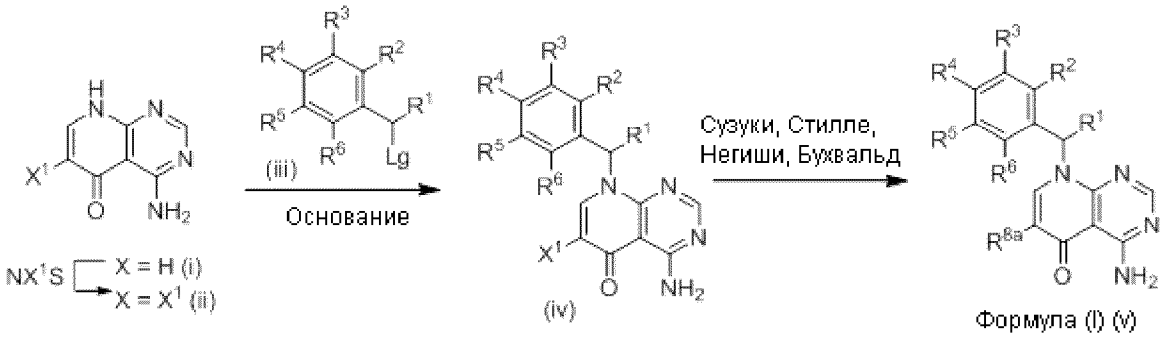


Соединения Формулы I могут быть синтезированы из имеющегося в продаже 4-аминопиридо[2,3-*d*]пиримидин-5(8*H*)-она (i). Галогенирование соединения (i) соответствующими реагентами, такими как *N*-галосукцинамид (NX^1S, где X^1=Cl, Br или I), может давать соответствующее галосоединение (ii). Реакция галопроизводного (ii) с соединением (iii), имеющим уходящую группу, в присутствии соответствующего основания (например,

диизопропилэтиламина) может давать соединение (iv). Галосоединение (iv) может быть связано в R^{8a}-M, где M представляет собой бороновую кислоту, бороновый эфир или соответствующим образом замещенный металл (например, R^{8a}-M представляет собой R^{8a}-$B(OH)_2$, R^{8a}-$Sn(Bu)_4$ или Zn-R^{8a}), в стандартных условиях Сузуки или стандартных условиях Стилле (например, в присутствии катализатора палладия (0), такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий (0), и основания (например, бикарбонатного или карбонатного основания), или в стандартных условиях Негиши (например, в присутствии катализатора палладия (0), такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий (0), с образованием производного формулы (iii). Альтернативно, R^{8a}-M может быть циклическим амином (где M представляет собой H и присоединен к азоту амина), со связыванием с соединением (iii), которое выполняют нагреванием в основании или в условиях Бухвальда (например, в присутствии катализатора палладия (0), такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) и основания (например, алкоксидного основания)), с образованием соединений Формулы I (v).

Схема XIII

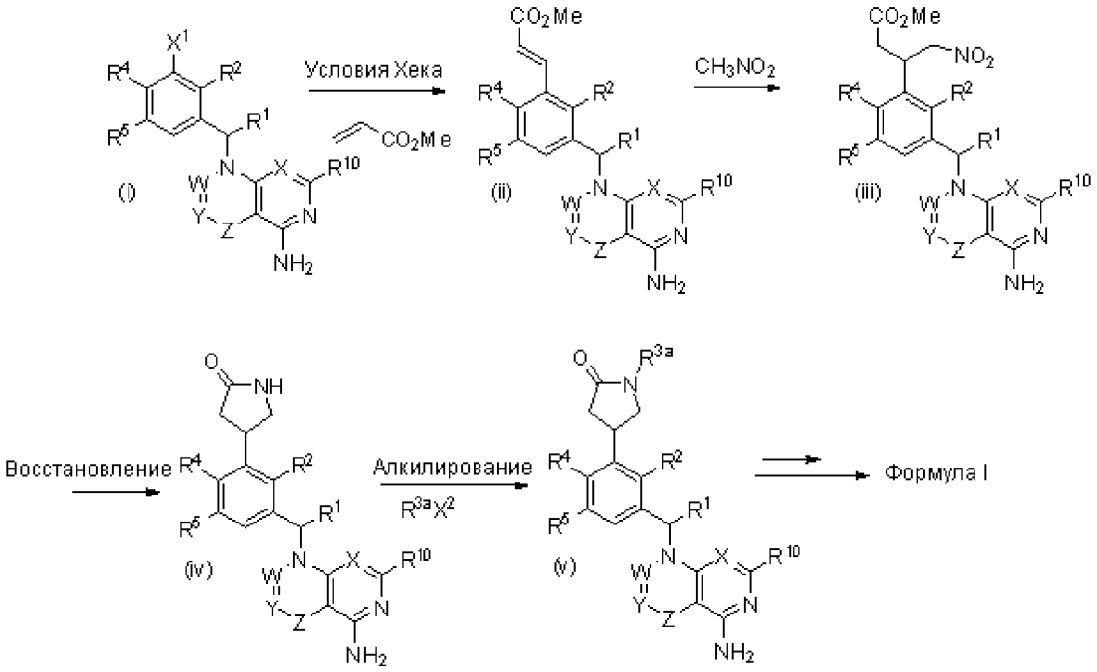
Схема XIII



Соединения Формулы I также могут быть образованы так, как показано на Схеме XIV. Галогруппа, X^1, соединения (i) может быть связана с алкеном (например, акрилатом или акриламидом) в стандартных условиях Хека (например, в присутствии катализатора палладия (II), такого как ацетат палладия) с образованием алкена формулы (ii). Реакция алкена (ii) с нитрометаном в присутствии

DBU может давать нитропроизводное (iii), которое может быть восстановлено в стандартных условиях (например, $NiCl_2/NaBH_4$) с образованием свободного амина, который циклизуется с образованием лактама (iv). Лактам может быть алкилирован в стандартных условиях (например, R^{3a}-X^2, где X^2=галоген, в присутствии основания, такого как ТЭА или NaH), с образованием *N*-алкил-лактама (v). Соединения формулы (v) и пирролидины, полученные восстановлением лактама (v) соответствующими восстановительными агентами, такими как $LiAlH_4$, могут быть преобразованы в соединения Формулы I с использованием условий, описанных на Схемах I, II и III.

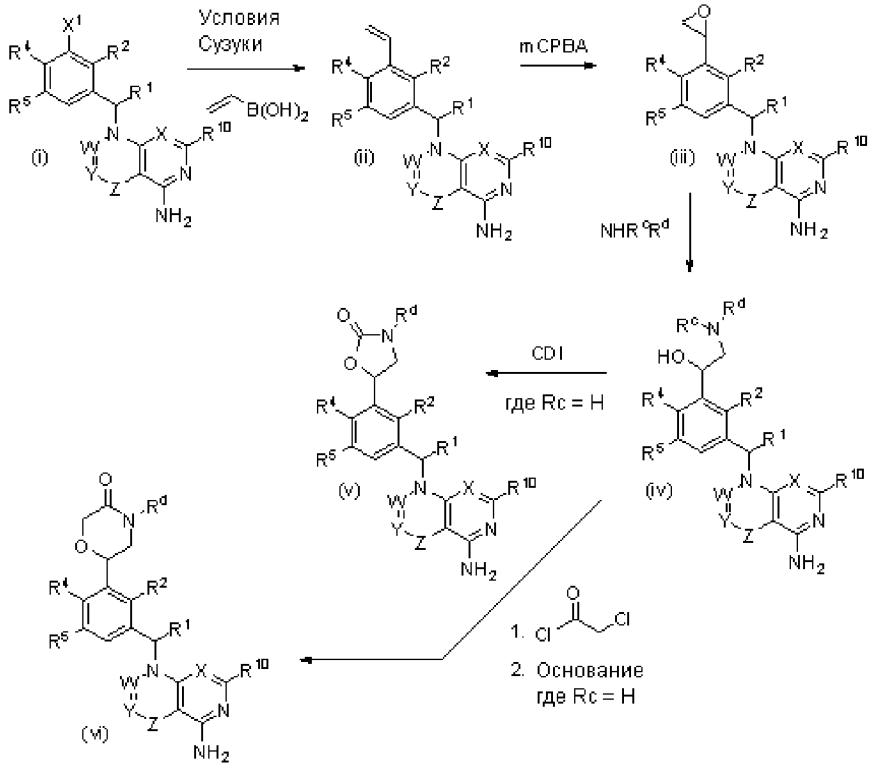
Схема XIV



Соединения Формулы I также могут быть образованы так, как показано на Схеме XV. Галогруппа X^1 соединения (i) может быть связана в R^3-M, где M представляет собой соответствующим образом замещенный металл (например, R^3-M представляет собой $R^3B(OH)_2$; соответствующие не ограничивающие исходные материалы для получения R^3-M показаны на Схеме XII), в стандартных условиях Сузуки (например, в присутствии катализатора палладия (0), такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий (0)) с образованием алкена формулы (ii). Эпоксидирование алкена (ii) с помощью *m*CPBA

может давать эпоксид (iii), который может взаимодействовать со вторичным или первичным амином (амин=NHR^cR^d; R^c=H для первичного амина) с образованием аминосоединений формулы (iv). Вторичные или третичные аминные производные (iv) могут затем взаимодействовать с карбонилдиамидазолом или фосгеном с образованием оксазолидинона (v), или ацетил-галогенидом (например, хлор-ацетилхлоридом в присутствии основания, такого как ТЭА), с образованием *N*-ацильного производного, которое может быть преобразовано в производное морфолинона (vi) при обработке основанием (например, NaH). С соединений формулы (iv, v и vi) может быть снята защита с помощью стандартных условий (например, соединения, защищенные группами THP, могут быть обработаны кислотой, такой как ТФК или HCl), с образованием соединений Формулы I.

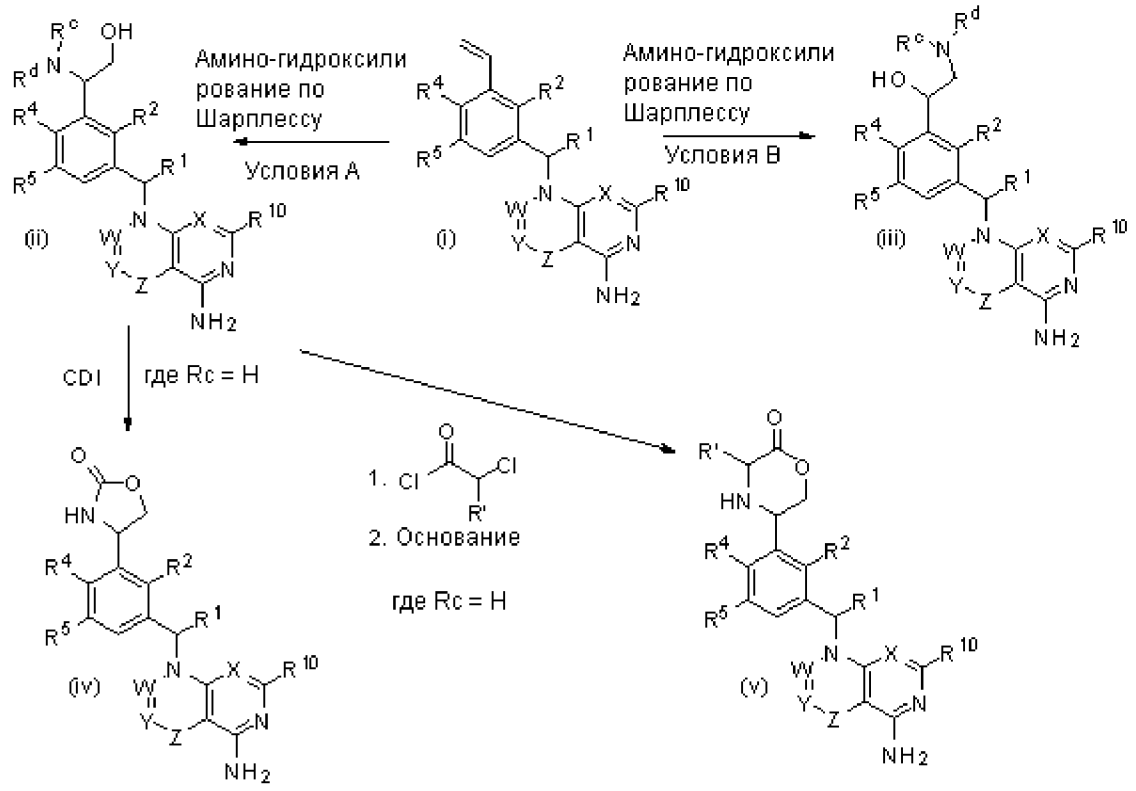
Схема XV



Соединения Формулы I также могут быть образованы так, как показано на Схеме XVI. Амино-гидроксилирование по Шарплессу алкена формулы (i) в соответствующих условиях (A или B, как описано в *JACS*, 2001, 123(9), 1862-1871 и *J. Org. Chem*, 2011, 76, 358-372) может давать любой амино-гидрокси изомер (ii) или

(iii). Соединения (ii) и (iii) могут взаимодействовать с карбонилдиамидазолом или фосгеном с образованием оксазолидинона (iv), или ацетил-галогенидом (например, хлор-ацетилхлоридом в присутствии основания, такого как ТЭА), с образованием *N*-ацильного производного, которое может быть преобразовано в производное морфолинона (v) при обработке основанием (например, NaH). Альтернативный амино-гидрокси изомер (iii) может быть преобразован в оксазолидиноновые и морфолиноновые производные, как показано на Схеме XV.

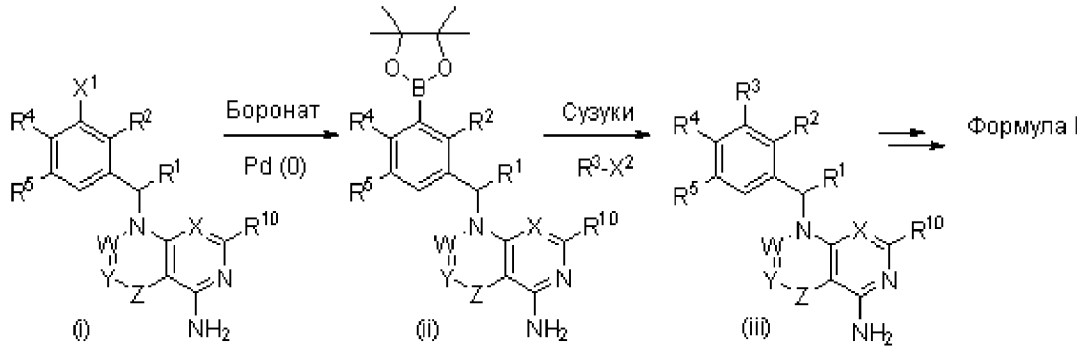
Схема XVI



Соединения Формулы I могут быть синтезированы так, как показано на Схеме XVII. Галогруппа (например, X^1=Cl, Br, I) соединения (i) может быть преобразована в боронатный эфир (ii) в стандартных условиях (например, впрыскивание боронатного эфира в присутствии катализатора палладия (0), такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий (0)). Боронат (ii) может взаимодействовать с арилгалогенидом или гетероарилгалогенидом (например, R^3-X^2) в условиях Сузуки (например, в присутствии катализатора палладия (0), такого как тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) и основания, такого как

Na_2CO_3) с образованием формулы (iii). Формула (iii) может быть преобразована в Формулу I с использованием условий реакции, описанных на Схемах I, II или III.

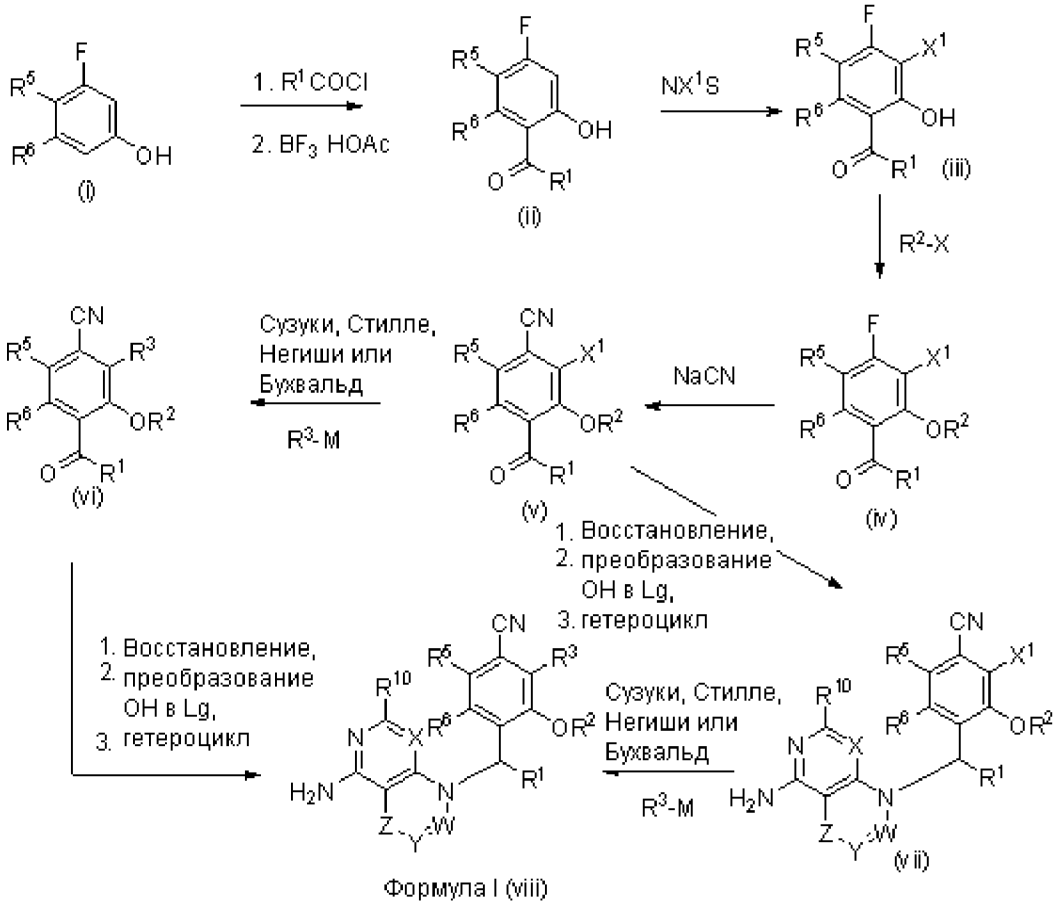
Схема XVII



Соединения Формулы I, где R^4=F или CN, могут быть образованы так, как показано на Схеме XVIII. Соединение (i) может быть ацилировано соответствующим ацилирующим реагентом (например, R^1-COCl) с образованием сложного эфира, который может быть перегруппирован в кислотных условиях Льюиса (например, комплекс BF_3/HOAc), с образованием кетона (ii). Кетон (ii) может быть галогенирован *N*-хлорсукцинамидом, *N*-бромсукцинамидом или *N*-йодсукцинамидом с образованием фенола (iii), где X^1=Cl, Br или I. Соединение (iii) может быть алкилировано (например, R^2-X и основанием, таким как NaH или Na_2CO_3; или в условиях Митсунобу) с образованием эфира (iv). Фтор-группа соединения (iv) может быть заменена (например, с помощью NaCN или KCN) с образованием циано-производного (v). Галогруппа соединения (v) может быть связана в R^3-M, где M представляет собой бороновую кислоту, бороновый эфир или соответствующим образом замещенный металл (например, R^3-M представляет собой R^3-$B(OH)_2$, R^3-$Sn(Bu)_4$ или Zn-R^3), в стандартных условиях Сузуки или стандартных условиях Стилле (например, в присутствии катализатора палладия (0), такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий (0), и основания (например, бикарбонатного или карбонатного основания), или в стандартных условиях Негиши (например, в присутствии катализатора палладия (0), такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий (0)), с образованием производного формулы (vi). Альтернативно, R^3-M может быть

циклическим амином (где M представляет собой H и присоединен к азоту амина) и связан с соединением (v) нагреванием в основании или в условиях Бухвальда (например, в присутствии катализатора палладия (0), такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) и основания (например, алкоксидного основания)), с образованием кетона (vi). Восстановление кетона (vi) соответствующим реагентом, таким как тетрагидроборат натрия или CBS реагент Кори, может давать спирт, который может быть преобразован в производное, имеющее уходящую группу (например, Lg представляет собой хлорид, по реакции с цианурхлоридом, или мезилат, - по реакции с метансульфоновым ангидридом), а затем взаимодействовать с соответствующим гетероциклом (например, 3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амином или 4-аминопиридо[2,3-*d*]пиримидин-5(8*H*)-оном) в основных условиях (например, NaH или $CsCO_3$, или K_2CO_3) с образованием соединения Формулы I (viii). Альтернативно, последние две стадии могут быть переставлены, так что кетон (v) может быть сначала восстановлен с образованием спирта, который преобразуют в уходящую группу и заменяют гетероциклом, а затем выполняют связывание Сузуки, Стилле, Негиши или Бухвальда, с получением соединений Формулы I (viii). Фтор-производные (iv) также могут быть преобразованы в соединения Формулы I путем исключения стадии цианирования на Схеме XVIII.

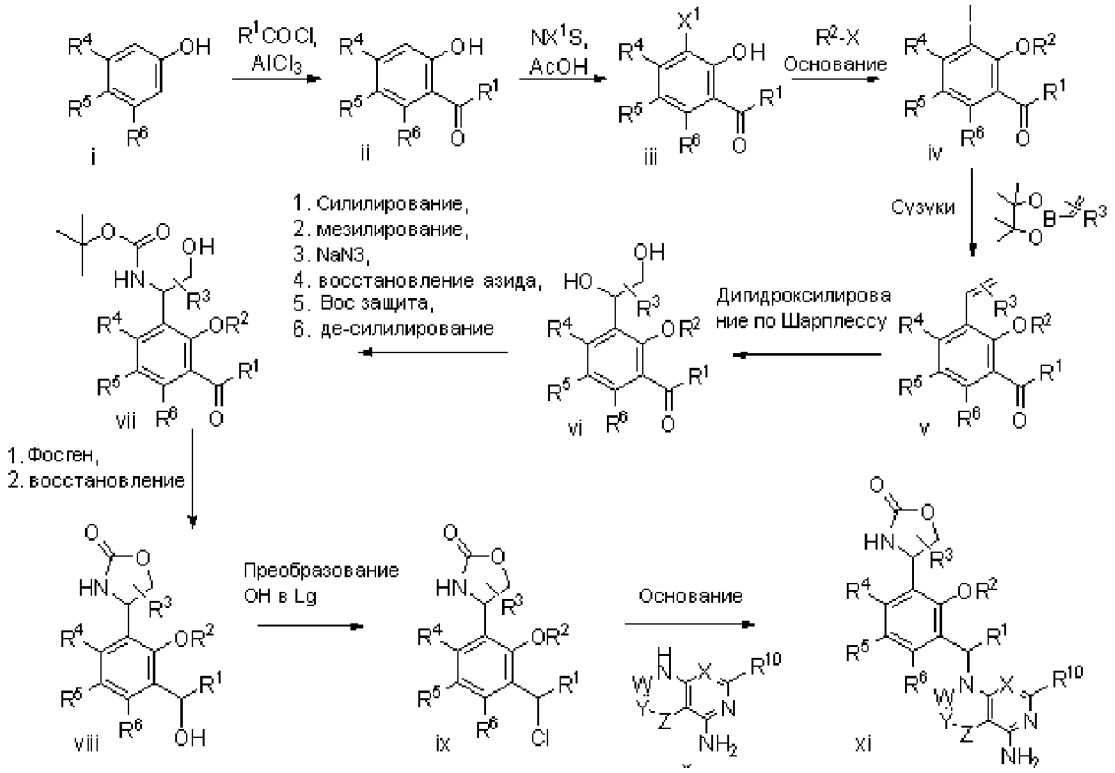
Схема XVIII



Соединения Формулы I также могут быть образованы так, как показано на Схеме XIX. Соединение (i) может быть ацилировано соответствующим ацилирующим реагентом (например, R^1-COCl) с образованием сложного эфира, который может быть перегруппирован в кислотных условиях Льюиса (например, $AlCl_3$ или комплекс BF_3/HOAc), с образованием кетона (ii). Галогенирование кетона (ii) с помощью NX^1S (например, NX^1S=*N*-хлорсукцинамид, *N*-бромсукцинамид или *N*-йодсукцинамид) может давать соединение (iii), где X^1=Cl, Br или I. Этот фенол может быть преобразован в эфир (iv) в стандартных условиях (например, неорганическое основание, такое как K_2CO_3, и алкилгалогенид, такой как Et-I). Галогруппа соединения (iv) может быть связана в R^3-M, где M представляет собой бороновую кислоту, бороновый эфир или соответствующим образом замещенный металл (например, R^3-M представляет собой R^3-$B(OH)_2$, R^3-$Sn(Bu)_4$ или Zn-R^3, и R^3 представляет собой замещенный или незамещенный олефин, такой как

винил) в стандартных условиях Сузуки или стандартных условиях Стилле (например, в присутствии катализатора палладия (0), такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий (0), и основания (например, бикарбонатного или карбонатного основания), с образованием производного формулы (v). Затем алкен может быть дигидроксилирован с использованием условий Шарплесса с образованием диола (vi). Увеличение содержания одного энантиомера этого вторичного спирта может быть достигнуто с помощью стандартных способов асимметричного дигидроксилирования по Шарплессу. Вторичный спирт может быть преобразован в N-Boc защищенный амин посредством 6-стадийного процесса (например, силиловая защита (например, TBS-Cl и ДИЭА) первичного спирта, мезилирование вторичного спирта, замещение мезилата с помощью NaN_3, восстановление азида с помощью Ph_3P, Boc защита полученного первичного амина, а затем снятие силиловой защитной группу с первичного спирта с помощью TBAF) с образованием амино-спирта (vii). Амино-спирт (vii) может быть преобразован в оксазолидинон обработкой фосгеном с последующим восстановлением кетона соответствующим реагентом, таким как тетрагидроборат натрия или боргидрид натрия, с образованием спирта (viii), который может быть преобразован в производное с уходящей группой (ix) (например, Lg представляет собой хлорид, по реакции с цианурхлоридом, или мезилат, - по реакции с метансульфоновым ангидридом). Наконец, соединение (ix) может взаимодействовать с соответствующим гетероциклом (x) (например, 3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амином или 4-аминопиридо[2,3-*d*]пиримидин-5(8*H*)-оном) в основных условиях (например, NaH или Cs_2CO_3, или K_2CO_3) с образованием соединения Формулы I (xi).

Схема XIX



Способы

Соединения настоящего изобретения могут модулировать активность одной или более различных киназ, включая, например, фосфоинозитид-3-киназы (PI3K). Термин «модулировать» относится к способности увеличивать или уменьшать активность одного или более членов семейства PI3K. Соответственно, соединения настоящего изобретения могут быть использованы в способах модулирования PI3K за счет взаимодействия PI3K с одним или более соединениями или композициями, описанными в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, соединения настоящего изобретения могут действовать как ингибиторы одной или более PI3K. В других вариантах реализации, соединения настоящего изобретения могут быть использованы для модулирования активности PI3K у индивидуума, нуждающегося в модулировании рецептора, путем введения модулирующего количества соединения настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации, модулирование представляет собой ингибирование.

Исходя из того, что рост и выживание раковых клеток зависит от многих сигнальных путей, настоящее изобретение применимо для лечения болезненных состояний, характеризующихся киназными мутантами, устойчивыми к лекарствам. Кроме того, в комбинациях могут быть использованы различные ингибиторы киназ, демонстрирующие различные преимущества в киназах, активность которых они модулируют. Этот подход может улучшить высокую эффективность лечения болезненных состояний, воздействуя на многие сигнальные пути, снизить вероятность появления в клетке устойчивости к лекарствам и уменьшить токчисность лекарств для лечения заболевания.

Киназы, с которыми связываются/которые модулируют (например, ингибируют) соединения настоящего изобретения, включают любые члены семейства PI3K. В некоторых вариантах реализации, PI3K представляет собой PI3Kα, PI3Kβ, PI3Kγ или PI3Kδ. В некоторых вариантах реализации, PI3K представлят собой PI3Kγ или PI3Kδ. В некоторых вариантах реализации, PI3K представляет собой PI3Kγ. В некоторых вариантах реализации, PI3K представляет собой PI3Kδ. В некоторых вариантах реализации, PI3K содержит мутацию. Мутация может быть заменой одной аминокислоты на другую или удаление одной или более аминокислот. В таких вариантах реализации, мутация может находиться в киназном домене PI3K.

В некоторых вариантах реализации, для ингибирования активности одной киназы (например, PI3Kγ или PI3Kδ) используют более одного соединения настоящего изобретения.

В некоторых вариантах реализации, для ингибирования активности более одной киназы, например по меньшей мере двух киназ (например, PI3Kγ и PI3Kδ) используют более одного соединения настоящего изобретения.

В некоторых вариантах реализации, для ингибирования активности одной киназы (например, PI3Kγ или PI3Kδ) используют одно или более одного соединения настоящего изобретения в комбинации с другим ингибитором киназы.

В некоторых вариантах реализации, для ингибирования активности более одной киназы, например по меньшей мере двух киназ (например, PI3Kγ или PI3Kδ) используют одно или более одного соединения настоящего изобретения в комбинации с другим ингибитором киназы.

Соединения настоящего изобретения могут быть селективными. Под «селективными» подразумевается, что соединение связывается или ингибирует киназу с большей аффинностью или эффективностью, соответственно, по сравнению по меньшей мере с одной другой киназой. В некоторых вариантах реализации, соединения настоящего изобретения представляют собой селективные ингибиторы PI3Kγ или PI3Kδ по сравнению с PI3Kα и/или PI3Kβ. В некоторых вариантах реализации, соединения настоящего изобретения представляют собой селективные ингибиторы PI3Kδ (например, по сравнению с PI3Kα, PI3Kβ и PI3Kγ). В некоторых вариантах реализации, соединения настоящего изобретения представляют собой селективные ингибиторы PI3Kγ (например, по сравнению с PI3Kα, PI3Kβ и PI3Kδ). В некоторых вариантах реализации, селективность может быть по меньшей мере приблизительно 2-кратной, 5-кратной, 10-кратной по меньшей мере примерно 20-кратной по меньшей мере примерно 50-кратной по меньшей мере примерно 100-кратной по меньшей мере примерно 200-кратной по меньшей мере примерно 500-кратной или по меньшей мере примерно 1000-кратной. Селективность может быть измерена обычными в данной области способами. В некоторых вариантах реализации, селективность может быть испытана при K_m концентрации АТФ каждого фермента. В некоторых вариатнах реализации, селективность соединений настоящего изобретения может быть определена клеточными анализами, связанными с активностью конкретной киназы PI3K.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способам лечения связанного с киназой (такой как PI3K) заболевания или расстройства у индивидуума (например, пациента) путем введения индивидууму, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества или дозы одного или более соединений настоящего изобретения или его фармацевтической композиции.

Заболевание, связанное с PI3K, может включать любое заболевание, расстройство или состояние, прямо или косвенно связанное с экспрессией или активностью PI3K, включая сверхэкспрессию и/или аномальный уровень активности. В некоторых вариантах реализации, заболевание может быть связано с Akt (протеинкиназа B), мишенью рапамицина в клетках млекопитающих (mTOR) или фосфоинозитид-зависимой киназой 1 (PDK1). В некоторых вариантах реализации, mTOR-связанное заболевание может быть воспалением, атеросклерозом, псориазом, рестенозом, доброкачественной гипертрофией простаты, костными расстройствами, панкреатитом, ангиогенезом, диабетической ретинопатией, атеросклерозом, артритом, иммунологическими расстройствами, болезнью почек или раком. Заболевание, связанное с PI3K, также может включать любое заболевание, расстройство или состояние, которое можно предотвратить, улучшить или вылечить модулированием активности PI3K. В некоторых вариантах реализации, заболевание характеризуется аномальной активностью PI3K. В некоторых вариантах реализации, заболевание характеризуется мутантной PI3K. В таких вариантах реализации, мутация может находиться в киназном домене PI3K.

Примеры заболеваний, связанных с PI3K, включают иммунные заболевания, в том числе системные, включая, например, ревматоидный артрит, аллергию, астму, гломерулонефрит, волчанку или воспаление, связанное с любым из перечисленных выше заболеваний.

Дополнительные примеры заболеваний, связанных с PI3K, включают раковые заболевания, такие как рак молочной железы, простаты, ободочной кишки, эндометрия, головного мозга, мочевого пузыря, кожи, матки, яичников, легких, поджелудочной железы, почек, желудка или гематологический рак.

В некоторых вариантах реализации, гематологический рак представляет собой острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) или хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ), или лимфому B-клеток.

Дополнительные примеры заболеваний, связанных с PI3K, включают заболевания легких, такие как острое повреждение легких (ОПЛ) и респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ).

Дополнительные примеры заболеваний, связанных с PI3K, включают остеоартрит, рестеноз, атеросклероз, костные нарушения, артрит, диабетическую ретинопатию, псориаз, доброкачественную гипертрофию простаты, воспаление, ангиогенез, панкреатит, заболевание почек, воспалительную болезнь кишечника, миастению гравис, рассеянный склероз или синдром Шегрена и т.п.

При использовании в настоящем документе, термин «взаимодействие» относится к соприкосновению указанных фрагментов в системе *in vitro* или в системе *in vivo*. Например, «взаимодействие» PI3K с соединением настоящего изобретения включает введение соединения настоящего изобретения индивидууму или пациенту, такому как человек, имеющему PI3K, а также, например, введение соединения настоящего изобретения в образец, содержащий клеточный или очищенный препарат, содержащий PI3K.

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

При использовании в настоящем документе, выражение «терапевтически эффективное количество» относится к такому количеству активного соединения или фармацевтического средства, которое вызывает биологическую или медицинскую реакцию, которая ожидается исследователем, ветеринаром, лечащим врачом или другим клиницистом, в ткани, системе, организме животного, индивидуума или человека. В некоторых вариантах реализации, доза соединения или его фармацевтически приемлемой соли, введенная пациенту или индивидууму, составляет от приблизительно 1 мг до приблизительно 2 г, от приблизительно 1 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 500 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 1 мг до 50 мг или от приблизительно 50 мг до приблизительно 500 мг.

Используемый в настоящем документе термин «лечить» или «лечение» относится к одному или более из пунктов: (1) предупреждение заболевания; например, предупреждение

заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который может быть предрасположен к этому заболеванию, состоянию или расстройству, но еще не болеет или не проявляет патологии или сиптоматологии этого заболевания; (2) ингибирование заболевания; например, ингибирование заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который уже болеет или проявляет патологию или симптоматологию этого заболевания, состояния или расстройства (то есть остановка дальнейшего развития патологии и/или симптоматологии); и (3) улучшение заболевания; например, улучшение заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который уже болеет или проявляет патологию или симптоматологию заболевания, состояния или расстройства (то есть реверсирование патологии и/или симптоматологии), такое как уменьшение степени заболевания.

Комплексные терапии

В комбинации с соединениями настоящего изобретения может быть использован один или более дополнительных фармацевтических агентов, таких как, например, химиотерапевтические, противовоспалительные агенты, стероиды, иммунодепрессанты, а также ингибиторы киназ Bcr-Abl, Flt-3, EGFR, HER2, JAK (например, JAK1 или JAK2), c-MET, VEGFR, PDGFR, cKit, IGF-1R, RAF, FAK, Akt mTOR, PIM и AKT (например, AKT1, AKT2 или AKT3), такие как, например, описаны в публикации WO 2006/056399, или другие агенты, такие как терапевтические антитела, для лечения связанных с PI3K заболеваний, расстройств или состояний. Один или более дополнительных фармацевтических агентов могут быть введены пациенту одновременно или последовательно.

Примеры антител для использования в комлексной терапии включают, без ограничений, трастузумаб (например, анти-HER2), ранибизумаб (например, анти-VEGF-A), бевацизумаб (торговая марка Авастин, например, анти-VEGF, панитумумаб (например, анти-EGFR), цетуксимаб (например, анти-EGFR), ритуксан (анти-CD20) и антитела, направленные на c-MET.

Один или более из следующих агентов могут быть использованы в комбинации с соединениями настоящего изобретения и представлены в виде не ограничивающего списка: цитостатический

агент, цисплатин, доксорубицин, таксотер, таксол, этопозид, иринотекан, камптостар, топотекан, паклитаксел, доцетаксел, эпотилоны, тамоксифен, 5-фторурацил, метотрексат, темозоломид, циклофосфамид, SCH 66336, R115777, L778123, BMS 214662, иресса, тарцева, антитела к EGFR, Gleevec™, интрон, ара-С, адриамицин, цитоксан, гемцитабин, урамустин, хлорметин, ифосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, пипоброман, триэтиленмеламин, триэтилентиофосфорамин, бусульфан, кармустин, ломустин, стрептозоцин, дакарбазин, флоксуридин, цитарабин, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, флударабина фосфат, оксалиплатин, лейковирин, ELOXATIN™, пентостатин, винбластин, винкристин, виндезин, блеомицин, дактиномицин, даунорубицин, доксорубицин, эпирубицин, идарубицин, митрамицин, дезоксикоформицин, митомицин-С, L-аспарагиназа, тенипозид 17.альфа.-этинилэстрадиол, диэтилстильбэстрол, тестостерон, преднизон, флюоксиместерон, дромостанолона пропионат, тестолактон, мегестролацетат, метилпреднизолон, метилтестостерон, преднизолон, триамцинолон, хлортрианизен, гидроксипрогестерон, аминоглютетимид, эстрамустин, медроксипрогестеронацетат, лейпролид, флутамид, торемифен, гозерелин, цисплатин, карбоплатин, гидроксимочевина, амсакрин, прокарбазин, митотан, митоксантрон, левамизол, навелбен, анастразол, летразол, капецитабин, релоксафин, дролоксафин, гексаметиленмеламин, авастин, герцептин, бексар, велкейд, зевалин, трисенокс, кселода, винорелбин, порфимер, эрбитукс, липосомал, тиотепа, алтретамин, мелфалан, трастузумаб, лерозол, фулвестрант, экземестан, фулвестрант, ифосфомид, ритуксимаб, С225, кампат, клофарабин, кладрибин, афидиколон, ритуксан, сунитиниб, дазатиниб, тезацитабин, Sml1, флударабин, пентостатин, триапин, дидокс, тримидок, амидокс, 3-АР, MDL-101731 и бендамустин (треанда).

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

Примеры стероидов включают кортикостероиды, такие как дексаметазон или преднизон.

Примеры ингибиторов Bcr-Abl включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли, родов и видов, описанных в патенте США № 5521184, WO 04/005281 и публикации США с серийным номером 60/578491.

Примеры подходящих ингибиторов Flt-3 включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли, описанные в публикациях WO 03/037347, WO 03/099771 и WO 04/046120.

Примеры подходящих ингибиторов RAF включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли, описанные в публикациях WO 00/09495 и WO 05/028444.

Примеры подходящих ингибиторов FAK включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли, описанные в публикациях WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595 и WO 01/014402.

Примеры подходящих ингибиторов mTOR включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли, описанные в публикации WO 2011/025889.

В некоторых вариантах реализации, соединения настоящего изобретения могут быть использованы в комбинации с одним или более ингибиторами киназ, включая иматиниб, особенно для лечения пациентов, резистентных к иматинибу или другим ингибиторам киназ.

В некоторых вариантах реализации, соединения настоящего изобретения могут быть использованы в комбинации с химиотерамевтическими средствами при лечении раковых заболеваний, таких как множественная миелома, и могут улучшать реакцию на лечение по сравнению с реакцией на лечение только химиотерапевтическим средством, без усиления его токсического эффекта. Примеры дополнительных фармацевтических агентов, используемых для лечения множественной миеломы, например, могут включать, без ограничения, мелфалан, мелфалан плюс преднизон [MP], доксорубицин, дексаметазон и велкад (бортезомиб). Другие дополнительные агенты, используемые для лечения множественной миеломы, включают ингибиторы киназ Bcr-Abl, Flt-3, RAF и FAK.

Аддитивные или синергетические эффекты представляют собой желательные результаты комбинирования ингибитора PI3K настоящего изобретения с дополнительным агентом. Более того, устойчивость клеток множественной миеломы к таким агентам, как дексаметазон, может быть обратимой при лечении с ингибитором PI3K настоящего изобретения. Эти агенты могут комбинироваться с соединением настоящего изобретения в составе одной или сплошной лекарственной формы, или эти агенты могут быть введены одновременно или последовательно в виде различных лекарственных форм.

В некоторых вариантах реализации, кортикостероиды, такие как дексаметазон, вводят пациенту в комбинации с соединениями настоящего изобретения, причем дексаметазон вводят периодически, а не непрерывно.

В некоторых дополнительных вариантах реализации, комбинации соединений настоящего изобретения с другими терапевтическими агентами могут быть введены пацинту до, во время и/или после трансплантата костного мозга или трансплантата стволовых клеток.

Фармацевтические композиции и лекарственные формы

При использовании в качестве лекарственных средств, соединения настоящего изобретения могут быть введены в форме фармацевтических композиций. Эти композиции могут быть получены хорошо известными в фармацевтике способами, и могут быть введены различными путями, в зависимости от того, требуется ли локальное или системное лечение, а также от области, подлежащей лечению. Введение может быть топическим (включая трансдермальное, эпидермальное, офтальмическое и в слизистые оболочки, включая интраназальную, вагинальную и ректальную доставку), пульмональным (например, при ингаляции или инсуфляции порошков или аэрозолей, включая введение через распылитель; внутритрахеально или интраназально), пероральным или парентеральным. Парентеральное введение включает внутривенные, внутриартериальные, подкожные, внутрибрюшинные, внутримышечные инъекции или инфузии; или внутричерепное, например, интратекальное или внутрижелудочковое введение. Парентеральное введение может быть осуществлено в форме одной болюсной дозы

или, например, через непрерывный перфузионный дозатор. Фармацевтические композиции и рецептуры для локального применения могут включать трансдермальные пластыри, мази, лосьоны, кремы, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. Могут быть необходимы или желательны стандартные фармацевтические носители, водные, порошковые или масляные основы, загустители и т.п. В настоящее изобретение включены также фармацевтические композиции, которые содержат в качестве активного ингредиента соединение настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями (вспомогательными веществами). В некоторых вариантах реализации, композиция подходит для топического применения. При приготовлении композиций настоящего изобретения, активный ингредиент обычно смешивают со вспомогательным веществом, разбавляют вспомогательным веществом или внедряют в такой носитель в форме, например, капсулы, саше, бумажной или другой упаковки. Если вспомогательным веществом служит разбавитель, это может быть твердый, полутвердый или жидкий материал, который действует как наполнитель, носитель или среда для активного ингредиента. Таким образом, композиции настоящего изобретения могут быть в форме таблеток, пилюль, порошков, лепешек, саше, капсул, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в виде твердого вещества или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, до 10% по весу активного соединения, мягких или твердых желатиновых капсул, суппозиториев, стерильных растворов для инъекций или стерильных фасованных порошков.

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

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

Некоторые примеры подходящих носителей включают лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, гуммиарабик, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, воду, сироп и метилцеллюлозу. Композиции могут дополнительно содержать: смазывающие агенты, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; увлажняющие агенты; эмульгаторы и суспендирующие агенты; консервирующие агенты, такие как метил- и пропилгидрокси-бензоаты; подсластители; и ароматизаторы. Композиции настоящего изобретения могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечивать быстрое, непрерывное или замедленное высвобождение активного ингредиента после введения пациенту, посредством использования известных в данной области способов.

Композиции могут быть составлены в виде единичных лекарственных форм, каждая доза содержит от приблизительно 5 до приблизительно 1000 мг (1 г), более часто от приблизительно 100 до приблизительно 500 мг активного ингредиента. Термин «единичные лекарственные формы» относится к физически отдельным единицам, пригодным в качестве однократной дозы для организма человека или других млекопитающих, каждая единица содержит предварительно определенное количество активного материала, рассчитанное для обеспечения заданного терапевтического эффекта, в сочетании с подходящим фармацевтическим вспомогательным веществом.

В некоторых вариантах реализации, композиции настоящего изобретения содержат от приблизительно 5 до приблизительно 50 мг активного ингредиента. Специалистам в данной области поняно, что сюда включены композиции, содержащие от приблизительно 5 до

приблизительно 10, от приблизительно 10 до приблизительно 15, от приблизительно 15 до приблизительно 20, от приблизительно 20 до приблизительно 25, от приблизительно 25 до приблизительно 30, от приблизительно 30 до приблизительно 35, от приблизительно 35 до приблизительно 40, от приблизительно 40 до приблизительно 45, от приблизительно 45 до приблизительно 50 мг активного ингредиента.

В некоторых вариантах реализации, композиции настоящего изобретения содержат от приблизительно 50 до приблизительно 500 мг активного ингредиента. Специалистам в данной области понятно, что сюда включены композиции, содержащие от приблизительно 50 до приблизительно 100, от приблизительно 100 до приблизительно 150, от приблизительно 150 до приблизительно 200, от приблизительно 200 до приблизительно 250, от приблизительно 250 до приблизительно 300, от приблизительно 350 до приблизительно 400, от приблизительно 450 до приблизительно 500 мг активного ингредиента.

В некоторых вариантах реализации, композиции настоящего изобретения содержат от приблизительно 500 до приблизительно 1000 мг активного ингредиента. Специалистам в данной области понятно, что сюда включены композиции, содержащие от приблизительно 500 до приблизительно 550, от приблизительно 550 до приблизительно 600, от приблизительно 600 до приблизительно 650, от приблизительно 650 до приблизительно 700, от приблизительно 700 до приблизительно 750, от приблизительно 750 до приблизительно 800, от приблизительно 800 до приблизительно 850, от приблизительно 850 до приблизительно 900, от приблизительно 900 до приблизительно 950 или от приблизительно 950 до приблизительно 1000 мг активного ингредиента.

В способах и применениях настоящего изобретения могут быть использованы такие же дозы соединений, описанных в настоящем документе.

Активное соединение может быть эффективным в широком диапазоне доз, и обычно его вводят в фармацевтически эффективном количестве. Однако следует понимать, что фактическое количество вводимого соединения обычно определяет врач в соответствии с релевантными обстоятельствами, включая состояние, подлежащее

лечению, выбранный способ введения, фактически вводимое соединение, возраст, вес и реакцию конкретного пациента, тяжесть симптомов пациента и т.п.

Для получения твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент смешивают с фармацевтическим вспомогательным веществом с получением предварительно составленной твердой композиции, содержащей гомогенную смесь соединения настоящего изобретения. При упоминании таких предварительно составленных гомогенных композиций, активный ингредиент обычно равномерно диспергируют по всей композиции, так что эту композицию можно легко разделить на равные эффективные единичные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы. Такие твердые предварительно составленные композиции затем делят на единичные лекарственные формы описанных выше типов, содержащие, например, от приблизительно 0,1 до приблизительно 1000 мг активного ингредиента настоящего изобретения.

Таблетки или пилюли настоящего изобретения могут быть покрыты или компаундированы другим способом для получения лекарственной формы, обеспечивающей преимущество пролонгированного действия. Например, таблетки или пилюли могут содержать внутренний или внешний лекарственный компонент, при этом последний в форме оболочки вокруг первого. Эти два компонента могут быть разделены энтеральным слоем, который служит для предотвращения разрушения в желудке и прохождения неповрежденного внутреннего компонента в двенадцатиперстную кишку или для замедления его высвобождения. Для таких энтеральных слоев или покрытий могут быть использованы различные материалы, включая ряд полимерных кислот и смесей полимерных кислот с такими материалами как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы.

Жидкие формы, в которых соединения и композиции настоящего изобретения могут быть использованы для перорального или инъекционного введения, включают водные растворы, соответствующим образом ароматизированные сиропы, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии со съедобными

маслами, такими как хлопоковое масло, кунжутное масло, кокосовое масло или арахисовое масло, а также эликсиры и аналогичные фармацевтические среды.

Композиции для ингаляции или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых, водных или органических растворителях, или их смесях, и порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые носители, как описано ранее. В некоторых вариантах реализации, композиции вводят пероральным или назальным респираторным путем для топического или системного эффекта. Композиции могут распыляться при помощи инертных газов. Распыленные растворы могут вдыхаться непосредственно из распылительного устройства, или распылительное устройство может быть подключено к маске для лица, тенту или дыхательному аппарату избыточного давления периодического действия. Композиции в растворах, суспензиях или порошках могут быть введены перорально или назально через устройства, которые обеспечивают доставку композиции соответствующим образом.

Композиции для локального применения могут содержать один или более обычных носителей. В некоторых вариантах реализации, мази могут содержать воду и один или более гидрофобных носителей, выбранных, например, из жидкого парафина, полиоксиэтиленалкильного эфира, пропиленгликоля, белого вазелина и т.п. Композиции носителей в кремах могут быть основаны на воде в комбинации с глицерином и одним или более другими компонентами, например, глицеринмоностеаратом, ПЭГ-глицеринмоностеаратом и цетилстеариловым спиртом. Гели могут быть получены с использованием изопропилового спирта и воды, в соответствующей комбинации с другими компонентами, такими как, например, глицерин, гидроксиэтилцеллюлоза и т.п. В некоторых вариантах реализации, композиции для локального применения содержат по меньшей мере приблизительно 0,1 по меньшей мере приблизительно 0,25 по меньшей мере приблизительно 0,5 по меньшей мере приблизительно 1 по меньшей мере приблизительно 2 или по меньшей мере приблизительно 5% вес. соединения настоящего изобретения. Композиции для локального применения могут быть

упакованы в тубы, например, по 100 г, которые необязательно сопровождаются инструкциями по лечению выбранного показания, например, псориаза или другого кожного состояния.

Количество соединения или композиции, вводимое пациенту, варьируется в зависимости от того, что именно вводится, цели введения, такой как профилактика или терапия, состояния пациента, способа введения и т.п. В терапевтических применениях композиции могут быть введены пациенту, страдающему заболеванием, в количестве, эффективном для лечения или по меньшей мере частичного прекращения симптомов заболевания и его осложнений. Эффективные дозы зависят от состояния заболевания, подлежащего лечению, а также от решения лечащего врача, в зависимости от таких факторов как тяжесть заболевания, возраст, вес и общее состояние пациента, и т.п.

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

Терапевтическая доза соединения настоящего изобретения может варьироваться в соответствии, например, с использованием для лечения определенного заболевания, способом введения соединения, здоровьем и состоянием пациента и решением лечащего врача. Пропорция или концентрация соединения настоящего изобретения в фармацевтической композиции может варьироваться в зависимости от ряда факторов, включая дозу, химические свойства (например, гидрофобность) и способ введения. Например, соединения настоящего изобретения могут быть представлены в водном физиологическом буферном растворе, содержащем от

приблизительно 0,1 до приблизительно 10% вес./об. соединения для парентерального введения. Некоторые стандартные уровни доз составляют от приблизительно 1 мкг/кг до приблизительно 1 г/кг веса тела в день. В некоторых вариантах реализации, уровень дозы составляет от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг веса тела в день. Доза, вероятно, зависит от таких переменных, как тип и степень прогрессирования заболевания или расстройства, общее состояние здоровья конкретного пациента, относительная биологическая эффективность выбранного соединения, состав вспомогательного вещества и способ введения. Эффективные дозы могут быть экстраполированы по кривым зависимости реакции от дозы, полученных из испытательных систем *in vitro* или моделей на животных.

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

Меченые соединения и способы анализа

Другой аспект настоящего изобретения относится к меченым соединениям настоящего изобретения (с радиоактивной меткой, с флуоресцентной меткой и т.п.), которые могут быть пригодны не только в средствах визуализации, но также и в анализах, как *in vitro*, так и *in vivo*, для локализации и количественной оценки PI3K в образцах тканей, включая человека, а также для определения лигандов PI3K путем ингибирования связывания меченых соединений. Соответственно, настоящее изобретение включает анализы PI3K, которые содержат такие меченые соединения.

Настоящее изобретение дополнительно включает меченные изотопами соединения настоящего изобретения. «Меченное изотопом» или соединение «с радиоактивной меткой» представляет собой соединение настоящего изобретения, в котором один или более атомов замещены или заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающегося в природе (то есть, природного). Подходящие радионуклиды, которые могут быть внедрены в

соединения настоящего изобретения, включают, без ограничений, ^{3}H (также записывается как T для трития), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{18}F, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{82}Br, ^{75}Br, ^{76}Br, ^{77}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I и ^{131}I. Радионуклиды, которые внедряют в соединения с радиоактивной меткой, зависят от конкретного применения этого соединения с радиоактивной меткой. Например, для мечения и конкурирующих анализов PI3K *in vitro* обычно больше подходят соединения, содержащие ^{3}H, ^{14}C, ^{82}Br, ^{125}I, ^{131}I, ^{35}S. Для получения радио-изображения обычно больше подходят ^{11}C, ^{18}F, ^{125}I, ^{123}I, ^{124}I, ^{131}I, ^{75}Br, ^{76}Br или ^{77}Br.

Следует понимать, что «меченое соединение» или соединение «с радиоактивной меткой» представляет собой соединение, содержащее по меньшей мере один радионуклид. В некоторых вариантах реализации, радионуклид выбран из группы, состоящей из ^{3}H, ^{14}C, ^{125}I, ^{35}S и ^{82}Br. В некоторых вариантах реализации, один или более атомов H для любого соединения, описанного в настоящем документе, каждый, заменен атомом дейтерия.

Настоящее изобретение может дополнительно включать способы синтеза для внедрения радиоизотопов в соединения настоящего изобретения. Способы синтеза для внедрения радиоизотопов в органические соединения хорошо известны в данной области, и специалисты в данной области могут легко определить способы, применимые для соединений настоящего изобретения.

Меченые соединения настоящего изобретения могут быть использованы в скрининговых исследованиях для идентификации/оценки соединений. Например, только что синтезированное или идентифицированное меченое соединение (то есть тестовое соединение), может быть оценено на его способность связывать PI3K путем мониторинга изменения его концентрации при взаимодействии с PI3K за счет отслеживания метки. Например, тестовое (меченое) соединение может быть оценено на его способность снижать связывание другого соединения, связывающего PI3K (то есть обычное соединение). Соответственно, способность тестового соединения конкурировать с обычным соединением за связывание с PI3K прямо коррелирует с его связывающей способностью. И наоборот, в некоторых других скрининговых

исследованиях, стандартное соединение является меченым, а тестовое соединение не имеет метки. Соответственно, контролируют концентрацию меченого стандартного соединения для оценки конкуренции между стандартным соединением и тестовым соединением, таким образом устанавливают относительную связывающую способность тестового соединения.

Наборы

Настоящее изобретение включает также фармацевтические наборы, подходящие, например, для лечения или предупреждения заболеваний или расстройств, связанных с PI3K, таких как рак, которые содержат одну или более упаковок, содержащих фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество соединения настоящего изобретения. Такие наборы могут дополнительно содержать, при необходимости, один или более различных компонентов обычных фармацевтических наборов, таких как, например, контейнеры с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, дополнительные емкости и т.п., что очевидно для специалиста в данной области. Также в состав набора могут входить инструкции, как в виде вкладышей, так и в виде этикеток, показывающих количество компонентов, подлежащих введению, инструкции по введению и/или инструкции по смешиванию компонентов.

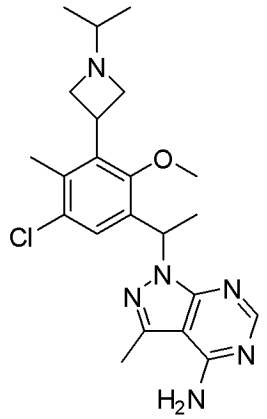
Настоящее изобретение будет более подробно описано на конкретных примерах. Следующие примеры служат для целей наглядности, и никоим образом не ограничивают настоящее изобретение. Специалистам в данной области понятны различные некритичные параметры, которые могут быть изменены или модифицированы с получением практически таких же результатов. Установлено, что соединения Примеров представляют собой ингибиторы PI3K в соответствии по меньшей мере с одним анализом, описанным в настоящем документе.

ПРИМЕРЫ

Если не указано иное, соединения из представленных ниже примеров, содержащие один или более хиральных центров, были получены в форме рацематов или изомерных смесей. Солевая стехиометрия, которая указана для любого из представленных ниже

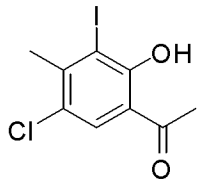
продуктов, является лишь указанием вероятной стехиометрии, и ее не следует толковать как исключение возможного образования солей с другими стехиометриями. Сокращения «ч.» и «мин.» относятся к часу (-ам) и минуте (-ам), соответственно.

Пример 1. 1-{1-[5-Хлор-3-(1-изопропилазетидин-3-ил)-2-метокси-4-метилфенил]этил}-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина бис(трифторацетат)



2 - ТФК

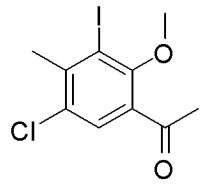
Стадия 1. 1-(5-Хлор-2-гидрокси-3-йод-4-метилфенил)этанон



К перемешанному раствору 1-(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)этанона (производство Oakwood, 50,0 г, 271 ммоль) в уксусной кислоте (300 мл) добавили *N*-йодсукцинимид (73,1 г, 325 ммоль), и полученную смесь перемешивали на колбонагревателе при температуре между 60 ~ 80°C в течение 3,5 часов, затем охладили до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. К смеси частями добавили воду (500 мл), что вызвало образование темного твердого вещества. После перемешивания в течение 10 минут, твердое вещество отфильтровали, промывая дополнительным количеством воды. Твердое вещество от светло- до темно-коричневого цвета высушивали под вакуумом в течение 4 часов, затем высушивали на воздухе в течение выходных дней с получением 81,3 г (97%) заданного продукта. Расчетное значение по ЖХМС для $C_9H_9ClIO_2$ $(M+H)^+$: m/z=310,9; найдено: 311,0. ^{1}H ЯМР (300 МГц,

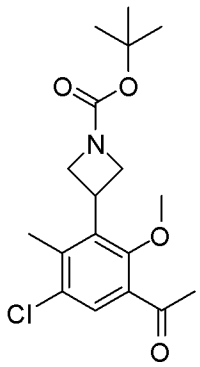
$CDCl_3$): δ 13.21 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.63 (s, 3H) ppm.

Стадия 2. 1-(5-Хлор-3-йод-2-метокси-4-метилфенил)этанон



Карбонат калия (72,4 г, 524 ммоль) добавили к смеси 1-(5-хлор-2-гидрокси-3-йод-4-метилфенил)этанона (81,3 г, 262 ммоль) и метилйодида (19,6 мл, 314 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (250 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Добавили воду (500 мл) и перемешивали в течение 15 минут. Темное твердое вещество отфильтровали и высушили in vacuo с получением 42,3 г заданного продукта. Фильтрат экстрагировали EtOAc (4x). Объединенные фильтраты промыли водой (2x) и насыщенным солевым раствором, высушили ($MgSO_4$), отфильтровали и концентрировали. Твердые вещества высушили *in vacuo* с получением дополнительно 37,2 г заданного продукта. Продукт использовали без дополнительной очистки. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{10}H_{11}ClIO_2$ $(M+H)^+$: m/z=324,9; найдено: 325,0. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 7.62 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.62 (s, 3H) ppm.

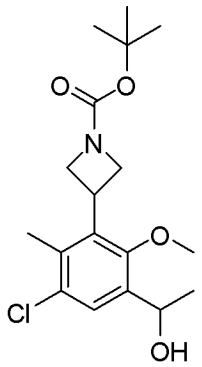
Стадия 3. трет-Бутил 3-(3-ацетил-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)азетидин-1-карбоксилат



Цинк (1,71 г, 26,2 ммоль) суспендировали в *N,N*-диметилформамиде (45,0 мл) и добавили 1,2-дибромэтан (210 мкл, 2,5 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение 10 минут, а затем охладили до комнатной температуры. Добавили триметилхлорсилан

(330 мкл, 2,6 ммоль) и перемешивали при 60°C в течение 10 минут, и охладили до комнатной температуры. Затем добавили раствор *трет*-бутил 3-йодазетидин-1-карбоксилата (производство Oakwood, 6,25 г, 22,1 ммоль) в *N*,*N*-диметилформамиде (5,0 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Последовательно добавили 1-(5-хлор-3-йод-2-метокси-4-метилфенил)этанон (5,00 г, 15,4 ммоль), три-(2-фурил)фосфин (358 мг, 1,54 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (0,70 г, 0,77 ммоль) и нагревали реакционную смесь до 70 °C, и перемешивали в течение ночи. Смесь охладили до комнатной температуры и разделили между этилацетатом (EtOAc) и насыщенным раствором NH_4Cl. Слои разделили, а водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc (2x). Объединенные органические слои промыли водой и насыщенным солевым раствором, высушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Остаток очистили на силикагеле, элюируя 0-30% EtOAc в гексанах, с получением 3,0 г (55%) заданного продукта в виде оранжевого твердого вещества. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{18}H_{24}ClNO_4Na$ $(M+Na)^+$: m/z=376,1; найдено: 376,0. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7.52 (s, 1H), 4.32, (m, 2H), 4.16 (m, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.45 (s, 9H) ppm.

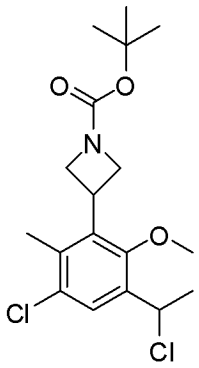
Стадия 4. трет-Бутил 3-[3-хлор-5-(1-гидроксиэтил)-6-метокси-2-метилфенил]азетидин-1-карбоксилат



К раствору *трет*-бутил 3-(3-ацетил-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)азетидин-1-карбоксилата (1,3 г, 3,7 ммоль) в метаноле (20 мл), перемешиваемому при 0 °C, добавили тетрагидроборат натрия (0,167 г, 4,41 ммоль). Смесь перемешивали при 0 ~ 5°C в течение 1 часа. Реакцию погасили водой и экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные экстракты высушили над $MgSO_4$, отфильтровали и

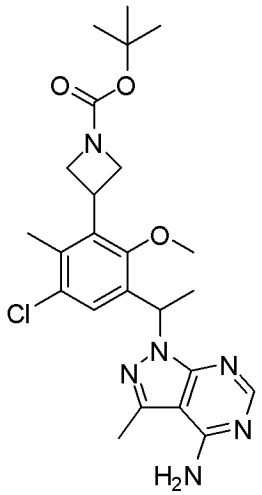
концентрировали с получением 1,3 г (100%) заданного продукта. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{18}H_{26}ClNO_4Na$ $(M+Na)^+$: m/z=378,2; найдено: 378,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7.37 (s, 1H), 5.10 (q, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.14 (m, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.48 (d, 3H), 1.44 (s, 9H) ppm.

Стадия 5. трет-Бутил 3-[3-хлор-5-(1-хлорэтил)-6-метокси-2-метилфенил]азетидин-1-карбоксилат



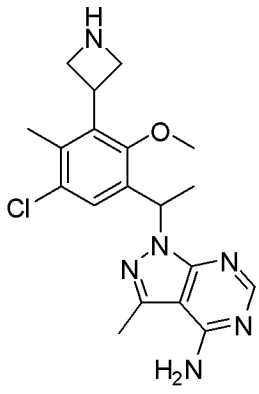
Цианурхлорид (производство Aldrich, 1,22 г, 6,62 ммоль) взвесили в колбе и добавили *N,N*-диметилформамид (0,512 мл, 6,62 ммоль). После перемешивания в течение нескольких минут, добавили раствор *трет*-бутил 3-[3-хлор-5-(1-гидроксиэтил)-6-метокси-2-метилфенил]азетидин-1-карбоксилата (1,5 г, 4,2 ммоль) в метиленхлориде (30 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавили воду, а затем разбавили дихлорметаном. Слои разделили, а органический слой промыли насыщенным раствором $NaHCO_3$, водой, насыщенным солевым раствором, высушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Полученный остаток очистили на силикагеле, элюируя 0-35% EtOAc в гексанах, с получением заданного продукта (1,36 г, 86%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{13}H_{17}ClNO$ $(M-Cl-Boc+H)^+$: m/z=238,1; найдено: 238,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7.46 (s, 1H), 5.44, (q, 1H), 4.32 (m, 2H), 4.18-4.10 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.79 (d, 3H), 1.44 (s, 9H) ppm.

Стадия 6. трет-Бутил 3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-карбоксилат



При комнатной температуре гидрид натрия (0,32 г, 8,0 ммоль) добавили к суспензии 3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (производство ChemBridge, 0,59 г, 4,0 ммоль) в *N*,*N*-диметилформамиде (20 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 25 минут, и за это время суспензия стала почти прозрачным раствором. К полученной смеси добавили раствор *трет*-бутил 3-[3-хлор-5-(1-хлорэтил)-6-метокси-2-метилфенил]азетидин-1-карбоксилата (1,35 г, 3,61 ммоль, из Примера 1, стадия 5) в *N*,*N*-диметилформамиде (10 мл). Смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. После охлаждения смесь разбавили водой и экстрагировали EtOAc (2x). Объединенные экстракты промыли водой и насыщенным солевым раствором, высушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Полученный остаток очистили на силикагеле, элюируя 0-10% MeOH в дихлорметане, с получением 1,03 г (59%) заданного продукта в виде желтого смолянистого вещества. Рацемические продукты нанесли на колонку Phenomenex Lux-Cellulose 2 (21,1×250 мм, размер частиц 5 микрон), элюируя 10% этанола в гексанах со скоростью потока 18 мл/мин., 4 мг/ввод, с получением двух энантиомеров. Время удерживания первого пика составило 8,34 минуты, а время удерживания второго пика составило 10,92 минуты. Пик 1 (463 мг), расчетное значение по ЖХМС для $C_{24}H_{32}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z=487,2; найдено: 487,1. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8.21 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.30, (q, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.23 (m, 2H), 4.17 ~ 4.00 (m, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.76 (d, 3H), 1.37 (s, 9H) ppm.

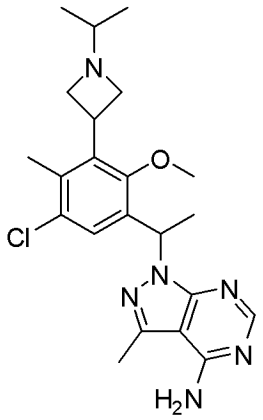
Стадия 7. 1-[1-(3-Азетидин-3-ил-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина дигидрохлорид



2 - HCl

К раствору *трет*-бутил 3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-карбоксилата (318 мг, 0,653 ммоль) (пик 1, полученный выше) в метиленхлориде (3,2 мл) добавили 4,0 М хлороводород в 1,4-диоксане (1,6 мл, 6,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 75 минут. Растворители выпарили, а остаток высушили *in vacuo* с получением 0,30 г заданного продукта в виде бис-HCl соли. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{19}H_{24}ClN_6O$ $(M+H)^+$: m/z=387,2; найдено: 387,1.

Стадия 8. 1-{1-[5-Хлор-3-(1-изопропилазетидин-3-ил)-2-метокси-4-метилфенил]этил}-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина бис(трифторацетат)

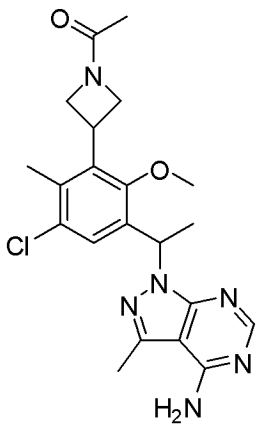


2 - ТФК

К смеси 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина дигидрохлорида (58 мг, 0,13 ммоль), ацетона (18,5 мкл, 0,252

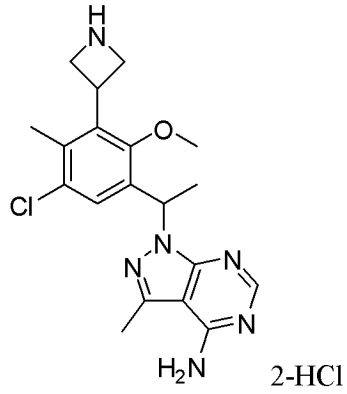
ммоль) и триэтиламина (54,5 мкл, 0,391 ммоль) в метиленхлориде (1,0 мл) добавили смолу триацетоксиборгидрида натрия (108 мг, 0,249 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Смесь отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,05% ТФК, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением 50 мг (60%) заданного продукта в виде соли ТФК. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{22}H_{30}ClN_6O$ $(M+H)^+$: m/z=429,2; найдено 429,1. Продукт выделили в виде одного энантиомера. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6): δ 8.47 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.29 (q, *J*=6.9 Гц, 1H), 4.52 (m, 2H), 4.21 (m, 1H), 4.15 (t, *J*=9.8 Гц, 1H), 4.06 (t, *J*=9.7 Гц, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.39 ~ 3.27 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.75 (d, *J*=6.8 Гц, 3H), 1.11 (dd, *J*=6.0, 3.8 Гц, 6H) ppm.

Пример 2. 1-{1-[3-(1-Ацетилазетидин-3-ил)-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил]этил}-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина трифторацетат



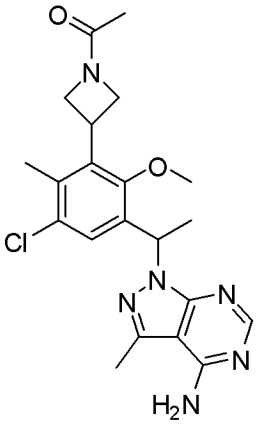
ТФК

Стадия 1. 1-[1-(3-Азетидин-3-ил-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина дигидрохлорид



К раствору рацемического *трет*-бутил 3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-карбоксилата (146 мг, 0,300 ммоль) (рацемическое промежуточное соединение из Примера 1, стадия 6) в метиленхлориде (1,5 мл) добавили 4,0 М хлороводород в 1,4-диоксане (0,75 мл, 3,0 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов, растворители выпарили, а полученный остаток высушили *in vacuo* с получением 138 мг заданного продукта в виде HCl соли. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{19}H_{24}ClN_6O$ $(M+H)^+$: m/z=387,2; найдено: 387,1.

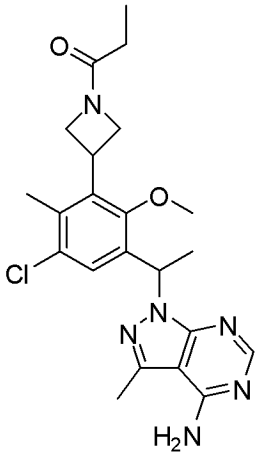
Стадия 2. 1-{1-[3-(1-Ацетилазетидин-3-ил)-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил]этил}-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина трифторацетат



К смеси 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина дигидрохлорида (20,0 мг, 0,0435 ммоль, из Примера 2, стадия 1) и триэтиламина (30,3 мкл, 0,217 ммоль) в метиленхлориде (0,20 мл) добавили ацетилхлорид (6,18 мкл, 0,0870 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре.

Растворители выпарили, а неочищенный продукт очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,05% ТФК, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта в виде соли ТФК. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{21}H_{26}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z=429,2; найдено 429,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8.35 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.26 (q, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.28 ~ 4.20 (m, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.75 ~ 1.71 (m, 6H) ppm.

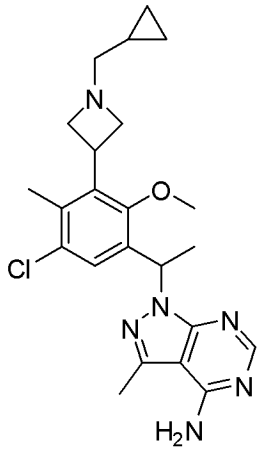
Пример 3. 1-{1-[5-Хлор-2-метокси-4-метил-3-(1-пропионилазетидин-3-ил)фенил]этил}-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина трифторацетат



ТФК

Это соединение получили по аналогичным способам, описанным для Примера 2, используя пропаноилхлорид вместо ацетилхлорида. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{22}H_{28}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z=443,2; найдено: 443,2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.30 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.25 (q, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.27 ~ 4.18 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.05 (q, 2H), 1.72 (d, 3H), 0.93 (t, 3H) ppm.

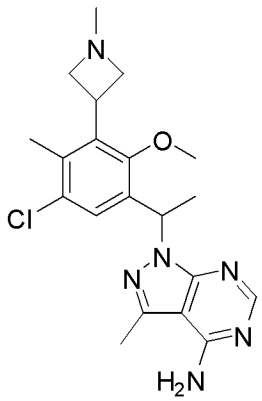
Пример 4. 1-(1-{5-Хлор-3-[1-(циклопропилметил)азетидин-3-ил]-2-метокси-4-метилфенил}этил)-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина бис(трифторацетат)



2 - ТФК

Это соединение получили по аналогичным способам, описанным для Примера 1, используя рацемический 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина дигидрохлорид из Примера 2, стадия 1, и циклопропанкарбоксальдегид (производство Aldrich) вместо ацетона. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{23}H_{30}ClN_6O$ $(M+H)^+$: m/z=441,2; найдено: 441,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8.06 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.96 (q, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.68 (t, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.45 (d, 3H), 0.64 (m, 1H), 0.24 (m, 2H), 0.01 (m, 2H) ppm.

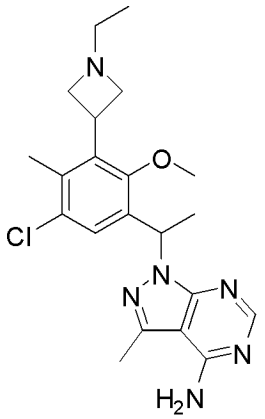
Пример 5. 1-{1-[5-Хлор-2-метокси-4-метил-3-(1-метилазетидин-3-ил)фенил]этил}-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин



Это соединение получили по аналогичным способам, описанным для Примера 1, используя рацемический 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина дигидрохлорид из Примера 2, стадия 1, и формальдегид вместо ацетона. Неочищенный продукт очистили с

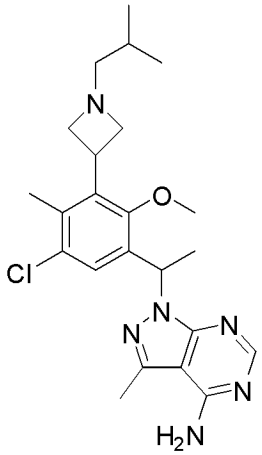
помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{20}H_{26}ClN_6O$ $(M+H)^+$: m/z=401,2; найдено: 401,2.

Пример 6. 1-{1-[5-Хлор-3-(1-этилазетидин-3-ил)-2-метокси-4-метилфенил]этил}-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин



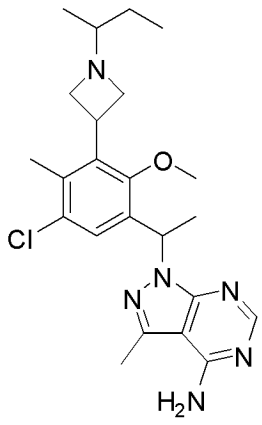
Это соединение получили по аналогичным способам, описанным для Примера 1, используя рацемический 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина дигидрохлорид из Примера 2, стадия 1, и ацетальдегид вместо ацетона. Неочищенный продукт очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{21}H_{28}ClN_6O$ $(M+H)^+$: m/z=415,2; найдено: 415,1

Пример 7. 1-{1-[5-Хлор-3-(1-изобутилазетидин-3-ил)-2-метокси-4-метилфенил]этил}-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин



Это соединение получили по аналогичным способам, описанным для Примера 1, используя рацемический 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина дигидрохлорид из Примера 2, стадия 1, и изобутиральдегид вместо ацетона. Неочищенный продукт очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{23}H_{32}ClN_6O$ $(M+H)^+$: m/z=443,2; найдено: 443,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8.29 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.37 (q, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.01 (m, 2H), 3.87 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.05 (t, 1H), 2.86 (t, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.18 (d, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.82 (d, 3H), 1.62 (m, 1H), 0.89 (d, 6H) ppm.

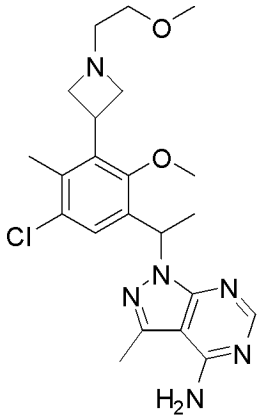
Пример 8. 1-{1-[3-(1-втор-бутилазетидин-3-ил)-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил]этил}-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин



Это соединение получили по аналогичным способам, описанным

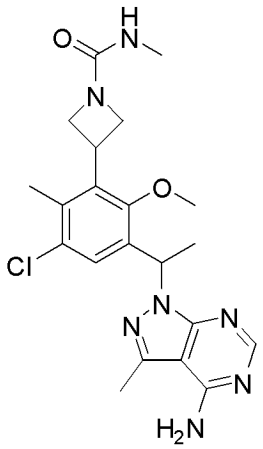
для Примера 1, используя рацемический 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина дигидрохлорид из Примера 2, стадия 1, и 2-бутанон вместо ацетона. Неочищенный продукт очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта. Продукт выделили в виде смеси диастереомеров. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{23}H_{32}ClN_6O$ $(M+H)^+$: m/z=443,2; найдено: 443,1

Пример 9. 1-(1-{5-Хлор-2-метокси-3-[1-(2-метоксиэтил)азетидин-3-ил]-4-метилфенил}этил)-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин



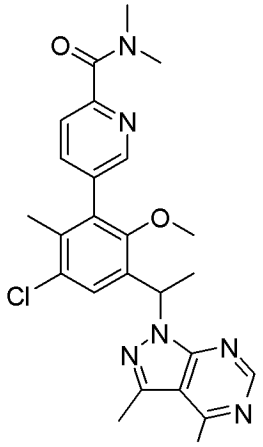
Это соединение получили по аналогичным способам, описанным для Примера 1, используя рацемический 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина дигидрохлорид из Примера 2, стадия 1, и метоксиацетальдегид вместо ацетона. Неочищенный продукт очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{22}H_{30}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z=445,2; найдено: 445,2.

Пример 10. 3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-N-метилазетидин-1-карбоксамид



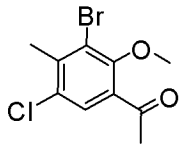
Это соединение получили по аналогичным способам, описанным для Примера 2, используя метилизоцианат вместо ацетилхлорида. Неочищенный продукт очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{21}H_{27}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z=444,2; найдено: 444,2.

Пример 11. 5-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида бис(трифторацетат)



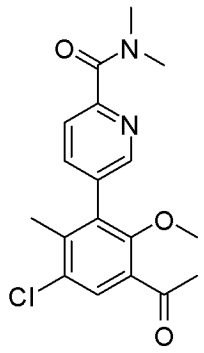
2 - ТФК

Стадия 1. 1-(3-Бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этанон



К перемешанному раствору 1-(5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этанона (5,00 г, 25,2 ммоль, производство Oakwood) в уксусной кислоте (100 мл) добавили *N*-бромсукцинимид (4,93 г, 27,7 ммоль), и полученную смесь нагревали при 100°C в течение 18 часов. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, затем нейтрализовали насыщенным раствором бикарбоната натрия, отфильтровали нерастворимый сукцинимид. Фильтрат экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промыли насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом натрия, а затем концентрировали до сухости под пониженным давлением. Остаток очистили на силикагеле, элюируя от 0 до 50% EtOAc в гексанах, с получением заданных продуктов (2,66 г, 38%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{10}H_{11}BrClO_2$ $(M+H)^+$: m/z=277,0; найдено: 277,0. ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 300 МГц): δ 7.70 (1H, s), 3.77 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.50 (3H, s) ppm.

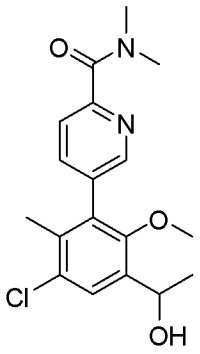
Стадия 2. 5-(3-Ацетил-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамид



К смеси 1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этанона (0,38 г, 1,4 ммоль) и *N*,*N*-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-карбоксамида (производство PepTech, 0,46 г, 1,6 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) добавили карбонат калия (0,38 г, 2,7 ммоль) в воде (2 мл). Реакционную смесь продули N_2. Добавили тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (0,095 г, 0,082 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи при 100 °C. Реакционную смесь разбавили водой, экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои высушили над $MgSO_4$, концентрировали и очистили на силикагеле (элюируя 0-100% EtOAc в гексанах) с получением заданного продукта. Расчетное значение по

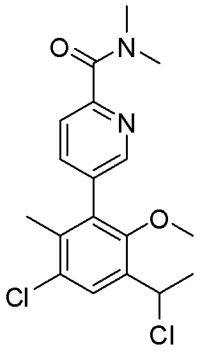
ЖХМС для $C_{18}H_{20}ClN_2O_3$ $(M+H)^+$: m/z=347,1; найдено: 347,1

Стадия 3. 5-[3-Хлор-5-(1-гидроксиэтил)-6-метокси-2-метилфенил]-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамид



К раствору 5-(3-ацетил-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)-*N,N*-диметилпиридин-2-карбоксамида (106 мг, 0,306 ммоль) в метаноле (2 мл), охлажденному до 0 °C, добавили тетрагидроборат натрия (14 мг, 0,37 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем погасили водой, экстрагировали EtOAc. Органические слои высушили над $MgSO_4$ и концентрировали с получением неочищенного спирта. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{18}H_{22}ClN_2O_3$ $(M+H)^+$: m/z=349,1; найдено: 349,1.

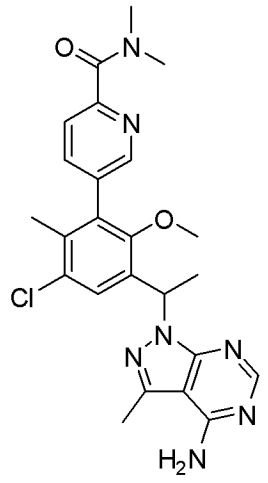
Стадия 4. 5-[3-Хлор-5-(1-хлорэтил)-6-метокси-2-метилфенил]-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамид



Цианурхлорид (85 мг, 0,46 ммоль) добавили к *N,N*-диметилформамиду (0,036 мл, 0,46 ммоль) при комнатной температуре. После образования белого твердого вещества (10 минут), добавили метиленхлорид (2 мл), затем 5-[3-хлор-5-(1-гидроксиэтил)-6-метокси-2-метилфенил]-*N,N*-диметилпиридин-2-карбоксамид (115 мг, 0,330 ммоль, из Примера 11, стадия 3). После добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавили воду, а затем разбавили дихлорметаном.

Органическую фазу промыли насыщенным раствором $NaHCO_3$, водой и насыщенным солевым раствором, затем высушили над $MgSO_4$, концентрировали. Остаток очистили на силикагеле (элюируя от 0 до 80% EtOAc в гексанах) с получением заданного продукта (76 мг, 63%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{18}H_{21}Cl_2N_2O_2$ $(M+H)^+$: m/z=367,1; найдено: 367,0.

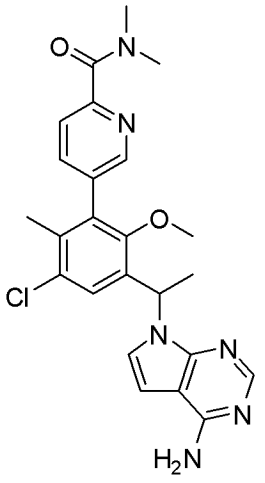
Стадия 5. 5-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамида бис(трифторацетат)



2 - ТФК

К раствору 3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (6,1 мг, 0,041 ммоль) в *N*,*N*-диметилформамиде (0,4 мл) добавили гидрид натрия (60%, 2,0 мг, 0,082 ммоль) при 0°C и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 10 минут. К полученной смеси добавили раствор 5-[3-хлор-5-(1-хлорэтил)-6-метокси-2-метилфенил]-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида (15,0 мг, 0,0408 ммоль) в *N*,*N*-диметилформамиде (0,2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенную смесь очистили на ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,05% ТФК, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта в виде бис-ТФК соли. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{24}H_{27}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z=480,2; найдено: 480,1.

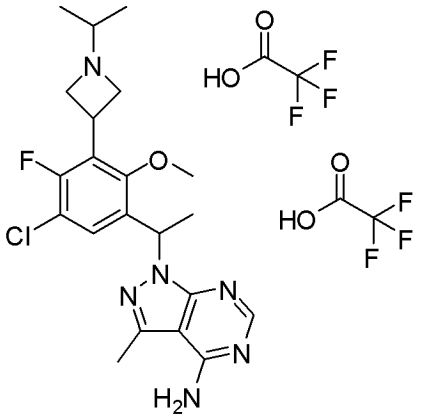
Пример 12. 5-{3-[1-(4-Амино-7*H*-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида трифторацетат



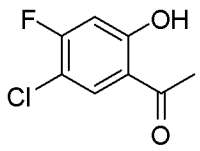
ТФК

К смеси 7*H*-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина сульфата (производство Oakwood, 20 мг, 0,086 ммоль), карбоната цезия (42 мг, 0,13 ммоль) и йодида калия (1,4 мг, 0,0086 ммоль) в *N*,*N*-диметилформамиде (0,91 мл) добавили 5-[3-хлор-5-(1-хлорэтил)-6-метокси-2-метилфенил]-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамид (32 мг, 0,086 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 140°C в течение 1 часа. Смесь разбавили метанолом и очистили на ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,05% ТФК, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{24}H_{26}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z=465,2; найдено: 465,1.

Пример 13. 1-{1-[5-Хлор-4-фтор-3-(1-изопропилазетидин-3-ил)-2-метоксифенил]этил}-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина бис(трифторацетат)

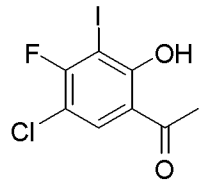


Стадия 1. 1-(5-Хлор-4-фтор-2-гидроксифенил)этанон



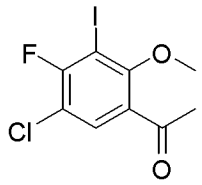
К 4-хлор-3-фторфенолу (производство Aldrich, 20 мг, 100 ммоль) добавили ацетилхлорид (14,1 мл, 199 ммоль) под N_2 при перемешивании. Полученная смесь быстро превратилась в прозрачный раствор при комнатной температуре, и его нагревали при 60°C в течение 2 часов. К полученной смеси частями добавили трихлорид алюминия (25,0 г, 187 ммоль) и нагревали реакционную смесь при 180°C в течение 30 минут. Твердые вещества медленно растворились при высокой температуре. Реакционную смесь затем охладили до комнатной температуры, осторожно поворачивая колбу, чтобы твердое вещество образовало тонкий слой внутри колбы, а затем медленно погасили 1,0 н. HCl (300 мл), охлаждая на ледяной бане и перемешивая в течение ночи. Желтый осадок промыли водой и высушили под вакуумом с получением заданного продукта в виде желтого твердого вещества (23,8 г), который напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2. 1-(5-Хлор-4-фтор-2-гидрокси-3-йодфенил)этанон



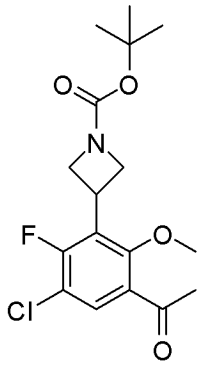
Раствор 1-(5-хлор-4-фтор-2-гидроксифенил)этанона (23,8 г, 126 ммоль) в уксусной кислоте (100 мл) обработали *N*-йодсукцинимидом (34,1 г, 151 ммоль) и перемешивали при 70°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали, разбавили EtOAc и погасили насыщенным раствором $NaHCO_3$ до прекращения выделения пузырьков. Органические слои отделили, промыли водой, высушили над $MgSO_4$ и выпарили с получением заданного продукта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3. 1-(5-Хлор-4-фтор-3-йод-2-метоксифенил)этанон



1-(5-Хлор-4-фтор-2-гидрокси-3-йодфенил)этанон (13 г, 41 ммоль) растворили *N,N*-диметилформамиде (41,3 мл). Добавили метилйодид (3,9 мл, 62 ммоль), затем карбонат калия (11 г, 83 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 1 часа. Смесь охладили до комнатной температуры, разбавили эфиром. Органические слои отделили и объединили, промыли водой, высушили над $MgSO_4$, концентрировали и очистили на силикагеле (элюируя от 0 до 10% EtOAc в гексанах) с получением заданного продукта (10 г, 70%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_9H_8ClFIO_2$ $(M+H)^+$: m/z=328,9; найдено: 328,9.

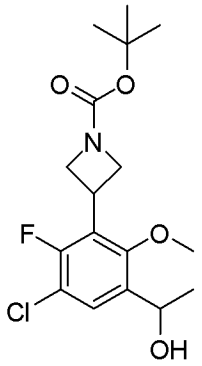
Стадия 4. трет-Бутил 3-(3-ацетил-5-хлор-6-фтор-2-метоксифенил)азетидин-1-карбоксилат



Цинк (0,682 г, 10,4 ммоль) суспендировали с 1,2-дибромэтаном (0,0598 мл, 0,694 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (12 мл). Смесь нагревали при 70 °C в течение 10 минут, а затем охладили до комнатной температуры. По каплям добавили триметилхлорсилан (0,088 мл, 0,69 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 1 часа. Затем добавили раствор *трет*-бутил 3-йодазетидин-1-карбоксилата (2,5 г, 8,7 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (10 мл) и нагревали смесь при 40°C в течение 1 часа, затем добавили смесь 1-(5-хлор-4-фтор-3-йод-2-метоксифенил)этанона (3,0 г, 9,1 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (0,16 г, 0,17 ммоль) и три-(2-фурил)фосфина (0,081 г, 0,35 ммоль) в *N,N*-

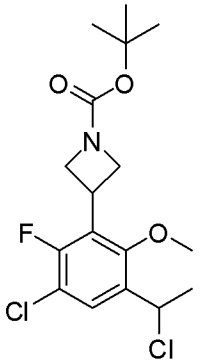
диметилформамиде (20 мл). Реакционную смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение ночи. Затем смесь охладили до комнатной температуры и разделили между эфиром и насыщенным раствором NH_4Cl. Органические слои промыли водой, высушили над $MgSO_4$, концентрировали и очистили на силикагеле (элюируя от 0 до 25% EtOAc в гексанах) с получением заданного продукта (0,8 г). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{17}H_{21}ClFNO_4Na$ $(M+Na)^+$: m/z=380,1; найдено: 380,1.

Стадия 5. трет-Бутил 3-[3-хлор-2-фтор-5-(1-гидроксиэтил)-6-метоксифенил]азетидин-1-карбоксилат



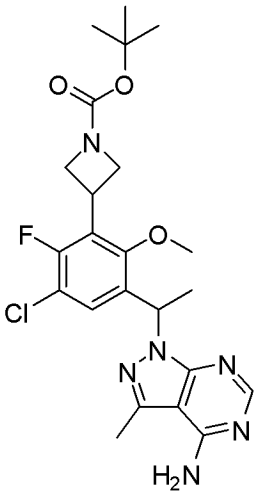
К раствору *трет*-бутил 3-(3-ацетил-5-хлор-6-фтор-2-метоксифенил)азетидин-1-карбоксилата (0,17 г, 0,48 ммоль) в метаноле (3 мл), охлажденному до 0 °C, добавили тетрагидроборат натрия (0,022 г, 0,57 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем погасили водой, экстрагировали EtOAc. Органические слои объединили, высушили над $MgSO_4$ и концентрировали с получением неочищенного спирта (0,19 г). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{17}H_{23}ClFNO_4Na$ $(M+Na)^+$: m/z=382,1; найдено: 382,0.

Стадия 6. трет-Бутил 3-[3-хлор-5-(1-хлорэтил)-2-фтор-6-метоксифенил]азетидин-1-карбоксилат



Цианурхлорид (140 мг, 0,78 ммоль) добавили к *N,N*-диметилформамиду (0,059 мл, 0,77 ммоль) при комнатной температуре. После образования белого твердого вещества (приблизительно 10 минут), добавили метиленхлорид (4 мл), затем *трет*-бутил 3-[3-хлор-2-фтор-5-(1-гидроксиэтил)-6-метоксифенил]азетидин-1-карбоксилат (197 мг, 0,547 ммоль). После добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавили воду, а затем разбавили дихлорметаном. Органические фазы промыли насыщенным раствором $NaHCO_3$, водой и насыщенным солевым раствором, высушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Полученный остаток очистили на силикагеле (элюируя 0-30% EtOAc в гексанах) с получением заданного продукта (110 мг, 53%).

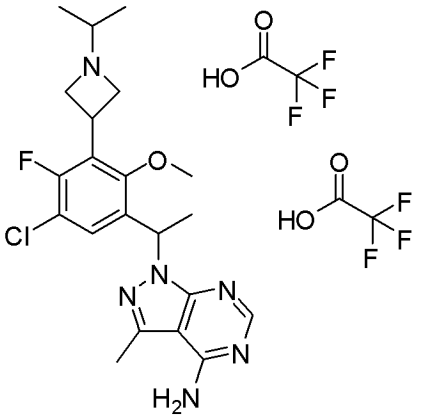
Стадия 7. трет-Бутил 3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-фтор-2-метоксифенил}азетидин-1-карбоксилат



К раствору 3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (7,9 мг, 0,053 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (0,6 мл) добавили гидрид

натрия (60%, 2,5 мг, 0,11 ммоль) при 0°C и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 10 минут. К этой смеси добавили раствор *трет*-бутил 3-[3-хлор-5-(1-хлорэтил)-2-фтор-6-метоксифенил]азетидин-1-карбоксилата (20 мг, 0,053 ммоль) в *N*,*N*-диметилформамиде (0,3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 35°C в течение ночи, затем погасили водой, экстрагировали эфиром. Объединенные органические слои высушили над $MgSO_4$ и концентрировали с получением заданного продукта, который напрямую использовали на следующей стадии. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{23}H_{29}ClFN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z=491,2; найдено: 491,1.

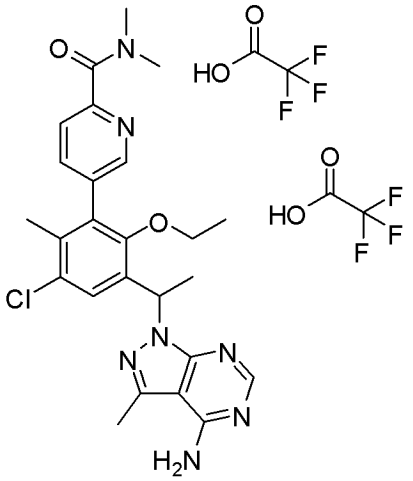
Стадия 8. 1-{1-[5-Хлор-4-фтор-3-(1-изопропилазетидин-3-ил)-2-метоксифенил]этил}-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина бис(трифторацетат)



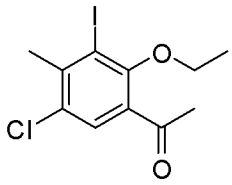
Смесь *трет*-бутил 3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-фтор-2-метоксифенил}азетидин-1-карбоксилата (14 мг, 0,028 ммоль) в метиленхлориде (0,2 мл) обрабатывали 4,0 М хлороводородом в диоксане (0,2 мл, 0,8 ммоль) при комнатной температуре в течение 1 часа, а затем растворитель удалили с получением HCl соли 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-4-фтор-2-метоксифенил)этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина. К смеси неочищенной HCl соли в ацетонитриле (0,1 мл)/метаноле (0,1 мл)/тетрагидрофуране (0,1 мл) добавили *N*,*N*-диизопропилэтиламин (0,1 мл, 0,6 ммоль), затем ацетон (0,050 мл, 0,68 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 минут, затем добавили триацетоксиборгидрид натрия (0,030 г, 0,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем погасили и очистили на ОФ-ВЭЖХ (колонка

XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,05% ТФК, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта в виде ТФК соли. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{21}H_{27}ClFN_6O$ $(M+H)^+$: m/z=433,2; найдено: 433,1.

Пример 14. 5-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида бис(трифторацетат)

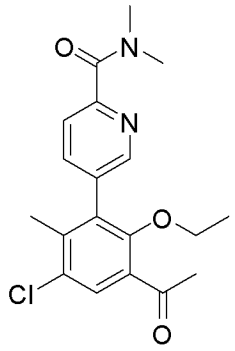


Стадия 1. 1-(5-Хлор-2-этокси-3-йод-4-метилфенил)этанон



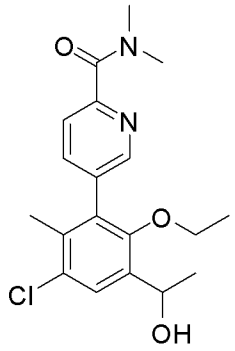
1-(5-Хлор-2-гидрокси-3-йод-4-метилфенил)этанон (18,9 г, 60,9 ммоль) (из Примера 1, стадия 1) растворили в *N*,*N*-диметилформамиде (60,8 мл). Добавили йодэтан (7,3 мл, 91 ммоль), затем карбонат калия (17 г, 120 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 1 часа. Смесь охладили до комнатной температуры, разбавили эфиром. Органические слои объединили, промыли водой, высушили над $MgSO_4$, концентрировали и очистили на силикагеле (элюируя от 0 до 10% EtOAc в гексанах) с получением заданного продукта (18,9 г, 91,7%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{11}H_{13}ClIO_2$ $(M+H)^+$: m/z=339,0; найдено: 339,0.

Стадия 2. 5-(3-Ацетил-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамид



К смеси 1-(5-хлор-2-этокси-3-йод-4-метилфенил)этанона (0,69 г, 2,0 ммоль) и *N,N*-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-карбоксамида (0,68 г, 2,4 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавили карбонат калия (0,56 г, 4,1 ммоль) в воде (3 мл, 200 ммоль). Реакционную смесь продули N_2. Добавили тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (0,24 г, 0,20 ммоль) и продули N_2. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 95 °C. Реакционную смесь разбавили водой, экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои высушили над $MgSO_4$, концентрировали и очистили на силикагеле (элюируя 0-90% EtOAc в гексанах) с получением заданного продукта (0,6 г, 82%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{19}H_{22}ClN_2O_3$ $(M+H)^+$: m/z=361,1; найдено: 361,0.

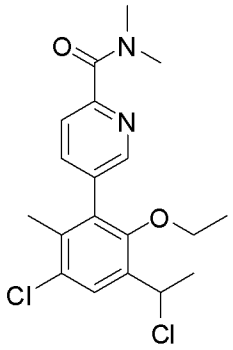
Стадия 3. 5-[3-Хлор-6-этокси-5-(1-гидроксиэтил)-2-метилфенил]-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамид



К раствору 5-(3-ацетил-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)-*N,N*-диметилпиридин-2-карбоксамида (0,60 г, 1,7 ммоль) в метаноле (10 мл), охлажденному до 0 °C, добавили тетрагидроборат натрия (0,075 г, 2,0 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем погасили водой, экстрагировали EtOAc. Экстракты высушили над $MgSO_4$ и концентрировали с получением

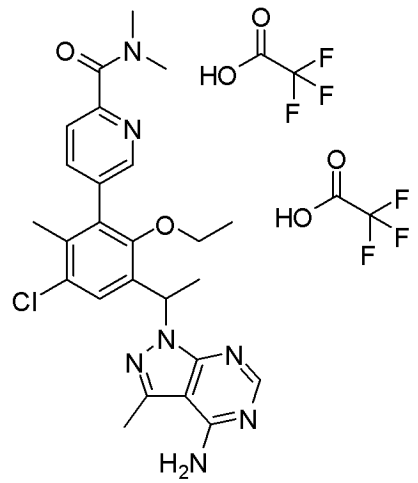
неочищенного спирта (0,6 г). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{19}H_{24}ClN_2O_3$ $(M+H)^+$: m/z=363,1; найдено: 363,0.

Стадия 4. 5-[3-Хлор-5-(1-хлорэтил)-6-этокси-2-метилфенил]-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамид



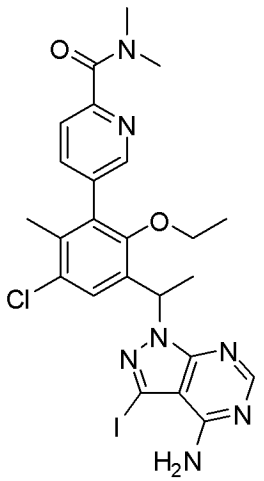
Цианурхлорид (0,43 г, 2,3 ммоль) добавили к *N,N*-диметилформамиду (0,18 мл, 2,3 ммоль) при комнатной температуре. После образования белого твердого вещества (10 минут), добавили метиленхлорид (10 мл), затем 5-[3-хлор-6-этокси-5-(1-гидроксиэтил)-2-метилфенил]-*N,N*-диметилпиридин-2-карбоксамид (0,6 г, 2 ммоль). После добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем разбавили дихлорметаном и промыли насыщенным раствором $NaHCO_3$. Органические слои высушили над $MgSO_4$, концентрировали. Остаток очистили на силикагеле (элюируя от 0 до 50% EtOAc в гексанах) с получением заданного продукта (0,58, 90%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{19}H_{23}Cl_2N\,O_2$ $(M+H)^+$: m/z=381,1; найдено: 381,0.

Стадия 5. 5-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамида бис(трифторацетат)



К раствору 3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (47 мг, 0,31 ммоль) в *N*,*N*-диметилформамиде (3 мл) добавили гидрид натрия (60%, 12,6 мг, 0,524 ммоль) при 0°C и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 10 минут. К этой смеси добавили раствор 5-[3-хлор-5-(1-хлорэтил)-6-этокси-2-метилфенил]-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида (100 мг, 0,3 ммоль, из Примера 14, стадия 4) в *N*,*N*-диметилформамиде (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 35°C в течение ночи. Реакционную смесь погасили и нанесли на ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,05% ТФК, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта в виде бис-ТФК соли. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{25}H_{29}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z=494,2; найдено: 494,1.

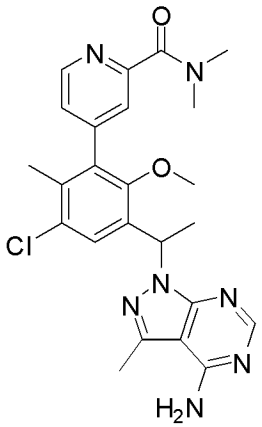
Пример 15. 5-{3-[1-(4-Амино-3-йод-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамид



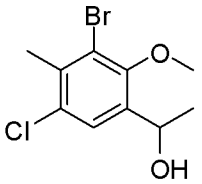
К смеси 3-йод-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (производство CNH Technologies, 120 мг, 0,46 ммоль), карбоната цезия (200 мг, 0,62 ммоль) и йодида калия (7,0 мг, 0,042 ммоль) в *N*,*N*-диметилформамиде (1 мл) добавили 5-[3-хлор-5-(1-хлорэтил)-6-этокси-2-метилфенил]-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамид (160 мг, 0,42 ммоль, из Примера 14, стадия 4) и перемешивали смесь при 140°C в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавили водой, экстрагировали эфиром. Объединенные органические слои высушили

над $MgSO_4$, концентрировали и очистили на силикагеле (элюируя от 0 до 10% MeOH в дихлорметане) с получением заданного продукта (0,12 г, 47%). Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{24}H_{26}ClIN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z=606,1; найдено: 606,0.

Пример 16. 4-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамид

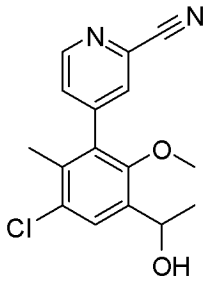


Стадия 1. 1-(3-Бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этанол



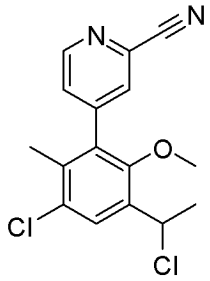
Тетрагидроборат натрия (0,31 г, 8,1 ммоль) добавили к смеси 1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этанона (из Примера 11, стадия 1) (1,5 г, 5,4 ммоль) в метаноле (25 мл) при 0 °C, и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удалили, а полученный остаток разбавили этилацетатом, промыли насыщенным раствором $NaHCO_3$, водой, насыщенным солевым раствором, затем высушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили силикагелевой хроматографией, элюируя от 0 до 40% EtOAc в гексанах (0,30 г, 90%).

Стадия 2. 4-[3-Хлор-5-(1-гидроксиэтил)-6-метокси-2-метилфенил]пиридин-2-карбонитрил



Смесь 1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этанола (0,30 г, 1,10 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-карбонитрила (производство Combi-Blocks, 0,27 г, 1,2 ммоль), карбоната натрия (230 мг, 2,1 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II), комплекса с дихлорметаном (1:1) (100 мг, 0,13 ммоль) в ацетонитриле (8 мл)/воде (2 мл) дегазировали, а затем заполнили N_2. Реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение 2 часов, затем охладили и разбавили этилацетатом, промыли насыщенным раствором $NaHCO_3$, водой, насыщенным солевым раствором, высушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили силикагелевой хроматографией, элюируя от 0 до 40% EtOAc в гексанах (0,249 г, 75%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{16}H_{16}ClN_2O_2$ $(M+H)^+$: m/z=303,1; найдено: 303,0

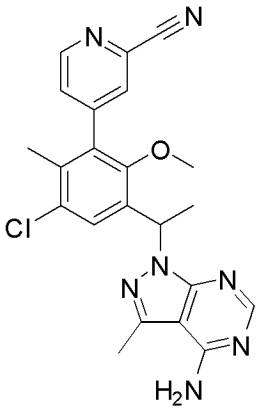
Стадия 3. 4-[3-Хлор-5-(1-хлорэтил)-6-метокси-2-метилфенил]пиридин-2-карбонитрил



Смесь цианурхлорида (170 мг, 0,94 ммоль) и *N,N*-диметилформамида (73 мкл, 0,94 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, а затем добавили раствор 4-[3-хлор-5-(1-гидроксиэтил)-6-метокси-2-метилфенил]пиридин-2-карбонитрила (190 мг, 0,628 ммоль) в метиленхлориде (4 мл) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавили метиленхлоридом, промыли насыщенным раствором $NaHCO_3$, водой, насыщенным солевым раствором,

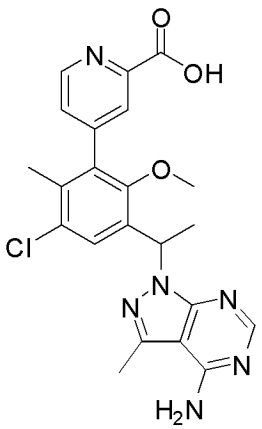
высушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт использовали напрямую на следующей стадии без очистки (121 мг, 60%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{16}H_{15}Cl_2N_2O$ $(M+H)^+$: m/z=321,0; найдено: 321,0

Стадия 4. 4-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}пиридин-2-карбонитрил



Гидрид натрия (20 мг, 0,50 ммоль) добавили к смеси 4-[3-хлор-5-(1-хлорэтил)-6-метокси-2-метилфенил]пиридин-2-карбонитрила (90 мг, 0,28 ммоль), 3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (63 мг, 0,42 ммоль) в *N*,*N*-диметилформамиде (4 мл) и перемешивали реакционную смесь при 30°C в течение ночи. Смесь охладили, обработали водой, а затем отфильтровали с получением заданного продукта. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{22}H_{21}ClN_7O$ $(M+H)^+$: m/z=434,1; найдено: 434,2

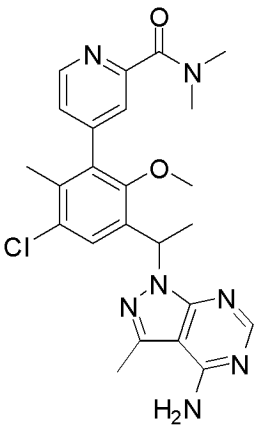
Стадия 5. 4-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}пиридин-2-карбоновая кислота



Гидроксид натрия (1,0 М) в воде (0,70 мл, 0,70 ммоль)

добавили к смеси 4-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}пиридин-2-карбонитрила (0,060 г, 0,14 ммоль) в этаноле (1,0 мл), и полученную смесь нагревали при 95°C в течение 6 часов. В это время добавили концентрированную HCl, чтобы довести pH до ~ 3. Растворитель удалили, а остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{22}H_{22}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z=453,1; найдено: 453,2

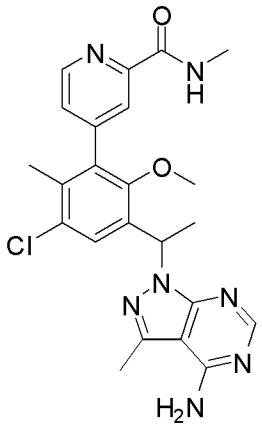
Стадия 6. 4-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамид



2,0 М Диметиламин в ТГФ (0,14 мл, 0,28 ммоль) добавили к раствору 4-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}пиридин-2-карбоновой кислоты (9,6 мг, 0,021 ммоль) и бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфата (10 мг, 0,03 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (0,7 мл) при комнатной температуре, затем добавили триэтиламин (8,8 мкл, 0,064 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Неочищенную смесь очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{24}H_{27}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z=480,2; найдено: 480,2.

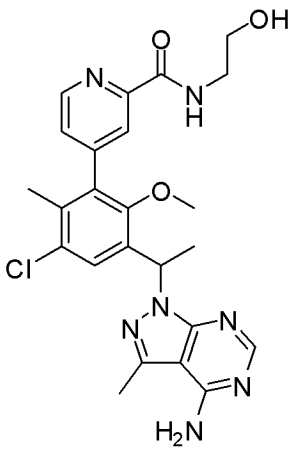
Пример 17. 4-(3-(1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)-*N*-

метилпиколинамид



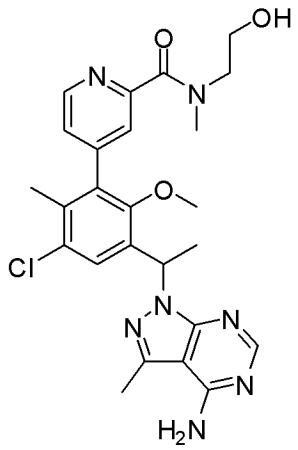
Это соединение получили по таким же способам, как описаны для Примера 16, стадия 6, используя 2,0 М раствор метиламина в ТГФ вместо 2,0 М диметиламина в ТГФ. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{23}H_{25}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z=466,2; найдено: 466,2.

Пример 18. 4-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-*N*-(2-гидроксиэтил)пиридин-2-карбоксамид



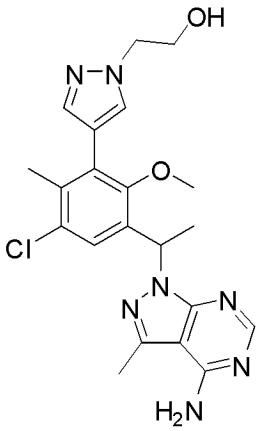
Это соединение получили по таким же способам, как описаны для Примера 16, стадия 6, используя этаноламин вместо 2,0 М диметиламина в ТГФ. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{24}H_{27}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z=496,2; найдено: 496,2.

Пример 19. 4-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-*N*-(2-гидроксиэтил)-*N*-метилпиридин-2-карбоксамид

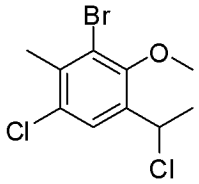


Это соединение получили по таким же способам, как описаны для Примера 16, стадия 6, используя 2-(метиламино)этанол вместо 2,0 М диметиламина в ТГФ. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{25}H_{29}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z=510,2; найдено: 510,2.

Пример 20. 2-(4-(3-(1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)-1*H*-пиразол-1-ил)этанол



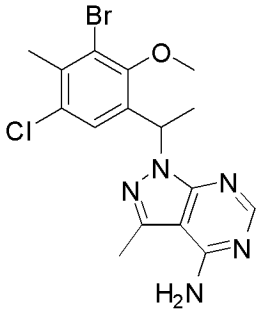
Стадия 1. 3-Бром-1-хлор-5-(1-хлорэтил)-4-метокси-2-метилбензол



Смесь цианурхлорида (1,7 г, 9,2 ммоль) и *N,N*-диметилформамида (710 мкл, 9,2 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, а затем добавили раствор 1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этанола (из Примера 16,

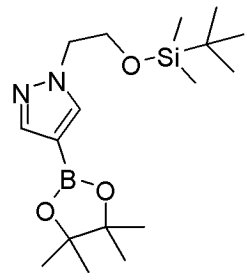
стадия 1) (1,72 г, 6,15 ммоль) в метиленхлориде (34 мл) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавили метиленхлоридом, промыли насыщенным раствором $NaHCO_3$, водой, насыщенным солевым раствором, высушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили силикагелевой хроматографией, элюируя от 0 до 10% EtOAc в гексанах (1,01 г, 60%).

Стадия 2. 1-[1-(3-Бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин



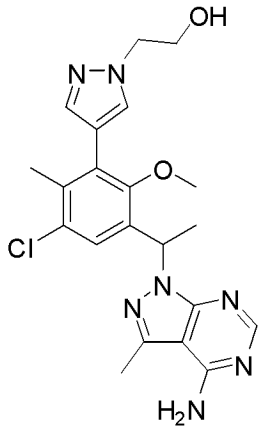
Гидрид натрия (36 мг, 0,91 ммоль) добавили к смеси 3-бром-1-хлор-5-(1-хлорэтил)-4-метокси-2-метилбензола (150 мг, 0,503 ммоль), 3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (110 мг, 0,76 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (8 мл) и перемешивали реакционную смесь при 30°C в течение ночи. Смесь разбавили метиленхлоридом, промыли насыщенным раствором $NaHCO_3$, водой, насыщенным солевым раствором, высушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили силикагелевой хроматографией, элюируя от 0 до 70% EtOAc в CH_2Cl_2 (103 мг, 50%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{16}H_{18}BrClN_5O$ $(M+H)^+$: m/z=410,0; найдено: 410. Рацемические продукты нанесли на колонку Phenomenex Lux-Cellulose 1 (21,1×250 мм, размер частиц 5 микрон), элюируя 5% этанола в гексанах со скоростью потока 18 мл/мин., ~ 13 мг/ввод, с получением двух энантиомеров.

Стадия 3. 1-(2-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}этил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол



трет-Бутоксид калия (1,0 М) в ТГФ (0,60 мл, 0,60 ммоль) добавили к раствору 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразола (0,1 г, 0,5 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (1,5 мл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут, затем охладили до 0°C и обработали (2-бромэтокси)(*трет*-бутил)диметилсиланом (0,2 мл, 0,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем разбавили этилацетатом, промыли насыщенным раствором $NaHCO_3$, водой, насыщенным солевым раствором, высушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очистили силикагелевой хроматографией, элюируя от 0 до 30% EtOAc в гексанах. Рассчитано для $C_{17}H_{34}BN_2O_3Si$ $(M+H)^+$: m/z=353,2; найдено: 353,1.

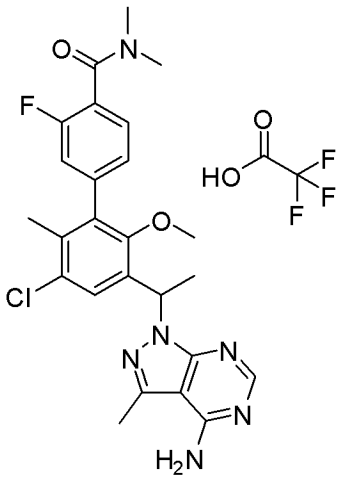
Стадия 4. 2-(4-(3-(1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)-1H-пиразол-1-ил)этанол



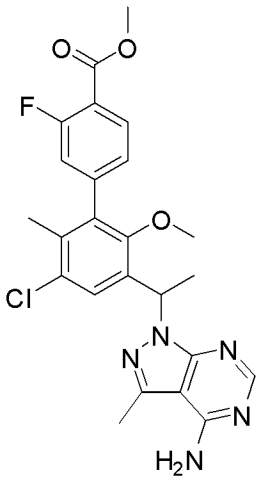
Смесь 1-[1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (0,026 г, 0,062 ммоль) (хирально чистого, первый пик из стадии 2), 1-(2-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}этил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразола (0,024 г, 0,069 ммоль),

карбоната натрия (13 мг, 0,12 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II), комплекса с дихлорметаном (1:1) (6,1 мг, 0,0075 ммоль) в ацетонитриле (0,5 мл)/воде (0,1 мл) дегазировали, затем заполнили N_2. Реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение 2 часов, затем обработали концентрированной HCl (0,1 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Неочищенную смесь очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта. Продукт выделили в виде одного энантиомера. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{21}H_{25}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z=442,2; найдено: 442,2.

Пример 21. 3'-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5'-хлор-3-фтор-2'-метокси-*N*,*N*,6'-триметилбифенил-4-карбоксамида трифторацетат

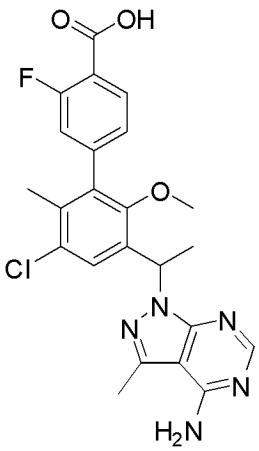


Стадия 1. Метил 3'-(1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5'-хлор-3-фтор-2'-метокси-6'-метилбифенил-4-карбоксилат



Смесь 1-[1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (60 мг, 0,15 ммоль, хирально чистого, первый пик из Примера 20, стадия 2), [3-фтор-4-(метоксикарбонил)фенил]бороновой кислоты (производство Combi-Blocks, 0,041 г, 0,20 ммоль), карбоната натрия (36 мг, 0,34 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II), комплекса с дихлорметаном (1:1) (6 мг, 0,007 ммоль) в ацетонитриле (1,2 мл)/воде (0,3 мл) вакуумировали, а затем заполнили N_2. Реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение 2 часов. Затем растворитель удалили, а неочищенную смесь очистили силикагелевой хроматографией, элюируя от 0 до 70% EtOAc в CH_2Cl_2, с получением заданного продукта (54 мг, 75%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{24}H_{24}ClFN_5O_3$ $(M+H)^+$: m/z=484,2; найдено: 484,1

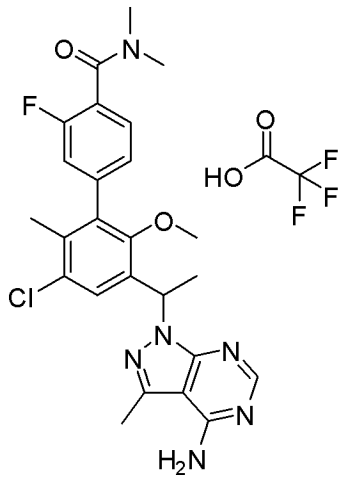
Стадия 2. 3'-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5'-хлор-3-фтор-2'-метокси-6'-метилбифенил-4-карбоновая кислота



Моногидрат гидроксида лития (13 мг, 0,31 ммоль) добавили к

раствору метил 3'-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5'-хлор-3-фтор-2'-метокси-6'-метилбифенил-4-карбоксилата, полученного выше (0,030 г, 0,062 ммоль) в метаноле (0,2 мл)/тетрагидрофуране (0,2 мл)/воде (0,09 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов, затем обработали концентрированной HCl (60 мкл), чтобы довести pH до 2. Растворитель удалили с получением неочищенного продукта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{23}H_{22}ClFN_5O_3$ $(M+H)^+$: m/z=470,1; найдено: 470,2

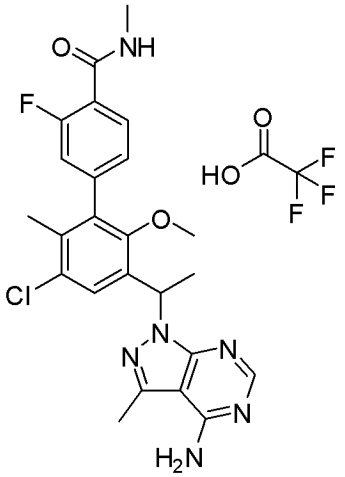
Стадия 3. 3'-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5'-хлор-3-фтор-2'-метокси-N,N,6'-триметилбифенил-4-карбоксамида трифторацетат



2,0 М Диметиламин в ТГФ (0,1 мл, 0,2 ммоль) добавили к раствору 3'-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5'-хлор-3-фтор-2'-метокси-6'-метилбифенил-4-карбоновой кислоты (12 мг, 0,026 ммоль), полученной выше, и бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфата (20 мг, 0,04 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (0,7 мл) при комнатной температуре, затем добавили триэтиламин (11 мкл, 0,077 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, погасили водой. Неочищенную смесь очистили на ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,05% ТФК, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта в виде ТФК соли. Продукт выделили в виде одного энантиомера. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{25}H_{27}ClFN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z=497,2;

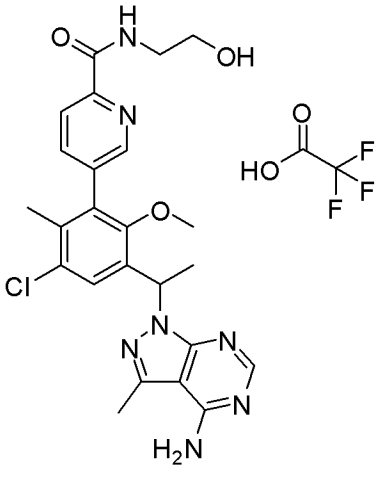
найдено: 497,2.

Пример 22. 3'-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5'-хлор-3-фтор-2'-метокси-*N*,6'-диметилбифенил-4-карбоксамида трифторацетат

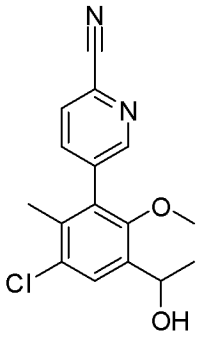


Это соединение получили по таким же способам, как описаны для Примера 21, стадия 3, используя 2,0 М метиламин в ТГФ вместо 2,0 М диметиламина в ТГФ. Продукт выделили в виде одного энантиомера. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{24}H_{25}ClFN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z=483,2; найдено: 483,2.

Пример 23. 5-(3-(1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)-*N*-(2-гидроксиэтил)пиколинамида трифторацетат

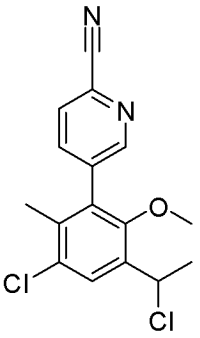


Стадия 1. 5-[3-Хлор-5-(1-гидроксиэтил)-6-метокси-2-метилфенил]пиридин-2-карбонитрил



Смесь 1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этанола (0,15 г, 0,54 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-карбонитрила (производство Frontier, 0,14 г, 0,59 ммоль), карбоната натрия (110 мг, 1,1 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II), комплекса с дихлорметаном (1:1) (52 мг, 0,064 ммоль) в ацетонитриле (4 мл)/воде (1 мл) дегазировали, а затем заполнили N_2. Реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение 2 часов, охладили, разбавили этилацетатом, промыли насыщенным раствором $NaHCO_3$, водой, насыщенным солевым раствором, а затем высушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили силикагелевой хроматографией, элюируя от 0 до 40% EtOAc в гексанах, с получением заданного продукта (114 мг, 70%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{16}H_{16}ClN_2O_2$ $(M+H)^+$: m/z=303,1; найдено: 303,0

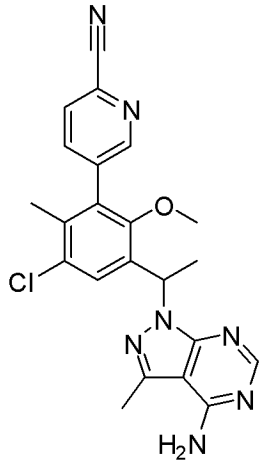
Стадия 2. 5-[3-Хлор-5-(1-хлорэтил)-6-метокси-2-метилфенил]пиридин-2-карбонитрил



Смесь цианурхлорида (170 мг, 0,94 ммоль) и *N,N*-диметилформамида (73 мкл, 0,94 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, а затем добавили раствор 4-[3-хлор-5-(1-гидроксиэтил)-6-метокси-2-метилфенил]пиридин-2-карбонитрила (190 мг, 0,628 ммоль) в метиленхлориде (5 мл) и

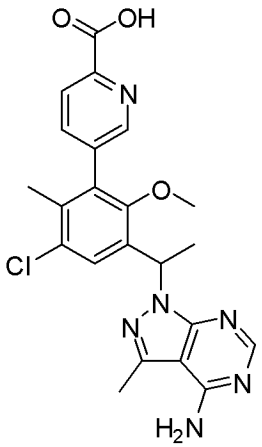
перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавили метиленхлоридом, промыли насыщенным раствором $NaHCO_3$, водой, насыщенным солевым раствором, высушили над Na_2SO_4, затем отфильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки (110 мг, 55%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{16}H_{15}Cl_2N_2O$ $(M+H)^+$: m/z=321,0; найдено: 321,0

Стадия 3. 5-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}пиридин-2-карбонитрил



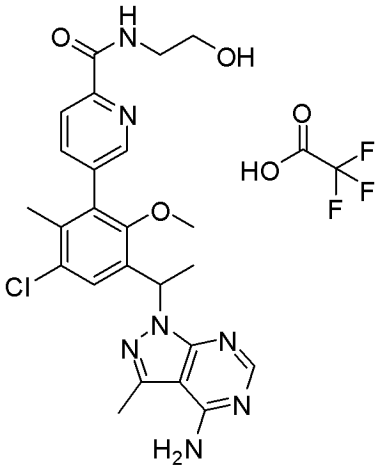
Гидрид натрия (20 мг, 0,50 ммоль) добавили к смеси 5-[3-хлор-5-(1-хлорэтил)-6-метокси-2-метилфенил]пиридин-2-карбонитрила (90 мг, 0,28 ммоль), 3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (63 мг, 0,42 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (4 мл) и перемешивали реакционную смесь при 30°C в течение ночи. Смесь обработали водой, а затем отфильтровали с получением заданного продукта. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{22}H_{21}ClN_7O$ $(M+H)^+$: m/z=434,1; найдено: 434,2

Стадия 4. 5-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}пиридин-2-карбоновая кислота



Гидроксид натрия (1,0 М) в воде (0,70 мл, 0,70 ммоль) добавили к смеси 5-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}пиридин-2-карбонитрила (0,060 г, 0,14 ммоль) в этаноле (1,0 мл). Реакционную смесь нагревали при 95°C в течение 6 часов, затем добавили концентрированную HCl, чтобы довести pH до ~ 3. Растворитель удалили, а полученный остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{22}H_{22}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z=453,1; найдено: 453,2

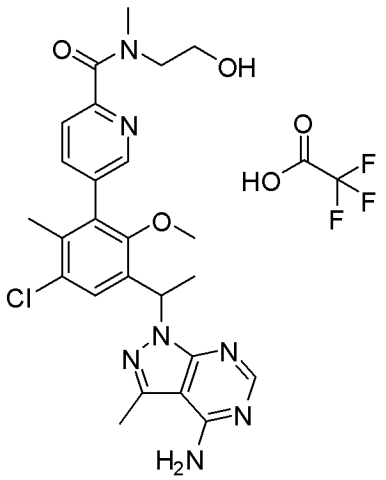
Стадия 5. 5-(3-(1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)-N-(2-гидроксиэтил)пиколинамида трифторацетат



Этаноламин (15 мкл, 0,25 ммоль) добавили к раствору 5-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}пиридин-2-карбоновой кислоты (9,6 мг, 0,021 ммоль) и бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфата (10 мг, 0,03

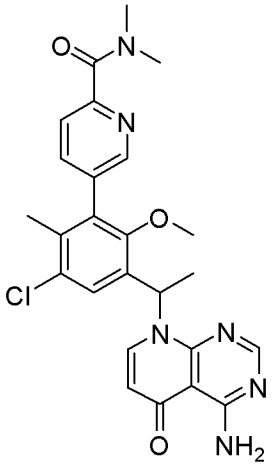
ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (0,7 мл) при комнатной температуре, затем добавили триэтиламин (8,8 мкл, 0,064 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, а затем погасили водой. Неочищенную смесь очистили на ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,05% ТФК, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта в виде ТФК соли. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{24}H_{27}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z=496,2; найдено: 496,2.

Пример 24. 4-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-*N*-(2-гидроксиэтил)-*N*-метилпиридин-2-карбоксамида трифторацетат

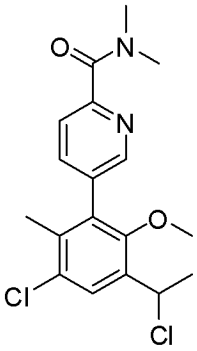


Это соединение получили по таким же способам, как описаны для Примера 23, используя 2-(метиламино)этанол вместо этаноламина. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{25}H_{29}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z=510,2; найдено: 510,2.

Пример 25. 5-{3-[1-(4-Амино-5-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-8(5*H*)-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-*N,N*-диметилпиридин-2-карбоксамид

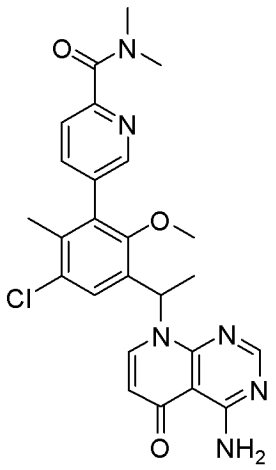


Стадия 1. 5-[3-Хлор-5-(1-хлорэтил)-6-метокси-2-метилфенил]-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамид



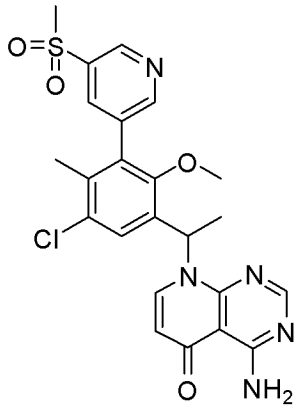
Смесь цианурхлорида (производство Aldrich, 690 мг, 3,7 ммоль) и *N,N*-диметилформамида (290 мкл, 3,7 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, а затем добавили раствор 5-[3-хлор-5-(1-гидроксиэтил)-6-метокси-2-метилфенил]-*N,N*-диметилпиридин-2-карбоксамида (869 мг, 2,49 ммоль) в метиленхлориде (14 мл) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавили метиленхлоридом, промыли насыщенным раствором $NaHCO_3$, водой, насыщенным солевым раствором, высушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали. Продукт очистили силикагелевой хроматографией, элюируя от 0 до 100% EtOAc в гексанах.

Стадия 2. 5-{3-[1-(4-Амино-5-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-8(5H)-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамид



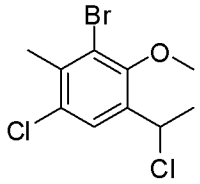
К смеси 4-аминопиридо[2,3-d]пиримидин-5(8*H*)-она (производство VWR, 4,8 мг, 0,030 ммоль), карбоната цезия (14 мг, 0,044 ммоль) и йодида калия (0,50 мг, 0,0030 ммоль) в *N*,*N*-диметилформамиде (0,1 мл) добавили 5-[3-хлор-5-(1-хлорэтил)-6-метокси-2-метилфенил]-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамид (11 мг, 0,030 ммоль). Смесь перемешивали при 140°C в течение 1 часа. Реакционную смесь нанесли на ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{25}H_{26}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z=493,2; найдено: 493,1. Рацемические продукты нанесли на колонку Phenomenex Lux-Cellulose 1 (21,1×250 мм, размер частиц 5 микрон), элюируя 30% этанола в гексанах со скоростью потока 18 мл/мин., 4,2 мг/ввод, с получением двух отдельных энантиомеров. Первый элюированный пик имел время удерживания 15,39 мин., а второй элюированный пик имел время удерживания 22,98. Для второго пика: ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 9.86 (d, *J*=5.6 Гц, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.65~7.58 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 6.84 (q, *J*=7.2 Гц, 1H), 6.22 (d, *J*=8.0 Гц), 5.95 (d, *J*=5.2 Гц, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.93 (m, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.68 (d, *J*=7.2 Гц, 3H) ppm.

Пример 26. 4-Амино-8-(1-{5-хлор-2-метокси-4-метил-3-[5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил]фенил}этил)пиридо[2,3-d]пиримидин-5(8*H*)-она бис(трифторацетат)



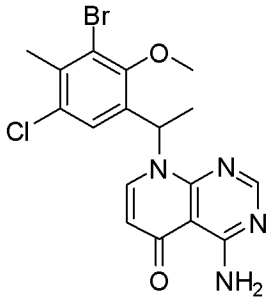
2 - ТФК

Стадия 1. 3-Бром-1-хлор-5-(1-хлорэтил)-4-метокси-2-метилбензол



Смесь цианурхлорида (1,7 г, 9,2 ммоль) и *N,N*-диметилформамида (710 мкл, 9,2 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, а затем добавили раствор 1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этанола (1,72 г, 6,15 ммоль) в метиленхлориде (34 мл) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавили метиленхлоридом, промыли насыщенным раствором $NaHCO_3$, водой, насыщенным солевым раствором, высушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили силикагелевой хроматографией, элюируя от 0 до 10% EtOAc в гексанах.

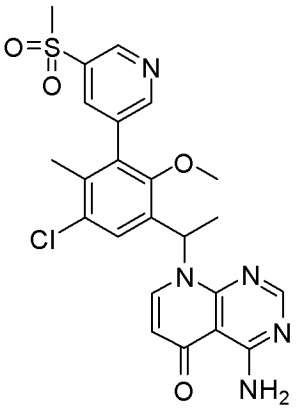
Стадия 2. 4-Амино-8-[1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]пиридо[2,3-d]пиримидин-5(8H)-он



К смеси 4-аминопиридо[2,3-d]пиримидин-5(8*H*)-она (0,80 г, 4,9 ммоль), карбоната цезия (2,4 г, 7,3 ммоль) и йодида калия (82 мг, 0,49 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (20 мл) добавили 3-

бром-1-хлор-5-(1-хлорэтил)-4-метокси-2-метилбензол (1,47 г, 4,93 ммоль) и перемешивали смесь при 140°C в течение 1 часа. Смесь разбавили водой и этилацетатом. Осадок собрали и высушили с получением заданного соединения. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{17}H_{17}BrClN_4O_2$ $(M+H)^+$: m/z=423,0; найдено: 423,0.

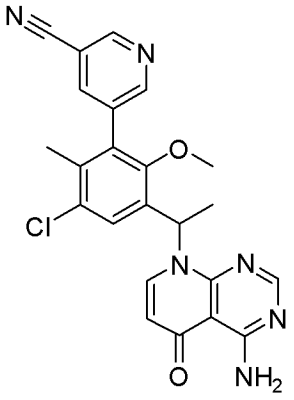
Стадия 3. 4-Амино-8-(1-{5-хлор-2-метокси-4-метил-3-[5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил]фенил}этил)пиридо[2,3-d]пиримидин-5(8H)-она бис(трифторацетат)



2 - ТФК

Смесь 4-амино-8-[1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]пиридо[2,3-d]пиримидин-5(8*H*)-она (25 мг, 0,059 ммоль), 3-(метилсульфонил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (производство PepTech, 18 мг, 0,065 ммоль), карбоната натрия (13 мг, 0,12 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II), комплекса с дихлорметаном (1:1) (5,8 мг, 0,0071 ммоль) в ацетонитриле (0,5 мл)/воде (0,1 мл) дегазировали с помощью N_2, а затем перемешивали при 90°C в течение 2 часов. Неочищенную смесь охладили и очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,05% трифторуксусной кислоты, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{23}H_{23}ClN_5O_4S$ $(M+H)^+$: m/z=500,1; найдено: 500,0.

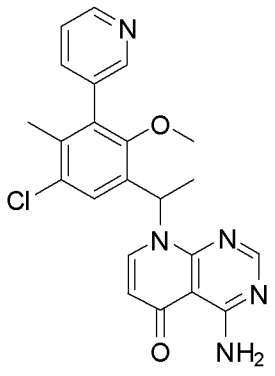
Пример 27. 5-{3-[1-(4-Амино-5-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-8(5*H*)-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}никотинонитрила бис(трифторацетат)



2 – ТФК

Это соединение получили по таким же способам, как описаны для Примера 26, используя пинаколовый эфир 3-цианопиридин-5-бороновой кислоты (производство Frontier) вместо 3-(метилсульфонил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{23}H_{20}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z=447,1; найдено: 447,1.

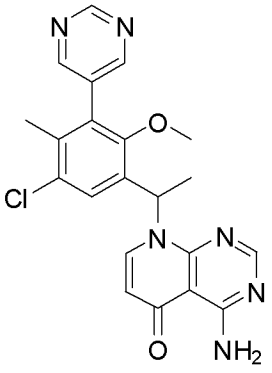
Пример 28. 4-Амино-8-[1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-пиридин-3-илфенил)этил]пиридо[2,3-d]пиримидин-5(8*H*)-она бис(трифторацетат)



2 - ТФК

Это соединение получили по таким же способам, как описаны для Примера 26, используя пиридин-3-бороновую кислоту (производство Aldrich) вместо 3-(метилсульфонил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{22}H_{21}ClN_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z=422,1; найдено: 422,0.

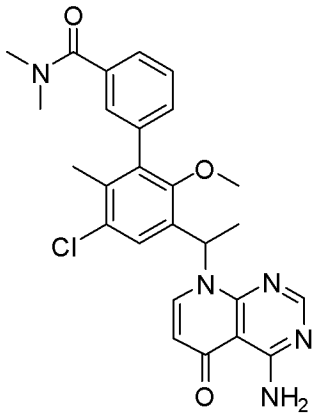
Пример 29. 4-Амино-8-[1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-пиримидин-5-илфенил)этил]пиридо[2,3-d]пиримидин-5(8*H*)-она бис(трифторацетат)



2 - ТФК

Это соединение получили по таким же способам, как описаны для Примера 26, используя пиримидин-5-бороновую кислоту (производство Frontier) вместо 3-(метилсульфонил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{21}H_{20}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z=423,1; найдено: 423,0.

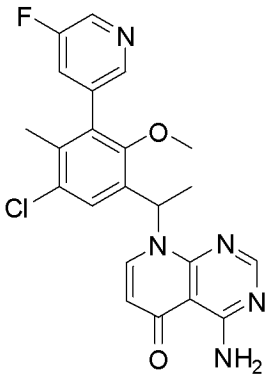
Пример 30. 3'-[1-(4-Амино-5-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-8(5*H*)-ил)этил]-5'-хлор-2'-метокси-*N*,*N*,6'-триметилбифенил-3-карбоксамида бис(трифторацетат)



2 - ТФК

Это соединение получили по таким же способам, как описаны для Примера 26, используя 3-(*N*,*N*-диметиламинокарбонил)бензолбороновую кислоту (производство Frontier) вместо 3-(метилсульфонил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{26}H_{27}ClN_5O_3$ $(M+H)^+$: m/z=492,2; найдено: 492,1.

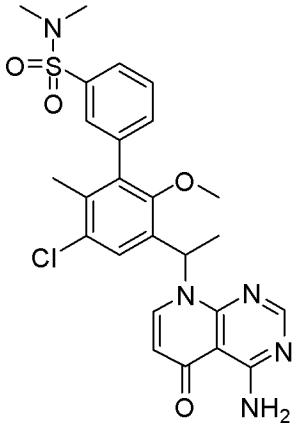
Пример 31. 4-Амино-8-{1-[5-хлор-3-(5-фторпиридин-3-ил)-2-метокси-4-метилфенил]этил}пиридо[2,3-d]пиримидин-5(8*H*)-она бис(трифторацетат)



2 - ТФК

Это соединение получили по таким же способам, как описаны для Примера 26, используя 5-фторпиридин-3-бороновую кислоту (производство Combi-Blocks) вместо 3-(метилсульфонил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{22}H_{20}ClFN_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z=440,1; найдено: 440,0.

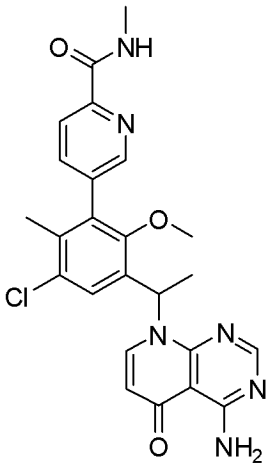
Пример 32. 3'-[1-(4-Амино-5-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-8(5*H*)-ил)этил]-5'-хлор-2'-метокси-*N*,*N*,6'-триметилбифенил-3-сульфонамида бис(трифторацетат)



2 - ТФК

Это соединение получили по таким же способам, как описаны для Примера 26, используя *N*,*N*-диметил 3-боронобензолсульфонамид (производство Combi-Blocks) вместо 3-(метилсульфонил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{25}H_{27}ClN_5O_4S$ $(M+H)^+$: m/z=528,1; найдено: 528,1.

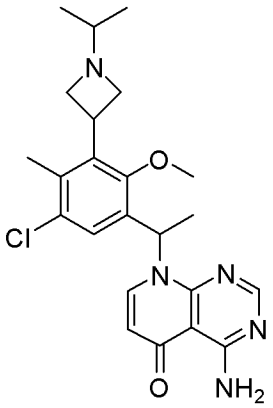
Пример 33. 5-{3-[1-(4-Амино-5-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-8(5*H*)-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-*N*-метилпиридин-2-карбоксамида бис(трифторацетат)



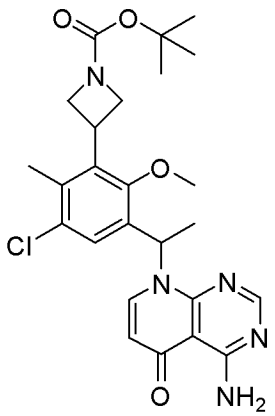
2 - ТФК

Это соединение получили по таким же способам, как описаны для Примера 26, используя пинаколовый эфир 2-(*N*-метиламидокарбокси)-5-пиридинбороновой кислоты (производство Frontier) вместо 3-(метилсульфонил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{24}H_{24}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z=479,2; найдено: 479,1.

Пример 34. 4-Амино-8-{1-[5-хлор-3-(1-изопропилазетидин-3-ил)-2-метокси-4-метилфенил]этил}пиридо[2,3-d]пиримидин-5(8*H*)-он

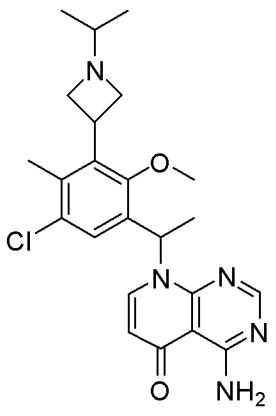


Стадия 1. трет-Бутил 3-{3-[1-(4-амино-5-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-8(5H)-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-карбоксилат



К смеси 4-аминопиридо[2,3-d]пиримидин-5(8*H*)-она (производство VWR) (8,6 мг, 0,053 ммоль), карбоната цезия (26 мг, 0,080 ммоль) и йодида калия (0,89 мг, 0,0053 ммоль) в *N*,*N*-диметилформамиде (0,2 мл) добавили *трет*-бутил 3-[3-хлор-5-(1-хлорэтил)-6-метокси-2-метилфенил]азетидин-1-карбоксилат (20 мг, 0,05 ммоль, из Примера 1, стадия 5, рацемическое промежуточное соединение). Смесь перемешивали при 140°C в течение 1 часа, затем охладили и разбавили водой, экстрагировали эфиром. Органические слои высушили над $MgSO_4$ и концентрировали с получением неочищенного продукта, который напрямую использовали на следующей стадии. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{25}H_{31}ClN_5O_4$ $(M+H)^+$: m/z=500,2; найдено: 500,1.

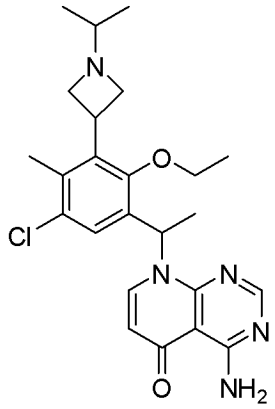
Стадия 2. 4-Амино-8-{1-[5-хлор-3-(1-изопропилазетидин-3-ил)-2-метокси-4-метилфенил]этил}пиридо[2,3-d]пиримидин-5(8H)-он



Раствор *трет*-бутил 3-{3-[1-(4-амино-5-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-8(5*H*)-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-карбоксилата (27 мг, 0,053 ммоль) в метиленхлориде (0,25 мл) обрабатывали 4,0 М хлороводородом в диоксане (0,13 мл, 0,50 ммоль) при комнатной температуре в

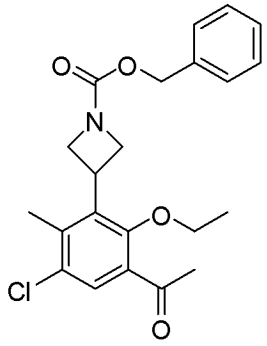
течение 1 часа, затем упарили до сухости с получением 4-амино-8-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]пиридо[2,3-d]пиримидин-5(8*H*)-она в виде HCl соли. К смеси неочищенной HCl соли в ацетонитриле (0,2 мл)/метаноле (0,2 мл)/тетрагидрофуране (0,2 мл) добавили N,N-диизопропилэтиламин (0,046 мл, 0,27 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре до растворения твердого вещества, затем обработали ацетоном (0,032 мл, 0,43 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 30 минут, затем добавили триацетоксиборгидрид натрия (0,034 г, 0,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, затем погасили и нанесли на ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{23}H_{29}ClN_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z=442,2; найдено: 442,1.

Пример 35. 4-Амино-8-{1-[5-хлор-2-этокси-3-(1-изопропилазетидин-3-ил)-4-метилфенил]этил}пиридо[2,3-d]пиримидин-5(8*H*)-она бис(трифторацетат)



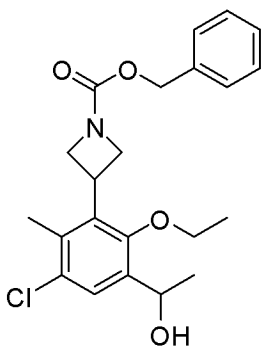
2 - ТФК

Стадия 1. Бензил 3-(3-ацетил-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)азетидин-1-карбоксилат



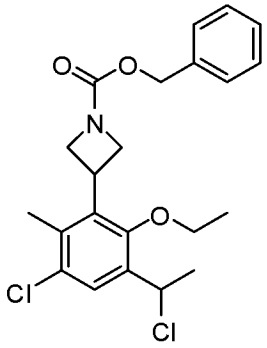
Цинк (0,967 г, 14,8 ммоль) суспендировали с 1,2-дибромэтаном (0,085 мл, 0,98 ммоль) в N,N-диметилформамиде (17 мл). Смесь нагревали при 70°C в течение 10 минут, а затем охладили до комнатной температуры. По каплям добавили триметилхлорсилан (0,125 мл, 0,984 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 1 часа. Затем добавили раствор бензил 3-йодазетидин-1-карбоксилата (производство PharmaBlock) (3,9 г, 12 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (10 мл) и нагревали смесь при 40°C в течение 1 часа, затем добавили смесь 1-(5-хлор-2-этокси-3-йод-4-метилфенил)этанона (4,4 г, 13 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (0,22 г, 0,24 ммоль) и три-(2-фурил)фосфина (0,12 г, 0,50 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (30 мл). Реакционную смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение ночи. Затем смесь охладили до комнатной температуры и разделили между эфиром и насыщенным раствором NH_4Cl. Органические слои промыли водой, высушили над $MgSO_4$, концентрировали и очистили на силикагеле (элюируя от 0 до 20% EtOAc в гексанах) с получением заданного продукта (3,87 г, 78%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{22}H_{25}ClNO_4$ $(M+H)^+$: m/z=402,1; найдено: 402,1.

Стадия 2. Бензил 3-[3-хлор-6-этокси-5-(1-гидроксиэтил)-2-метилфенил]азетидин-1-карбоксилат



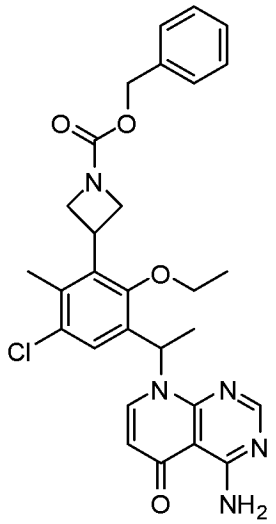
К раствору бензил 3-(3-ацетил-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)азетидин-1-карбоксилата (0,35 г, 0,87 ммоль) в метаноле (5 мл), охлажденному до 0 °C, добавили тетрагидроборат натрия (0,040 г, 1,0 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем разбавили водой, экстрагировали EtOAc. Органические слои высушили над $MgSO_4$ и концентрировали с получением неочищенного спирта (0,31 г, 88%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{22}H_{27}ClNO_4$ $(M+H)^+$: m/z=404,2; найдено: 404,0.

Стадия 3. Бензил 3-[3-хлор-5-(1-хлорэтил)-6-этокси-2-метилфенил]азетидин-1-карбоксилат



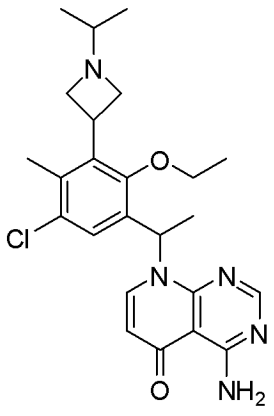
Цианурхлорид (200 мг, 1,1 ммоль) добавили к *N,N*-диметилформамиду (0,083 мл, 1,1 ммоль) при комнатной температуре. После образования белого твердого вещества (приблизительно 10 минут), добавили метиленхлорид (5 мл), затем бензил 3-[3-хлор-6-этокси-5-(1-гидроксиэтил)-2-метилфенил]азетидин-1-карбоксилат (310 мг, 0,77 ммоль). После добавления полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавили воду, а затем разбавили дихлорметаном. Органические фазы промыли насыщенным раствором $NaHCO_3$, водой и насыщенным солевым раствором, высушили над $MgSO_4$, концентрировали и очистили на силикагеле (элюируя от 0 до 40% EtOAc в гексанах) с получением заданного продукта (140 мг, 43%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{22}H_{26}Cl_2NO_3$ $(M+H)^+$: m/z=422,1; найдено: 422,0.

Стадия 4. Бензил 3-{3-[1-(4-амино-5-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-8(5H)-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}азетидин-1-карбоксилат



К смеси 4-аминопиридо[2,3-d]пиримидин-5(8*H*)-она (11,5 мг, 0,0708 ммоль), карбоната цезия (34 мг, 0,10 ммоль) и йодида калия (1,2 мг, 0,0071 ммоль) в *N*,*N*-диметилформамиде (0,2 мл) добавили бензил 3-[3-хлор-5-(1-хлорэтил)-6-этокси-2-метилфенил]азетидин-1-карбоксилат (30 мг, 0,07 ммоль). Смесь перемешивали при 140°C в течение 1 часа, охладили, а затем разбавили водой, экстрагировали эфиром. Объединенные органические слои высушили над $MgSO_4$ и концентрировали с получением неочищенного продукта, который напрямую использовали на следующей стадии. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{29}H_{31}ClN_5O_4$ $(M+H)^+$: m/z=548,2; найдено: 548,2.

Стадия 5. 4-Амино-8-{1-[5-хлор-2-этокси-3-(1-изопропилазетидин-3-ил)-4-метилфенил]этил}пиридо[2,3-d]пиримидин-5(8H)-она бис(трифторацетат)

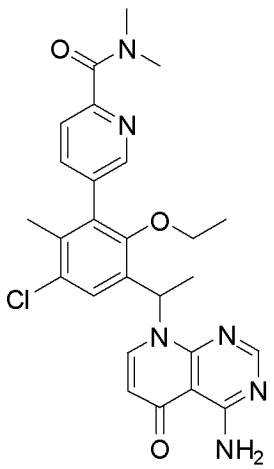


2 - ТФК

К смеси бензил 3-{3-[1-(4-амино-5-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-8(5*H*)-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}азетидин-1-карбоксилата (23 мг, 0,042 ммоль) и 5%

палладия на углероде (10 мг) в метаноле (1,6 мл) добавили 0,25 М хлороводород в воде (0,42 мл, 0,10 ммоль). Суспензию гидрогенировали под баллонным давлением H_2 при комнатной температуре в течение 2 часов. После отфильтровывания катализатора, фильтрат нейтрализовали насыщенным раствором $NaHCO_3$, экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои высушили над $MgSO_4$ и концентрировали с получением 4-амино-8-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-2-этокси-4-метилфенил)этил]пиридо[2,3-d]пиримидин-5(8*H*)-она (7 мг, 40%). К смеси неочищенного амина в ацетонитриле (0,1 мл)/метаноле (0,1 мл)/тетрагидрофуране (0,1 мл) добавили *N*,*N*-диизопропилэтиламин (0,02 мл, 0,1 ммоль), затем ацетон (0,03 мл, 0,4 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 минут, затем добавили триацетоксиборгидрид натрия (0,044 г, 0,21 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, затем погасили водой и очистили на ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,05% ТФК, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта в виде ТФК соли. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{24}H_{31}ClN_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z=456,2; найдено: 456,1.

Пример 36. 5-{3-[1-(4-Амино-5-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-8(5*H*)-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида бис(трифторацетат)

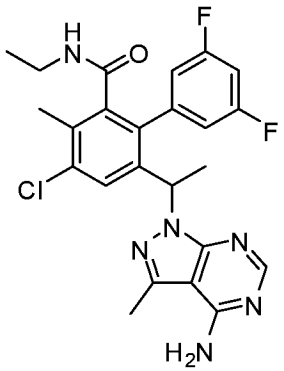


2 - ТФК

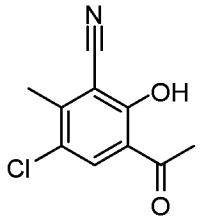
К смеси 4-аминопиридо[2,3-d]пиримидин-5(8*H*)-она (47 мг, 0,29 ммоль), карбоната цезия (130 мг, 0,39 ммоль) и йодида калия

(4,4 мг, 0,026 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (0,8 мл) добавили 5-[3-хлор-5-(1-хлорэтил)-6-этокси-2-метилфенил]-*N,N*-диметилпиридин-2-карбоксамид (100 мг, 0,3 ммоль, из Примера 14, стадия 4, рацемическое промежуточное соединение) и перемешивали смесь при 140°C в течение 1 часа. Полученную смесь разбавили MeOH, отфильтровали, а фильтрат очистили на ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,05% ТФК, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта в виде ТФК соли. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{26}H_{28}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z=507,2; найдено: 507,1.

Пример 37. 6-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-4-хлор-*N*-этил-3',5'-дифтор-3-метилбифенил-2-карбоксамид



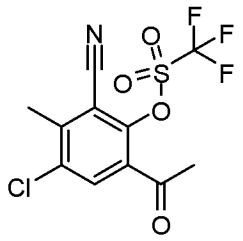
Стадия 1. 3-Ацетил-5-хлор-2-гидрокси-6-метилбензонитрил



Смесь 1-(3-бром-5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)этанона (4,85 г, 18,4 ммоль) и цианида меди (2,47 г, 27,6 ммоль) в *N*-метилпирролидиноне (15 мл) нагревали при 200°C в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры, смесь разбавили EtOAc и 1 н. HCl. Слои разделили, и водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промыли водой, затем насыщенным солевым раствором и высушили над сульфатом магния, затем концентрировали до сухости под пониженным давлением. Остаток напрямую использовали на следующей стадии (3,7 г, 96%).

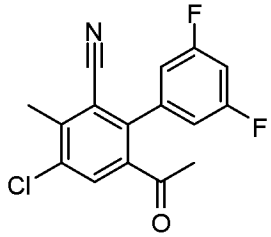
Расчетное значение по ЖХМС для $C_{10}H_9ClNO_2$ $(M+H)^+$: m/z=210,0; найдено: 210,1.

Стадия 2. 6-Ацетил-4-хлор-2-циано-3-метилфенила трифторметансульфонат



К смеси 3-ацетил-5-хлор-2-гидрокси-6-метилбензонитрила (3,70 г, 17,6 ммоль) в метиленхлориде (70 мл) добавили триэтиламин (7,4 мл, 53 ммоль), затем трифторметансульфоновый ангидрид (4,4 мл, 26 ммоль) при -78 °C. Реакционную смесь оставили постепенно нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. После погашения водой, смесь экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промыли насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом натрия и концентрировали до сухости. Остаток очистили на силикагеле, элюируя от 0 до 40% EtOAc в гексанах, с получением заданного продукта (2,54 г, 42%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{11}H_8ClF_3NO_4S$ $(M+H)^+$: m/z=342,0; найдено: 342,1.

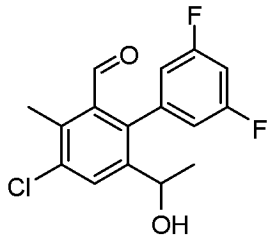
Стадия 3. 6-Ацетил-4-хлор-3',5'-дифтор-3-метилбифенил-2-карбонитрил



Двухфазный раствор 6-ацетил-4-хлор-2-циано-3-метилфенила трифторметансульфоната (3,07 г, 8,98 ммоль) и (3,5-дифторфенил)бороновой кислоты (1,70 г, 10,8 ммоль) в толуоле (30 мл)/0,8 М растворе гидрокарбоната натрия в воде (30 мл, 30 ммоль) (это был насыщенный раствор $NaHCO_3$ в воде) дегазировали с помощью N_2. Добавили тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (0,414 г, 0,359 ммоль). Смесь дегазировали с помощью N_2 в течение 5

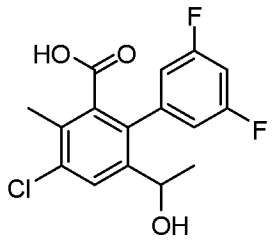
минут и нагревали при 80°C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры, смесь разбавили EtOAc. Слои разделили, а водный слой экстрагировали дополнительным количеством EtOAc. Объединенные экстракты промыли насыщенным солевым раствором, высушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали до неочищенного твердого вещества темного цвета. Этот материал растворили в $CHCl_3$ и очистили на силикагелевой колонке, элюируя от 0 до 20% EtOAc в гексанах, с получением заданного продукта (2,71 г, 99%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{16}H_{11}ClF_2NO$ $(M+H)^+$: m/z=306,0; найдено: 306,1.

Стадия 4. 4-Хлор-3',5'-дифтор-6-(1-гидроксиэтил)-3-метилбифенил-2-карбальдегид



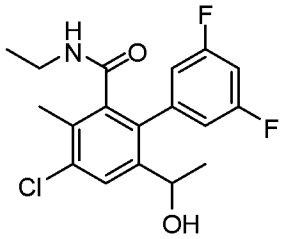
К смеси 6-ацетил-4-хлор-3',5'-дифтор-3-метилбифенил-2-карбонитрила (2,43 г, 7,95 ммоль) в метиленхлориде (50 мл) добавили 1,0 М диизобутилалюминия гидрид в гексане (19,9 мл, 19,9 ммоль) при -78 °C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры в течение 2 часов при перемешивании. Медленно добавили 5,0 М хлороводород в воде (70 мл) и продолжали перемешивание в течение 1 часа. Полученную смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промыли насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом натрия, а затем концентрировали до сухости. Остаток очистили на силикагеле, элюируя от 0 до 50% EtOAc в гексанах, с получением заданного продукта (2,4 г, 97%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{16}H_{12}ClF_2O$ $(M-OH)^+$: m/z=293,1; найдено: 293,1.

Стадия 5. 4-Хлор-3',5'-дифтор-6-(1-гидроксиэтил)-3-метилбифенил-2-карбоновая кислота



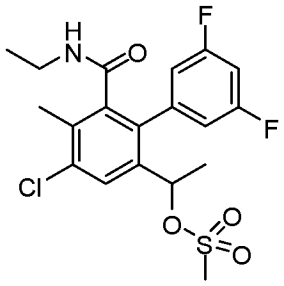
К раствору 4-хлор-3',5'-дифтор-6-(1-гидроксиэтил)-3-метилбифенил-2-карбальдегида (1,00 г, 3,22 ммоль) в метаноле (40 мл) добавили 1,0 М гидроксид натрия в воде (16 мл, 16 ммоль), затем 1,0 М гидроксид натрия в воде. После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи, смесь медленно подкислили до pH 5 с помощью 1 н. HCl, затем экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промыли насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом магния и концентрировали до сухости под пониженным давлением. Неочищенный остаток напрямую использовали на следующей стадии (1,05 г, 100%).

Стадия 6. 4-Хлор-N-этил-3',5'-дифтор-6-(1-гидроксиэтил)-3-метилбифенил-2-карбоксамид



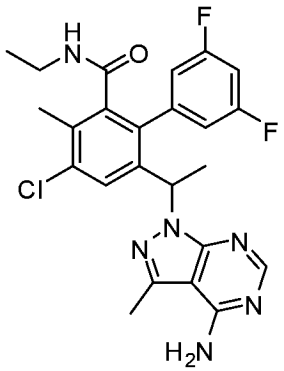
Смесь 4-хлор-3',5'-дифтор-6-(1-гидроксиэтил)-3-метилбифенил-2-карбоновой кислоты (250 мг, 0,76 ммоль), гидрохлорида этиламина (94 мг, 1,1 ммоль) и бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфата (0,51 г, 1,1 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. К полученной смеси добавили *N,N*-диизопропилэтиламин (0,40 мл, 2,3 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи, реакцию погасили водой, экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промыли водой, насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом магния, а затем концентрировали до сухости. Остаток очистили на силикагеле, элюируя от 0 до 80% EtOAc в гексанах, с получением заданного продукта (185 мг, 68%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{18}H_{19}ClF_2NO_2$ $(M+H)^+$: m/z=354,1; найдено: 354,0.

Стадия 7. 1-{4-Хлор-6-[(этиламино)карбонил]-3',5'-дифтор-5-метилбифенил-2-ил}этил метансульфонат



К смеси 4-хлор-*N*-этил-3',5'-дифтор-6-(1-гидроксиэтил)-3-метилбифенил-2-карбоксамида (185 мг, 0,523 ммоль) в метиленхлориде (3 мл) добавили *N,N*-диизопропилэтиламин (0,18 мл, 1,0 ммоль), затем метансульфонилхлорид (0,061 мл, 0,78 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, погасили, вылив в ледяную воду, и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промыли водным раствором бикарбоната натрия, высушили над сульфатом мания и выпарили до сухости. Остаток напрямую использовали на следующей стадии (0,226 г, 100%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{19}H_{21}ClF_2NO_4S$ $(M+H)^+$: m/z=432,1; найдено: 432,1.

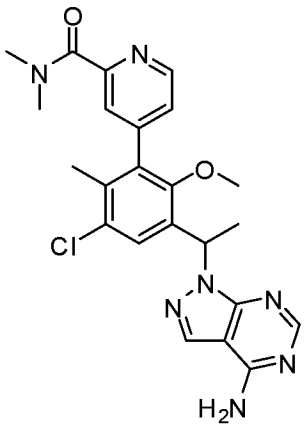
Стадия 8. 6-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-4-хлор-N-этил-3',5'-дифтор-3-метилбифенил-2-карбоксамид



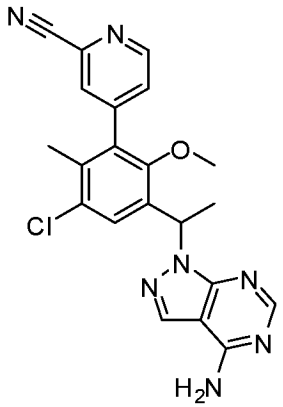
К смеси 3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (производство ChemBridge) (26 мг, 0,17 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (0,5 мл) добавили гидрид натрия (14 мг, 0,35 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 минут, к полученной смеси добавили смесь 1-{4-хлор-6-[(этиламино)карбонил]-3',5'-дифтор-5-метилбифенил-2-ил}этил

метансульфоната (50 мг, 0,1 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем погасили водой. Полученную смесь очистили на ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{24}H_{24}ClF_2N_6O$ $(M+H)^+$: m/z=485,2; найдено: 485,1

Пример 38. 4-{3-[1-(4-Амино-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-*N,N*-диметилпиридин-2-карбоксамид



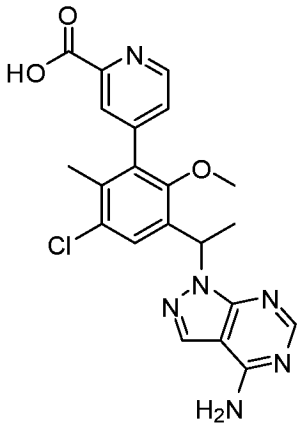
Стадия 1. 4-{3-[1-(4-амино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}пиридин-2-карбонитрил



Гидрид натрия (20, мг, 0,50 ммоль) добавили к смеси 4-[3-хлор-5-(1-хлорэтил)-6-метокси-2-метилфенил]пиридин-2-карбонитрила (из Примера 16, стадия 3) (90 мг, 0,28 ммоль), 4-аминопиразоло[3,4-d]пиримидина (производство Acros Organics) (57 мг, 0,42 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (4 мл) и перемешивали реакционную смесь при 30°C в течение ночи. Смесь обработали

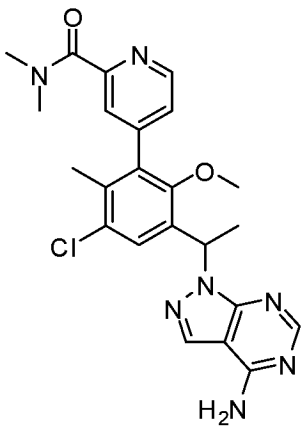
водой, а затем отфильтровали с получением заданного продукта. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{21}H_{19}ClN_7O$ $(M+H)^+$: m/z=420,1; найдено: 420,1

Стадия 2. 4-{3-[1-(4-Амино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}пиридин-2-карбоновая кислота



1,0 М гидроксид натрия в воде (0,3 мл, 0,3 ммоль) добавили к смеси 4-{3-[1-(4-амино-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}пиридин-2-карбонитрила (60 мг, 0,14 ммоль) в этаноле (0,3 мл). Реакционную смесь нагревали при 95°C в течение 6 часов, затем обработали концентрированной HCl, чтобы довести pH до ~ 3. Растворитель удалили под пониженным давлением, а полученный остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Рассчитано для $C_{21}H_{20}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z=439,1; найдено: 439,2

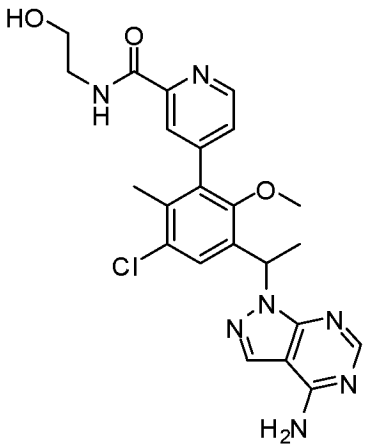
Стадия 3. 4-{3-[1-(4-Амино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамид



Диметиламин (2,0 М) в ТГФ (0,14 мл, 0,28 ммоль) добавили к

раствору 4-{3-[1-(4-амино-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}пиридин-2-карбоновой кислоты (18,6 мг, 0,042 ммоль) и бензотриаол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфата (10 мг, 0,03 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (0,7 мл) при комнатной температуре, затем добавили триэтиламин (8,8 мкл, 0,064 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, затем погасили водой. Смесь очистили на ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{23}H_{25}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z=466,2; найдено: 466,2.

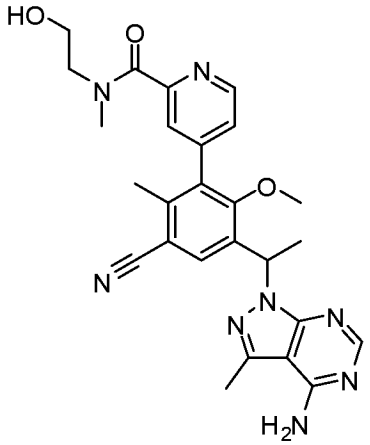
Пример 39. 4-{3-[1-(4-Амино-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-*N*-(2-гидроксиэтил)пиридин-2-карбоксамид



Этаноламин (2,0 М) в ТГФ (0,14 мл, 0,28 ммоль) добавили к раствору 4-{3-[1-(4-амино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}пиридин-2-карбоновой кислоты (из Примера 38, стадия 2) (18,6 мг, 0,042 ммоль), бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфата (10 мг, 0,03 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (0,7 мл) при комнатной температуре, затем добавили триэтиламин (8,8 мкл, 0,064 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, затем погасили водой. Смесь очистили на ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением

заданного продукта. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{23}H_{25}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z=482,2; найдено: 482,2.

Пример 40. 4-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-циано-2-метокси-6-метилфенил}-*N*-(2-гидроксиэтил)-*N*-метилпиридин-2-карбоксамид

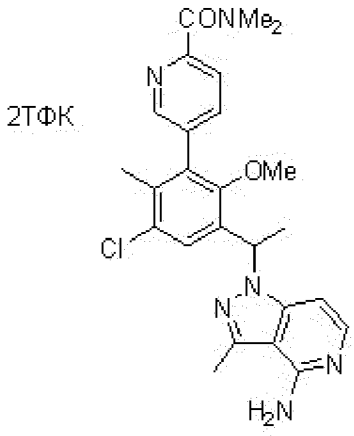


Приготовление катализатора: Безводный диметилацетамид (ДМА) перед использованием продували умеренным потоком N_2 в течение 30 минут. Приготовили 50 мМ раствор H_2SO_4 из 10 мл диметилацетамида и 26,8 мкл концентрированной H_2SO_4, а затем продували N_2 в течение 10 минут. В 8 мл пробирку, оснащенную магнитной мешалкой и крышкой с диафрагмой, добавили $Pd(OAc)_2$ (22,5 мг, 100 мкмоль) и 2-дициклогексилфосфино-2′,4′,6′-триизопропилбифенил (95,3 мг, 200 мкмоль). Пробирку три раза вакуумировали и заполняли N_2, продували умеренным потоком N_2 в течение 10 минут. Добавили H_2SO_4 (2,0 мл, 50 мМ в ДМА) и перемешивали каталитическую смесь на масляной бане при 80°C в течение 30 минут с получением гомогенного раствора кофейно-коричневого цвета.

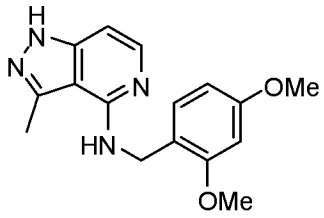
Полученный выше катализатор (0,05 мл) добавили к смеси 4-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-*N*-(2-гидроксиэтил)-*N*-метилпиридин-2-карбоксамида (из Примера 19) (4,0 мг, 0,0078 ммоль), цинка (0,22 мг, 0,0034 ммоль) и цианида цинка (0,92 мг, 0,0078 ммоль) в *N*,*N*-диметилацетамиде (0,1 мл). Смесь дегазировали, а затем нагревали реакционную смесь при 120°C в течение 1,5 часов. Неочищенную смесь нанесли на ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1%

гидроксида аммония, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{26}H_{29}N_8O_3$ $(M+H)^+$: m/z=501,2; найдено: 501,2

Пример 41. 5-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида бис(трифторацетат)

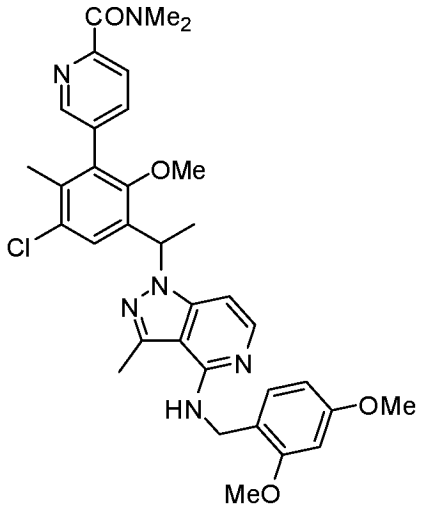


Стадия 1: N-(2,4-Диметоксибензил)-3-метил-1H-пиразоло[4,3-c]пиридин-4-амин



Раствор 4-хлор-3-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридина (330 мг, 1,9 ммоль) и 1-(2,4-диметоксифенил)метанамина (0,58 мл, 3,9 ммоль) в 1-бутаноле нагревали в микроволновом реакторе при 150°C в течение 40 минут. В результате очистки с помощью препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 60 мл/мин.) получили заданный продукт (240 мг, 42%). ЖХМС для $C_{16}H_{19}N_4O_2$ $(M+H)^+$: m/z=299,1; найдено: 299,2.

Стадия 2: 5-[3-Хлор-5-(1-{4-[(2,4-диметоксибензил)амино]-3-метил-1H-пиразоло[4,3-c]пиридин-1-ил}этил)-6-метокси-2-метилфенил]-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамид



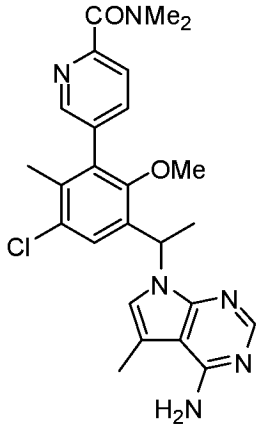
Раствор *N*-(2,4-диметоксибензил)-3-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-4-амина (110 мг, 0,37 ммоль) в *N*,*N*-диметилформамиде (2 мл) обработали гидридом натрия (30 мг, 0,75 ммоль) и перемешивали при 20°C в течение 30 минут. Реакционную смесь обработали раствором 5-[3-хлор-5-(1-хлорэтил)-6-метокси-2-метилфенил]-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида (130 мг, 0,34 ммоль) в *N*,*N*-диметилформамиде (1 мл) и нагревали при 50°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом (2x). Объединенные органические экстракты промыли водой и насыщенным солевым раствором, высушили сульфатом магния, отфильтровали и концентрировали до неочищенного остатка. В результате очистки препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 60 мл/мин.) получили заданный продукт (110 мг, 49%). ЖХМС для $C_{34}H_{38}ClN_6O_4$ $(M+H)^+$: m/z=629,3; найдено: 629,1.

Стадия 3: 5-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[4,3-c]пиридин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамида бис(трифторацетат)

Раствор 5-[3-хлор-5-(1-{4-[(2,4-диметоксибензил)амино]-3-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-1-ил}этил)-6-метокси-2-метилфенил]-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида (85 мг, 0,14 ммоль) в метиленхлориде (2 мл) обработали трифторуксусной кислотой (2 мл) и перемешивали при 20°C в течение 3 часов, и при 40°C - в течение 20 минут. В результате очистки с помощью

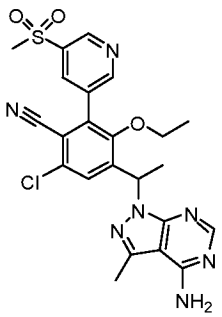
препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% трифторуксусной кислоты, со скоростью потока 60 мл/мин.) получили заданный продукт (44 мг, 46%). Продукт выделили в виде рацемической смеси. ЖХМС для $C_{25}H_{28}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z=479,2; найдено: 479,0. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 12.8 (br s, 0.5 H), 8.50 (br s, 0.5 H), 8.37 (br s, 2 H), 7.91-7.86 (m, 0.5 H), 7.80-7.75 (m, 0.5 H), 7.68-7.58 (m, 3 H), 7.17 (d, *J*=7.3 Гц, 1 H), 6.19 (q, *J*=6.9 Гц, 1 H), 3.04 (s, 3 H), 3.01 (s, 3 H), 2.94 (s, 3 H), 2.61 (s, 3 H), 2.05 (s, 3 H), 1.83 (d, *J*=6.9 Гц, 3 H).

Пример 42. 5-{3-[1-(4-Амино-5-метил-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамид

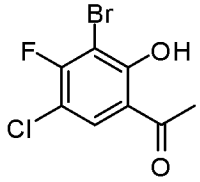


Заданное соединение получили по способу Примера 41, стадия 2, используя 5-метил-7*H*-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин [ACES Pharma, 57974] в качестве исходного материала, с выходом 18%. Продукт выделили в виде рацемической смеси. ЖХМС для $C_{25}H_{28}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z=479,2; найдено: 479,3. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 8.46 (br s, 1 H), 8.31 (br s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.87-7.83 (m, 1 H), 7.65-7.61 (m, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 6.24 (q, *J*=7.0 Гц, 1 H), 3.08 (s, 3 H), 3.01 (s, 3 H), 2.95 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 2.05 (s, 3 H), 1.78 (d, *J*=7.2 Гц, 3 H).

Пример 43. 4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-[5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил]бензонитрил

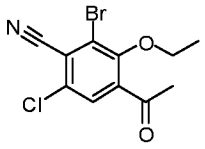


Стадия 1. 1-(3-Бром-5-хлор-4-фтор-2-гидроксифенил)этанон



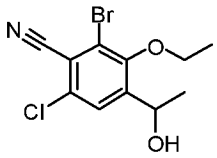
В колбу добавили 1-(5-хлор-4-фтор-2-гидроксифенил)этанон (например, из Примера 13, стадия 1) (20,0 г, 101 ммоль, 1,00 экв.) и 50% водный раствор серной кислоты (120 мл). Полученную смесь нагревали до 60°C на водяной бане при перемешивании. Тремя порциями добавили *N*-бромсукцинимид (21,52 г, 120,9 ммоль, 1,20 экв.) [7,0 г+7,0 г+7,52 г] с интервалами 8 минут. После нагревания реакционной смеси при 60°C в течение 3 часов, реакция была завершена. Реакционную смесь разбавили водой (160 мл) и дихлорметаном (ДХМ) (300 мл) и перемешивали смесь в течение 0,5 часа. Органический слой отделили, а водный слой экстрагировали дихлорметаном (100 мл). Объединенные органические слои промыли 1 н. HCl (100 мл x 2), водой (100 мл), насыщенным солевым раствором (60 мл) и концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта (29,1 г) в виде желтоватого твердого вещества. Неочищенный продукт растворили в HOAc (100 мл), а затем разбавили водой (200 мл) при перемешивании. Полученную смесь перемешивали в течение 20 минут при комнатной температуре, а продукт собрали фильтрацией и высушили с получением 1-(3-бром-5-хлор-4-фтор-2-гидроксифенил)этанона (21,8 г, 80,9%) в виде желтоватого твердого вещества. ^{1}H-ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 13.18 (s, 1 H, -OH), 7.78 (d, *J*=7.78 Гц, 1 H), 2.63 (s, 3 H).

Стадия 2. 4-Ацетил-2-бром-6-хлор-3-этоксибензонитрил



1-(3-Бром-5-хлор-4-фтор-2-гидроксифенил)этанон (2,0 г, 7,5 ммоль) смешали с цианидом калия (0,58 г, 9,0 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (16 мл, 210 ммоль) и нагревали до 85°C на масляной бане. После нагревания в течение 18 часов, реакционную смесь оставили остывать до комнатной температуры и добавили йодэтан (0,90 мл, 11 ммоль) и карбонат калия (2,1 г, 15 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 65°C и контролировали по ЖХ/МС. После нагревания в течение 3 часов реакция была завершена, смесь оставили остывать до комнатной температуры, затем растворили в этилацетате и промыли водой, насыщенным солевым раствором и высушили над сульфатом магния. Полученный раствор концентрировали с получением неочищенного продукта в виде темного маслянистого вещества. Продукт очистили колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом гексана: этилацетата, с получением 4-ацетил-2-бром-6-хлор-3-этоксибензонитрила (1,15 г, 50%) в виде твердого остатка. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{11}H_9BrClNO_2(M+H)^+$: m/z=301,9, 303,9; найдено: (отсутствие ионизации).

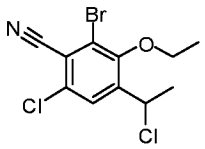
Стадия 3. 2-Бром-6-хлор-3-этокси-4-(1-гидроксиэтил)бензонитрил



Тетрагидроборат натрия (38 мг, 0,99 ммоль) добавили к смеси 4-ацетил-2-бром-6-хлор-3-этоксибензонитрила (200 мг, 0,7 ммоль) в метаноле (5 мл, 100 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, концентрировали и разделили между водой и EtOAc. Объединенные органические слои промыли насыщенным солевым раствором, высушили над $MgSO_4$, отфильтровали и концентрировали с получением неочищенного 2-бром-6-хлор-3-этокси-4-(1-гидроксиэтил)бензонитрила в виде прозрачного маслянистого

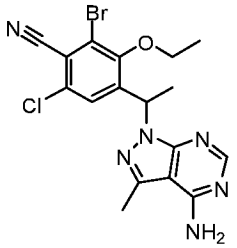
вещества (0,15 г, 100%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{11}H_{11}BrClNO_2(M+H)^+$: m/z=303,9, 305,9; найдено: 304,0, 305,9.

Стадия 4. 2-Бром-6-хлор-4-(1-хлорэтил)-3-этоксибензонитрил



Цианурхлорид (0,11 г, 0,59 ммоль) растворили в *N,N*-диметилформамиде (3 мл, 40 ммоль). После перемешивания в течение нескольких минут, добавили раствор 2-бром-6-хлор-3-этокси-4-(1-гидроксиэтил)бензонитрила (150 мг, 0,49 ммоль) в метиленхлориде (3 мл, 50 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разделили между водой и дихлорметаном. Органический слой промыли насыщенным раствором $NaHCO_3$, водой, насыщенным солевым раствором, высушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной флэш-хроматографией, элюируя градиентом 0-30% EtOAc в гексане, с получением 2-бром-6-хлор-4-(1-хлорэтил)-3-этоксибензонитрила (0,12 г, 75%) в виде полутвердого вещества. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{11}H_{10}BrCl_2NO$ $(M+H)^+$: m/z=323,9, 320,9; найдено: (слабая ионизация).

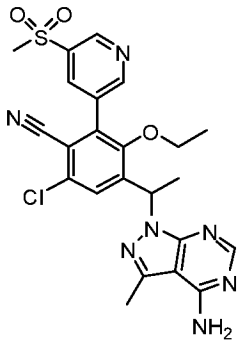
Стадия 5. 4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-2-бром-6-хлор-3-этоксибензонитрил



Гидрид натрия (16 мг, 0,41 ммоль) добавили к смеси 3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (33 мг, 0,22 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл, 40 ммоль) и перемешивали в течение 10 минут. Добавили 2-бром-6-хлор-4-(1-хлорэтил)-3-этоксибензонитрил (60 мг, 0,2 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) и перемешивали реакционную смесь при 50°C в течение ночи. Смесь разбавили метиленхлоридом, промыли насыщенным раствором $NaHCO_3$, водой, насыщенным солевым раствором, высушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали. Продукт очистили колоночной флэш-

хроматографией, элюируя 0-10% CH_2Cl_2/MeOH, с получением 4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-2-бром-6-хлор-3-этоксибензонитрила (0,05 г, 60%) в виде твердого вещества. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{17}H_{16}BrClN_6O$ $(M+H)^+$: m/z=437,0, 435,0; найдено: 436,9, 434,7.

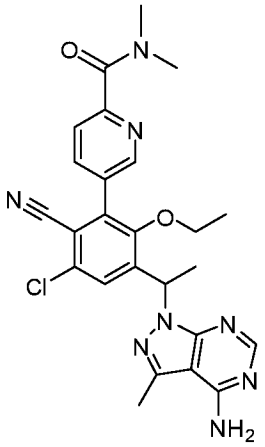
Стадия 6. 4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-[5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил]бензонитрил



К смеси 4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-2-бром-6-хлор-3-этоксибензонитрила (20 мг, 0,04 ммоль) и 3-(метилсульфонил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (19 мг, 0,069 ммоль) в ацетонитриле (2 мл, 40 ммоль) добавили карбонат натрия (10 мг, 0,09 ммоль) в воде (0,5 мл, 30 ммоль). Реакционную смесь дегазировали продуванием азота. Добавили [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II), комплекс с дихлорметаном (1:1) (2 мг, 0,002 ммоль) и дополнительно дегазировали с помощью N_2. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 2 часов. Неочищенный продукт очистили препаративной ЖХ-МС (ацетонитрил, вода, ТФК) с получением заданного продукта (0,004 г, 20%) в виде белого аморфного вещества. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{23}H_{22}ClN_7O_3S$ $(M+H)^+$: m/z=512,1; найдено: 512,2. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 9.20 (d, *J*=2.1 Гц, 1H), 9.12 (d, *J*=1.9 Гц, 1H), 8.61 (t, *J*=2.0 Гц, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.36 (q, *J*=7.0 Гц, 1H), 3.54 (dt, *J*=14.0, 7.0 Гц, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.36-3.30 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.81 (d, *J*=7.0 Гц, 3H), 0.92 (t, *J*=6.9 Гц, 3H).

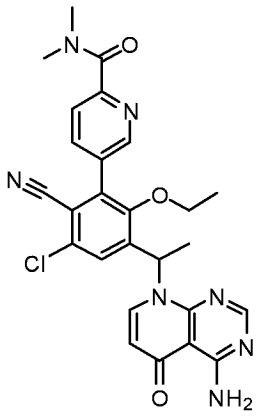
Пример 44. 5-(3-(1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-

d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил)-N,N-диметилпиколинамид



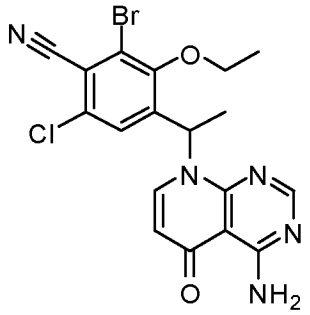
Указанное в заголовке соединение получили таким же способом, как Пример 43, стадия 6, но используя N,N-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиколинамид (Peptech, № по каталогу BE1622), с получением неочищенного продукта, который очистили на препаративной ЖХ-МС (ацетонитрил, вода, ТФК) с получением заданного продукта (0,005 г, 22%) в виде белого аморфного вещества. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{25}H_{25}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z=505,1; найдено: 505,1. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8.72 (dd, *J*=2.1, 0.7 Гц, 1H), 8.14-8.12 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.71 (dd, *J*=8.0, 0.7 Гц, 1H), 6.35 (q, *J*=7.0 Гц, 1H), 3.61-3.48 (m, 1H), 3.42-3.31 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.80 (d, *J*=7.1 Гц, 3H), 0.92 (t, *J*=7.0 Гц, 3H).

Пример 45. 5-{3-[1-(4-Амино-5-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-8(5H)-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил}-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамид



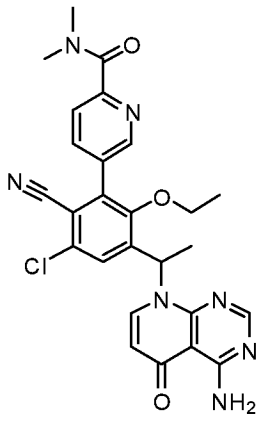
Стадия 1. 4-[1-(4-Амино-5-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-8(5H)-

ил)этил]-2-бром-6-хлор-3-этоксибензонитрил



Гидрид натрия (16 мг, 0,41 ммоль) добавили к смеси 4-аминопиридо[2,3-d]пиримидин-5(8H)-она (36 мг, 0,22 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл, 40 ммоль) и перемешивали в течение 10 минут. Добавили 2-бром-6-хлор-4-(1-хлорэтил)-3-этоксибензонитрил (Пример 43, стадия 4) (60 мг, 0,2 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) и перемешивали реакционную смесь при 50°C в течение ночи. Смесь разбавили метиленхлоридом, промыли насыщенным раствором $NaHCO_3$, водой, насыщенным солевым раствором, высушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали. Продукт очистили с помощью колоночной флэш-хроматографии, элюируя CH_2Cl_2/MeOH (0-10%), с получением 4-[1-(4-амино-5-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-8(5H)-ил)этил]-2-бром-6-хлор-3-этоксибензонитрила (0,04 г, 50%) в виде твердого вещества. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{18}H_{15}BrClN_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z=450,0, 448,0; найдено: 450,0, 448,0.

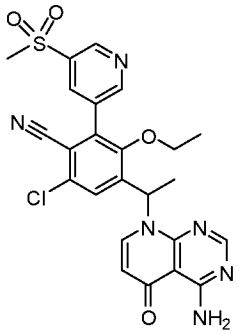
Стадия 2. 5-{3-[1-(4-Амино-5-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-8(5H)-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил}-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамид



К смеси 4-[1-(4-амино-5-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-8(5H)-ил)этил]-2-бром-6-хлор-3-этоксибензонитрила (20 мг, 0,04 ммоль) и {6-[(диметиламино)карбонил]пиридин-3-ил}бороновой кислоты (13

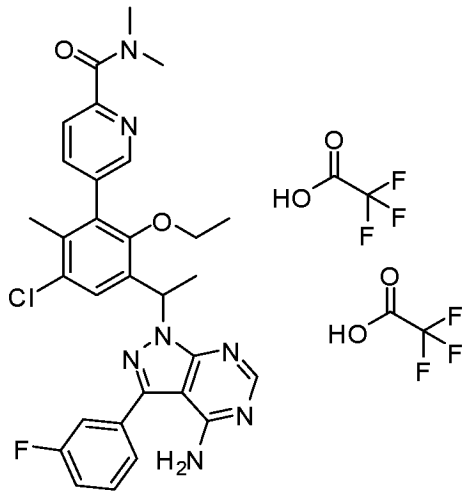
мг, 0,069 ммоль) в ацетонитриле (2 мл, 40 ммоль) добавили карбонат натрия (10 мг, 0,09 ммоль) в воде (0,5 мл, 30 ммоль). Реакционную смесь дегазировали продуванием азота. Добавили [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II), комплекс с дихлорметаном (1:1) (2 мг, 0,002 ммоль) и дополнительно дегазировали с помощью N_2. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 1 часа. Неочищенный продукт очистили препаративной ЖХ-МС (ацетонитрил, вода, ТФК) с получением заданного продукта (0,005 г, 20%) в виде белого аморфного вещества. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{26}H_{24}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z=518,1; найдено: 518,1.

Пример 46. 4-(1-(4-Амино-5-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-8(5H)-ил)этил)-6-хлор-3-этокси-2-(5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)бензонитрил



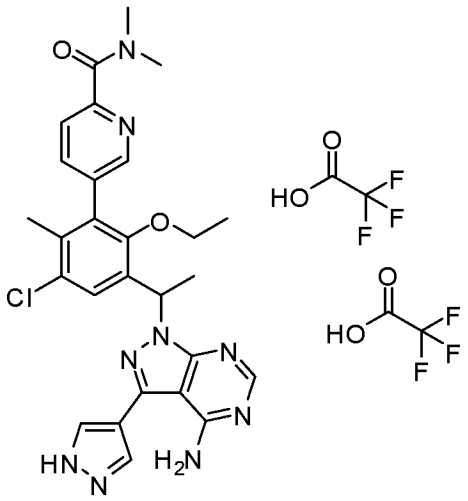
Указанное в заголовке соединение получили таким же образом, как Пример 45, стадия 2, но используя 3-(метилсульфонил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (производство Anisyn Inc., № по каталогу CT601515-3), с получением неочищенного продукта, который очистили на препаративной ЖХ-МС (ацетонитрил, вода, ТФК) с получением заданного продукта (0,005 г, 22%) в виде белого аморфного вещества. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{24}H_{21}ClN_6O_2S$ $(M+H)^+$: m/z=525,1; найдено: 525,2.

Пример 47. 5-(3-{1-[4-Амино-3-(3-фторфенил)-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида бис(трифторацетат)



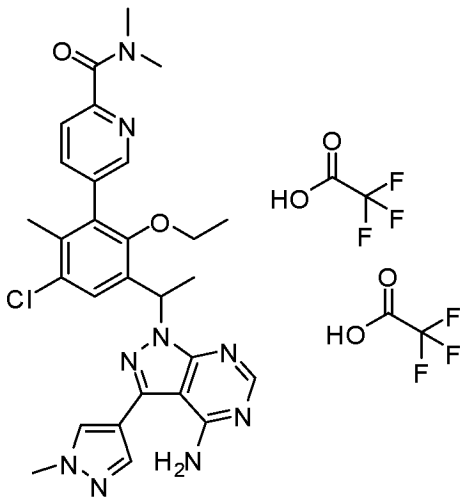
К раствору 5-{3-[1-(4-амино-3-йод-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида (из Примера 15) (15 мг, 0,025 ммоль), (3-фторфенил)бороновой кислоты (производство Aldrich) (6,9 мг, 0,050 ммоль), карбоната натрия (16 мг, 0,15 ммоль) в *N*,*N*-диметилформамиде (0,1 мл)/воде (74 мкл) под N_2 добавили тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (2,9 мг, 0,0025 ммоль). Смесь нагревали при 100°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры, смесь отфильтровали, а фильтрат очистили на ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,05% трифторуксусной кислоты, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта в виде бис-ТФК соли. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{30}H_{30}ClFN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z=574,2; найдено: 574,2.

Пример 48. 5-(3-{1-[4-Амино-3-(1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида бис(трифторацетат)



Это соединение получили по способу, описанному в Примере 47, используя 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (производство Aldrich) вместо (3-фторфенил)бороновой кислоты. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{27}H_{29}ClN_9O_2$ $(M+H)^+$: m/z=546,2; найдено: 546,2.

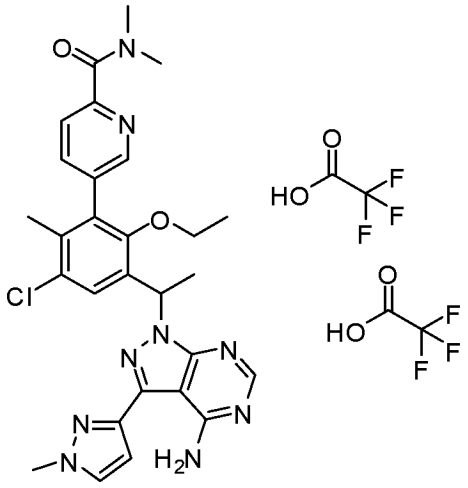
Пример 49. 5-(3-{1-[4-Амино-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида бис(трифторацетат)



Это соединение получили по способу, описанному в Примере 47, используя 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (производство Aldrich) вместо (3-фторфенил)бороновой кислоты. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{28}H_{31}ClN_9O_2$ $(M+H)^+$: m/z=560,2; найдено: 560,2.

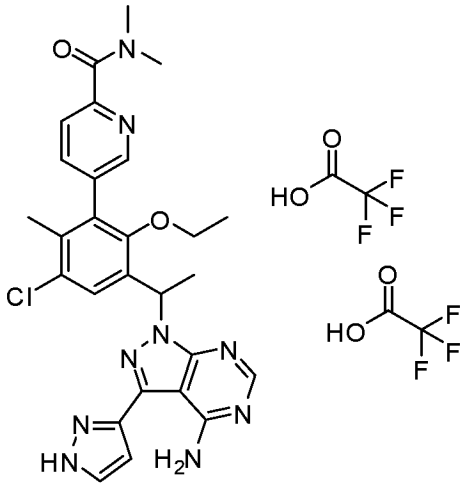
Пример 50. 5-(3-{1-[4-Амино-3-(1-метил-1*H*-пиразол-3-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-этокси-6-

метилфенил)-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида бис(трифторацетат)



Это соединение получили по способу, описанному в Примере 47, используя 1-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (производство Frontier) вместо (3-фторфенил)бороновой кислоты. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{28}H_{31}ClN_9O_2$ $(M+H)^+$: m/z=560,2; найдено: 560,2.

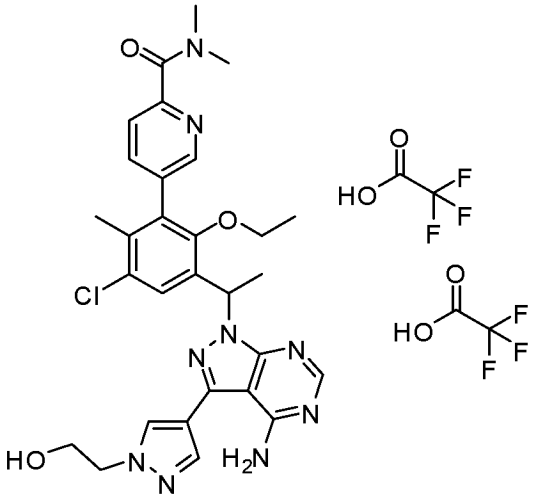
Пример 51. 5-(3-{1-[4-Амино-3-(1*H*-пиразол-3-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида бис(трифторацетат)



Это соединение получили по способу, описанному в Примере 47, используя 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (производство Aldrich) вместо (3-фторфенил)бороновой кислоты. Неочищенную смесь обрабатывали концентрированной HCl (0,1 мл) при комнатной температуре в течение 1 часа, затем очистили. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для

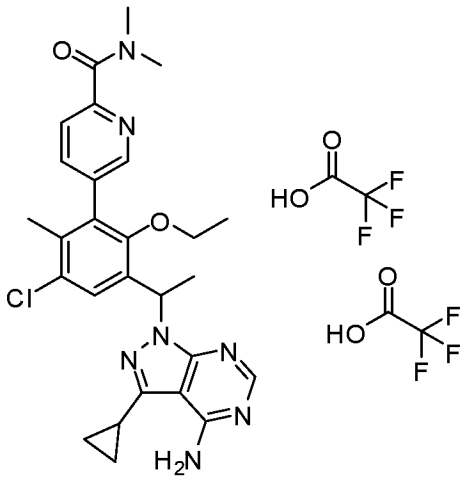
$C_{27}H_{29}ClN_9O_2$ $(M+H)^+$: m/z=546,2; найдено: 546,2.

Пример 52. 5-[3-(1-{4-Амино-3-[1-(2-гидроксиэтил)-1*H*-пиразол-4-ил]-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил}этил)-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил]-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида бис(трифторацетат)



Это соединение получили по способу, описанному в Примере 47, используя 1-(2-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}этил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразол (из Примера 20, стадия 3) вместо (3-фторфенил)бороновой кислоты. Неочищенную смесь обрабатывали концентрированной HCl (0,1 мл) при комнатной температуре в течение 1 часа, затем очистили. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{29}H_{33}ClN_9O_3$ $(M+H)^+$: m/z=590,2; найдено: 590,2.

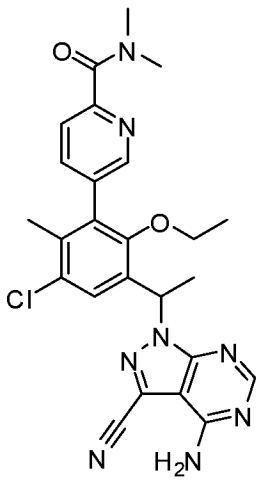
Пример 53. 5-{3-[1-(4-Амино-3-циклопропил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида бис(трифторацетат)



Смесь 5-{3-[1-(4-амино-3-йод-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-

ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида (11 мг, 0,018 ммоль, рацемическое промежуточное соединение из Примера 15), циклопропилтрифторборат калия (3,2 мг, 0,022 ммоль), фосфат калия (12 мг, 0,054 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (0,42 мг, 0,00036 ммоль) в толуоле (0,05 мл)/воде (0,02 мл) (об./об., 3/1) нагревали с дефлегматором в течение ночи. Смесь разбавили MeOH, а затем отфильтровали. Фильтрат очистили на ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,05% трифторуксусной кислоты, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта в виде бис-ТФК соли. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{27}H_{31}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z=520,2; найдено: 520,2.

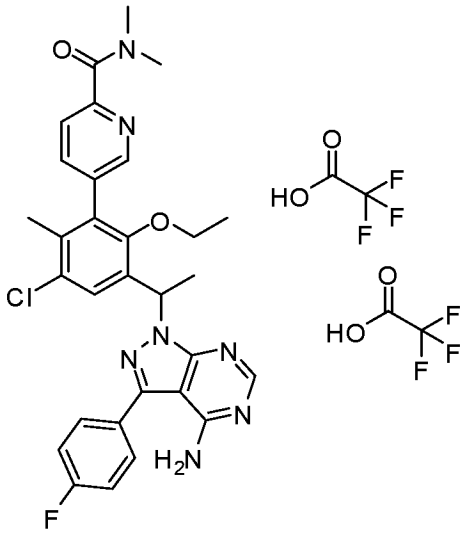
Пример 54. 5-{3-[1-(4-Амино-3-циано-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамид



Смесь 5-{3-[1-(4-амино-3-йод-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида (13 мг, 0,021 ммоль, рацемическое промежуточное соединение из Примера 15) и цианида меди (12 мг, 0,13 ммоль) в *N*,*N*-диметилформамиде (0,2 мл) нагревали при 120°C в течение ночи. Смесь отфильтровали и очистили на ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{25}H_{26}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z=505,2;

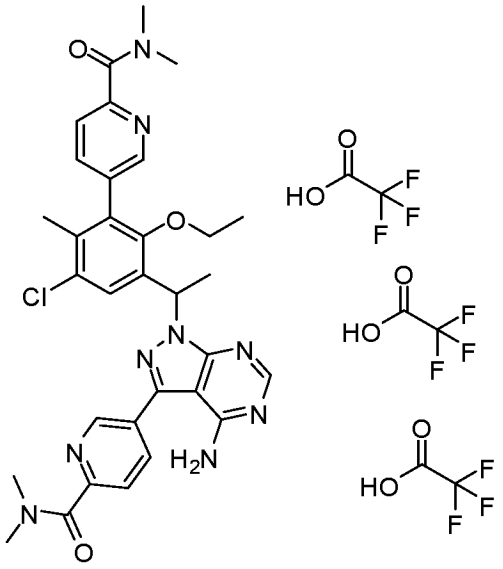
найдено: 505,2.

Пример 55. 5-(3-{1-[4-Амино-3-(4-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамида бис(трифторацетат)



Это соединение получили по способу, описанному в Примере 47, используя 4-фторфенилбороновую кислоту (производство Aldrich) вместо 3-(фторфенил)бороновой кислоты. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{30}H_{30}ClFN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z=574,2; найдено: 574,2.

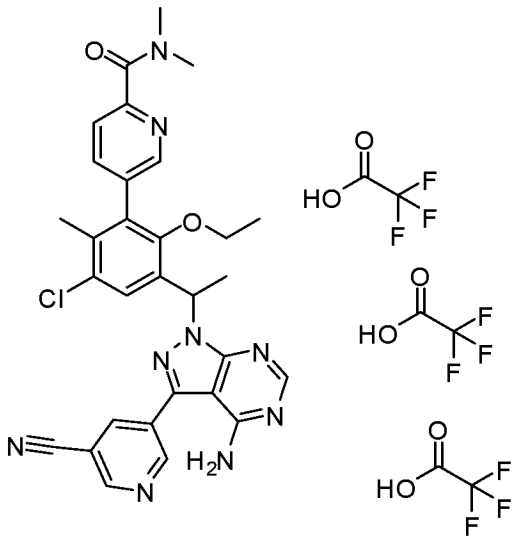
Пример 56. 5-{4-Амино-1-[1-(5-хлор-3-{6-[(диметиламино)карбонил]пиридин-3-ил}-2-этокси-4-метилфенил)этил]-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида трис(трифторацетат)



Это соединение получили по способу, описанному в Примере 47, используя *N*,*N*-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-

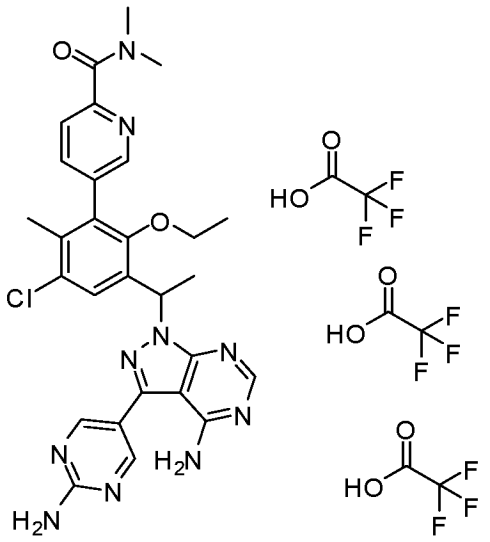
диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-карбоксамид (производство PepTech) вместо (3-фторфенил)бороновой кислоты. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{32}H_{35}ClN_9O_3$ $(M+H)^+$: m/z=628,3; найдено: 628,3.

Пример 57. 5-(3-{1-[4-Амино-3-(5-цианопиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида трис(трифторацетат)



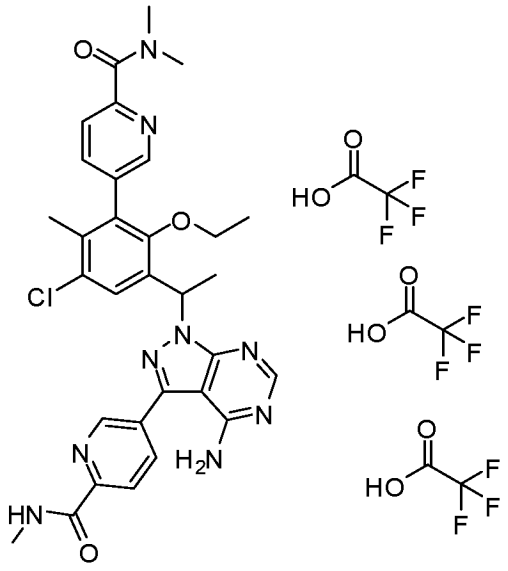
Это соединение получили по способу, описанному в Примере 47, используя 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотинонитрил (производство Frontier) вместо (3-фторфенил)бороновой кислоты. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{30}H_{29}ClN_9O_2$ $(M+H)^+$: m/z=582,2; найдено: 582,2.

Пример 58. 5-(3-{1-[4-Амино-3-(2-аминопиримидин-5-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида трис(трифторацетат)



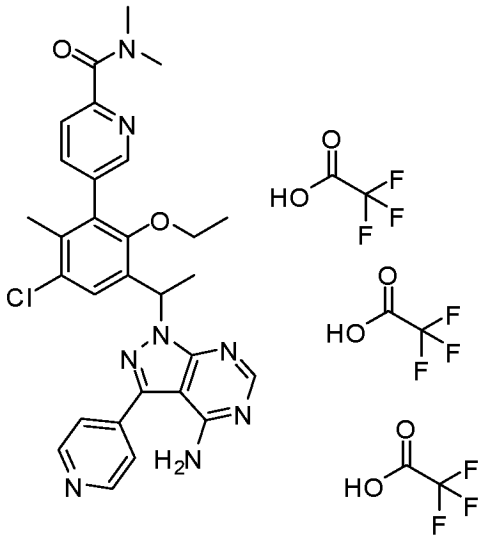
Это соединение получили по способу, описанному в Примере 47, используя 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-амин вместо (3-фторфенил)бороновой кислоты. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{28}H_{30}ClN_{10}O_2$ $(M+H)^+$: m/z=573,2; найдено: 573,2.

Пример 59. 5-{3-[1-(4-Амино-3-{6-[(метиламино)карбонил]пиридин-3-ил}-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида трис(трифторацетат)



Это соединение получили по способу, описанному в Примере 47, используя *N*-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-карбоксамид (производство Frontier) вместо (3-фторфенил)бороновой кислоты. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{31}H_{33}ClN_9O_3$ $(M+H)^+$: m/z=614,2; найдено: 614,2.

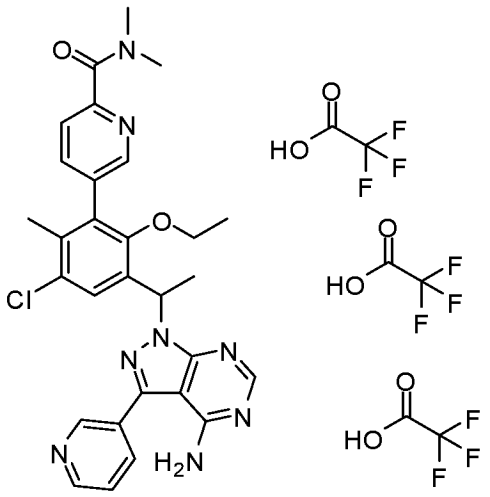
Пример 60. 5-{3-[1-(4-Амино-3-пиридин-4-ил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида трис(трифторацетат)



Это соединение получили по способу, описанному в Примере 47, используя 4-пиридинилбороновую кислоту (производство Aldrich) вместо 3-(фторфенил)бороновой кислоты. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{29}H_{30}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z=557,2; найдено: 557,2.

Пример 61. 5-{3-[1-(4-Амино-3-пиридин-3-ил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида

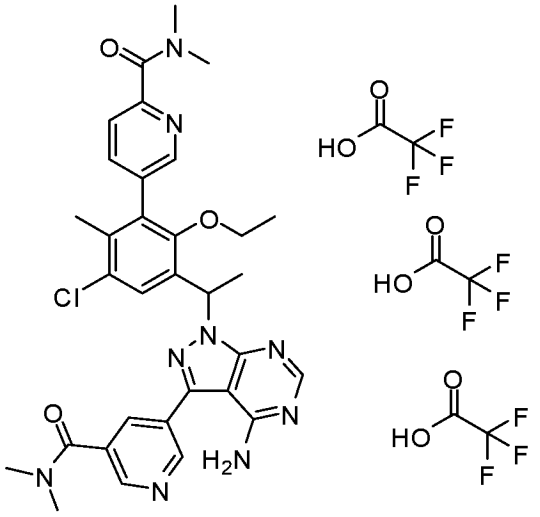
трис(трифторацетат)



Это соединение получили по способу, описанному в Примере 47, используя 3-пиридинилбороновую кислоту (производство Aldrich) вместо 3-(фторфенил)бороновой кислоты. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для

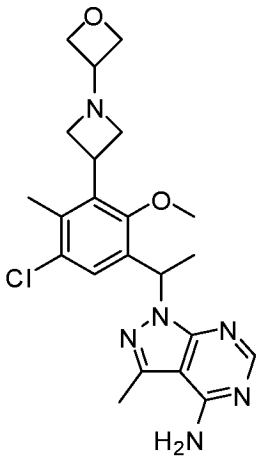
$C_{29}H_{30}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z=557,2; найдено: 557,2.

Пример 62. 5-{3-[1-(4-Амино-3-{5-[(диметиламино)карбонил]пиридин-3-ил}-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида трис(трифторацетат)



Это соединение получили по способу, описанному в Примере 47, используя *N*,*N*-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотинамид (производство PepTech) вместо (3-фторфенил)бороновой кислоты. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{32}H_{35}ClN_9O_3$ $(M+H)^+$: m/z=628,3; найдено: 628,3.

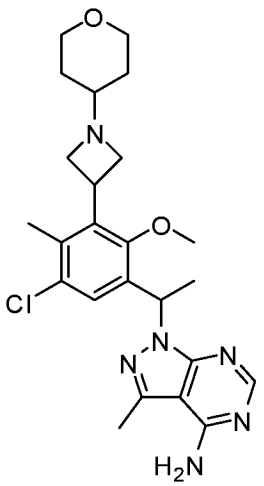
Пример 63. 1-{1-[5-Хлор-2-метокси-4-метил-3-(1-оксетан-3-илазетидин-3-ил)фенил]этил}-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин



К смеси 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина дигидрохлорида (21 мг, 0,046 ммоль, рацемическое промежуточное

соединение из Примера 2, стадия 1), оксетан-3-она (производство Synthonix, 3,6 мг, 0,050 ммоль) и триэтиламина (20 мкл, 0,14 ммоль) в метиленхлориде (0,32 мл) добавили смолу триацетоксиборгидрида натрия (40 мг, 0,091 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь отфильтровали и концентрировали, а затем очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта (2 мг, 9,9%). Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{22}H_{28}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z=443,2; найдено: 443,1.

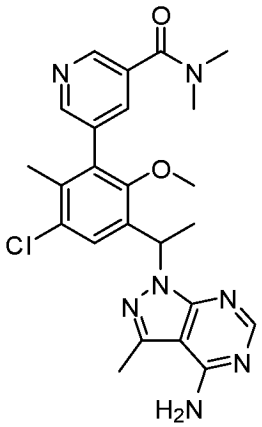
Пример 64. 1-(1-{5-Хлор-2-метокси-4-метил-3-[1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)азетидин-3-ил]фенил}этил)-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин



К смеси 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина дигидрохлорида (21 мг, 0,046 ммоль, рацемическое промежуточное соединение из Примера 2, стадия 1), тетрагидро-4*H*-пиран-4-она (производство Aldrich, 4,6 мкл, 0,050 ммоль) и триэтиламина (20 мкл, 0,14 ммоль) в метиленхлориде (0,32 мл) добавили смолу триацетоксиборгидрида натрия (40 мг, 0,091 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь отфильтровали и концентрировали, а затем очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со

скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{24}H_{32}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z=471,2; найдено: 471,2.

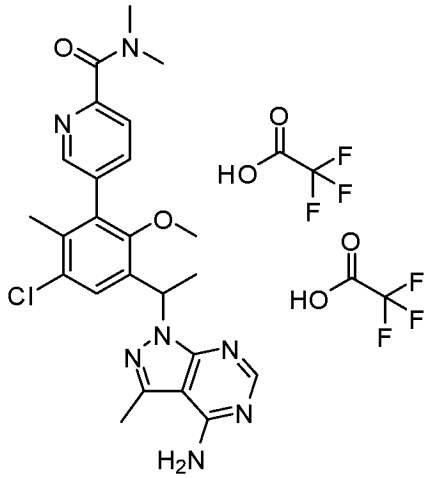
Пример 65. 5-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-*N*,*N*-диметилникотинамид



Смесь 1-[1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (25 мг, 0,061 ммоль) (хирально чистый, первый пик из Примера 20, стадия 2), *N*,*N*-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотинамида (производство PepTech) (25 мг, 0,091 ммоль), карбоната натрия (13 мг, 0,12 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II), комплекса с дихлорметаном (1:1) (9,9 мг, 0,012 ммоль) в ацетонитриле (0,8 мл)/воде (0,3 мл) дегазировали с помощью N_2, а затем перемешивали при 95°C в течение 2 часов. Смесь отфильтровали, а фильтрат очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта. Продукт выделили в виде одного энантиомера. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{24}H_{27}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z=480,2; найдено: 480,2. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.64 (1H, s), 8.54 (1H, br s), 8.13 (1H, s), 7.82 (1H, m), 7.53 (1H, s), 7.42 (2H, br s), 6.28 (1H, q, *J*=6.5 Гц), 3.22 (3H, s), 2.95 (6H, m), 2.58 (3H, s), 2.04 (3H, s), 1.77 (3H, *d*, J=6.5 Гц) ppm.

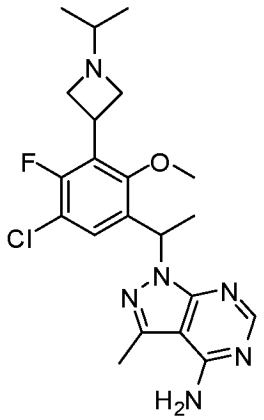
Пример 66. 5-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-*N*,*N*-

диметилпиридин-2-карбоксамида бис(трифторацетат)



Смесь 1-[1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (25 мг, 0,061 ммоль) (хирально чистый, первый пик из Примера 20, стадия 2), *N*,*N*-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-карбоксамида (25 мг, 0,091 ммоль), карбоната натрия (13 мг, 0,12 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II), комплекса с дихлорметаном (1:1) (9,9 мг, 0,012 ммоль) в ацетонитриле (0,8 мл)/воде (0,3 мл) дегазировали с помощью N_2, а затем перемешивали при 95°C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры, смесь отфильтровали, а фильтрат очистили на ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,05% трифторуксусной кислоты, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта в виде бис-ТФК соли. Продукт выделили в виде одного энантиомера. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{24}H_{27}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z=480,2; найдено: 480,2. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 8.78 (2H, br s), 8.48 (1H, m), 8.36 (1H, s), 7.86 (1H, br s), 7.65 (1H, br s), 7.58 (1H, s), 6.33 (1H, q, *J*=7.0 Гц), 3.19 (3H, s), 3.03 (3H, s), 2.97 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.06 (3H, s), 1.81 (3H, d, *J*=7.0 Гц) ppm.

Пример 67. 1-{1-[5-Хлор-4-фтор-3-(1-изопропилазетидин-3-ил)-2-метоксифенил]этил}-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин



Стадия 1. 1-[1-(3-Азетидин-3-ил-5-хлор-4-фтор-2-метоксифенил)этил]-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина дигидрохлорид

трет-Бутил 3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-фтор-2-метоксифенил}азетидин-1-карбоксилат (1,6 г, 3,2 ммоль, из Примера 13, стадия 7) обрабатывали 4,0 М хлороводородом в диоксане (8,15 мл, 32,6 ммоль) в метиленхлориде (17 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали до сухости с получением заданного продукта. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{18}H_{21}ClFN_6O$ $(M+H)^+$: m/z=391,1; найдено: 391,1.

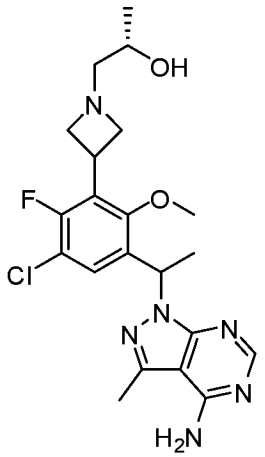
Стадия 2. 1-{1-[5-Хлор-4-фтор-3-(1-изопропилазетидин-3-ил)-2-метоксифенил]этил}-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

К смеси 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-4-фтор-2-метоксифенил)этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина дигидрохлорида (0,90 г, 1,9 ммоль, Пример 67, стадия 1), ацетона (1,0 мл, 14 ммоль) и триэтиламина (2,5 мл, 18 ммоль) в метиленхлориде (20 мл) добавили смолу триацетоксиборгидрида натрия (2,5 г, 5,8 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем отфильтровали, промыли водой, высушили над $MgSO_4$, отфильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта (870 мг, 100%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{21}H_{27}ClFN_6O$ $(M+H)^+$: m/z=433,2; найдено: 433,1

Стадия 3. Один энантиомер 1-{1-[5-хлор-4-фтор-3-(1-изопропилазетидин-3-ил)-2-метоксифенил]этил}-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина

Энантиомеры 1-{1-[5-хлор-4-фтор-3-(1-изопропилазетидин-3-ил)-2-метоксифенил]этил}-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина (870 мг, 2,0 ммоль) разделили на колонке Phenomenex Lux Cellulose-2, элюируя 10% этанола в гексанах, со скоростью потока 18 мл/мин., и с загрузкой колонки ~8 мг/ввод, для разделения двух энантиомеров. Время удерживания первого пика 10,9 мин.; время удерживания второго пика 13,6 мин. Фракции 1-ого пика (110 мг, 13%) концентрировали и очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта. Продукт выделили в виде одного энантиомера. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{21}H_{27}ClFN_6O$ $(M+H)^+$: m/z=433,2; найдено: 433,1

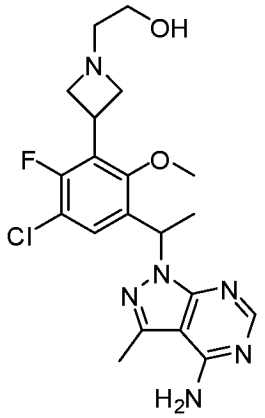
Пример 68. (2*S*)-1-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-фтор-2-метоксифенил}азетидин-1-ил)пропан-2-ол



К смеси 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-4-фтор-2-метоксифенил)этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина дигидрохлорида (15 мг, 0,032 ммоль, из Примера 67, стадия 1) и триэтиламина (18 мкл, 0,13 ммоль) в этаноле (0,53 мл) добавили (*S*)-(-)-метилоксиран (6,8 мкл, 0,097 ммоль). Полученную смесь нагревали при 90°C в течение 3 часов, затем очистили на ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта. Энантиомеры разделили на колонке Phenomenex Lux Cellulose C-4 (5 мкМ, 21,2×250 мм), элюируя 20% этанола в гексанах, со скоростью потока 18 мл/мин.,

с получением двух энантиомеров. Время удерживания первого пика (2,7 мг, 18%) 8,9 мин.; расчетное значение по ЖХМС для $C_{21}H_{27}ClFN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z=449.2; найдено: 449,1. ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц) δ 8.11(1H, s), 7.42 (1H, d, *J*=8.5 Гц), 7.25 (2H, br s), 6.21 (1H, q, *J*=7.5 Гц), 4.28 (1H, d, *J*=4.0 Гц), 3.82 (3H, m), 3.62 (3H, s), 3.55 (1H, m), 3.05 (1H, m), 2.97 (1H, m), 2.55 (3H, s), 2.28 (2H, m), 1.70 (2H, d, *J*=7.5 Гц), 1.00 (3H, d, *J*=6.0 Гц) ppm. Время удерживания второго пика 10,0 мин.

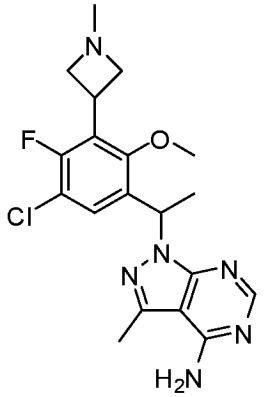
Пример 71. 2-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-фтор-2-метоксифенил}азетидин-1-ил)этанол



К смеси 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-4-фтор-2-метоксифенил)этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина дигидрохлорида (19 мг, 0,041 ммоль, рацемическое промежуточное соединение из Примера 67, стадия 1) и триэтиламина (28 мкл, 0,20 ммоль) в метаноле (0,1 мл)/ацетонитриле (0,1 мл)/тетрагидрофуране (0,1 мл) добавили {[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}ацетальдегид (39 мкл, 0,20 ммоль), затем триацетоксиборгидрид натрия (22 мг, 0,10 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь обрабатывали 6,0 М хлороводородом в воде (0,07 мл, 0,4 ммоль) при комнатной температуре в течение 10 минут, а затем очистили на ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта (2,5 мг, 13%). Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{20}H_{25}ClFN_6O_2$ $(M+H)^+$:

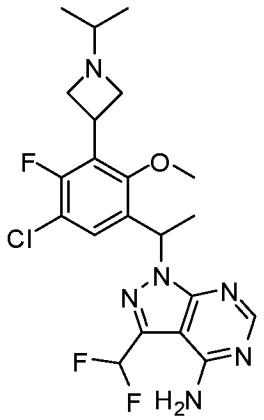
m/z=435,2; найдено: 435,1.

Пример 72. 1-{1-[5-Хлор-4-фтор-2-метокси-3-(1-оксетан-3-илазетидин-3-ил)фенил]этил}-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин



К смеси 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-4-фтор-2-метоксифенил)этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина дигидрохлорида (19 мг, 0,041 ммоль, рацемическое промежуточное соединение из Примера 67, стадия 1) и триэтиламина (28 мкл, 0,20 ммоль) в метаноле (0,1 мл)/ацетонитриле (0,1 мл)/тетрагидрофуране (0,1 мл) добавили 37% формальдегид (15 мкл, 0,20 ммоль), затем триацетоксиборгидрид натрия (22 мг, 0,10 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь очистили на ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта (1,2 мг, 6,3%). Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{19}H_{23}ClFN_6O$ $(M+H)^+$: m/z=405,2; найдено: 405,1.

Пример 73. 1-{1-[5-Хлор-4-фтор-3-(1-изопропилазетидин-3-ил)-2-метоксифенил]этил}-3-(дифторметил)-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин



Стадия 1. трет-Бутил 3-{3-[1-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-фтор-2-метоксифенил}азетидин-1-карбоксилат

К смеси *трет*-бутил 3-[3-хлор-5-(1-хлорэтил)-2-фтор-6-метоксифенил]азетидин-1-карбоксилата (0,77 г, 2,0 ммоль, рацемическое промежуточное соединение из Примера 13, стадия 6), 3-йод-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (0,58 г, 2,2 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (6,9 мл) добавили йодид калия (34 мг, 0,20 ммоль) и карбонат цезия (0,99 г, 3,0 ммоль). Полученную смесь нагревали при 140°C и перемешивали в течение 3 часов. После охлаждения, прозрачный раствор растворили в воде и этилацетате (EtOAc). Твердое вещество разбавили водой и EtOAc и перемешивали до растворения. Органические слои объединили, концентрировали и очистили на силикагеле (элюируя от 0 до 100% EtOAc в гексанах) с получением заданного продукта (0,55 г, 45%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{22}H_{26}ClFIN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z=603,1; найдено: 602,9.

Стадия 2. трет-Бутил 3-{3-[1-(4-амино-3-винил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-фтор-2-метоксифенил}азетидин-1-карбоксилат

К раствору *трет*-бутил 3-{3-[1-(4-амино-3-йод-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-фтор-2-метоксифенил}азетидин-1-карбоксилата (0,55 г, 0,91 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (0,281 г, 1,82 ммоль), карбоната натрия (0,580 г, 5,47 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (5 мл)/воде (2,73 мл) под N_2 добавили тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (0,105 г, 0,0910 ммоль). Смесь нагревали при 100°C в течение ночи. После охлаждения до

комнатной температуры, смесь разбавили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои концентрировали и очистили на силикагеле (элюируя от 0 до 100% EtOAc в гексанах, затем от 0 до 10% MeOH в дихлорметане) с получением заданного продукта (0,34 г, 74%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{24}H_{29}ClFN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z=503,2; найдено: 503,1.

Стадия 3. трет-Бутил 3-(3-{1-[4-амино-3-(1,2-дигидроксиэтил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-6-фтор-2-метоксифенил)азетидин-1-карбоксилат

К раствору *трет*-бутил 3-{3-[1-(4-амино-3-винил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-фтор-2-метоксифенил}азетидин-1-карбоксилата (340 мг, 0,680 ммоль) в *трет*-бутиловом спирте (5 мл) добавили *N*-метилморфолина *N*-оксид (87 мг, 0,74 ммоль) и воду (2,1 мл). К этому раствору затем добавили 4% тетраоксид осмия (0,21 мл, 0,034 ммоль). После перемешивания в течение 3 часов, добавили еще один эквивалент *N*-метилморфолина *N*-оксида. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Раствор разбавили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои высушили над $MgSO_4$, отфильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта (0,4 г, 100%), который напрямую использовали на следующей стадии. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{24}H_{31}ClFN_6O_5$ $(M+H)^+$: m/z=537,2; найдено: 537,2.

Стадия 4. трет-Бутил 3-{3-[1-(4-амино-3-формил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-фтор-2-метоксифенил}азетидин-1-карбоксилат

К раствору *трет*-бутил 3-(3-{1-[4-амино-3-(1,2-дигидроксиэтил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-6-фтор-2-метоксифенил)азетидин-1-карбоксилата (0,40 г, 0,74 ммоль) в тетрагидрофуране (5,6 мл)/воде (3,4 мл) добавили уксусную кислоту (0,011 мл, 0,19 ммоль) и периодат натрия (0,478 г, 2,23 ммоль) при 0 °C. После перемешивания в течение 2 часов, реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали EtOAc. Органические слои объединили, промыли насыщенным солевым раствором, высушили над $MgSO_4$, отфильтровали и концентрировали с

получением заданного продукта (0,35 г, 92%), который напрямую использовали на следующей стадии. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{23}H_{27}ClFN_6O_4$ $(M+H)^+$: m/z=505,2; найдено: 505,1.

Стадия 5. трет-Бутил 3-(3-{1-[4-амино-3-(дифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-6-фтор-2-метоксифенил)азетидин-1-карбоксилат

К раствору *трет*-бутил 3-{3-[1-(4-амино-3-формил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-фтор-2-метоксифенил}азетидин-1-карбоксилата (0,35 г, 0,69 ммоль) в метиленхлориде (4 мл), охлажденному до 0 °C, по каплям добавили диэтиламиносеры трифторид (0,23 мл, 1,7 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем разбавили дихлорметаном, промыли водой, высушили над $MgSO_4$, отфильтровали, затем концентрировали и очистили на силикагеле (элюируя от 0 до 100% EtOAc в гексанах) с получением заданного продукта (0,21 г, 57%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{23}H_{27}ClF_3N_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z=527,2; найдено: 527,2.

Стадия 6. 1-[1-(3-Азетидин-3-ил-5-хлор-4-фтор-2-метоксифенил)этил]-3-(дифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина дигидрохлорид

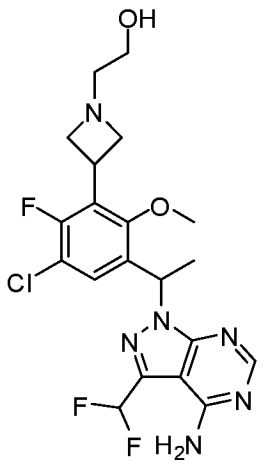
трет-Бутил 3-(3-{1-[4-амино-3-(дифторметил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-6-фтор-2-метоксифенил)азетидин-1-карбоксилат (0,21 г, 0,40 ммоль) обрабатывали 4,0 М хлороводородом в диоксане (1 мл, 4 ммоль) в метиленхлориде (4 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали с получением заданного продукта (0,177 г, 89%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{18}H_{19}ClF_3N_6O$ $(M+H)^+$: m/z=427,1; найдено: 427,1.

Стадия 7. 1-{1-[5-Хлор-4-фтор-3-(1-изопропилазетидин-3-ил)-2-метоксифенил]этил}-3-(дифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

К смеси 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-4-фтор-2-метоксифенил)этил]-3-(дифторметил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина дигидрохлорида (45 мг, 0,090 ммоль), ацетона (37 мг, 0,63 ммоль) и триэтиламина (63 мкл, 0,45 ммоль) в метиленхлориде (0,9 мл) добавили смолу триацетоксиборгидрида натрия (0,12 г,

0,27 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем отфильтровали, концентрировали и очистили на ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта (2,5 мг, 6,8%). Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{21}H_{25}ClF_3N_6O$ $(M+H)^+$: m/z=469,2; найдено: 469,2.

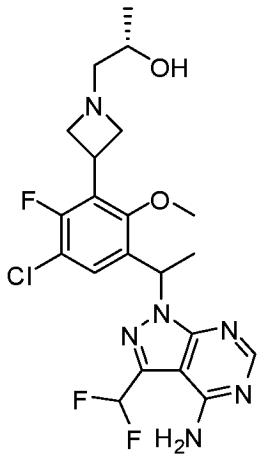
Пример 74. 2-[3-(3-{1-[4-Амино-3-(дифторметил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-6-фтор-2-метоксифенил)азетидин-1-ил]этанол



К смеси 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-4-фтор-2-метоксифенил)этил]-3-(дифторметил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина дигидрохлорида (45 мг, 0,090 ммоль), {[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}ацетальдегида (110 мг, 0,63 ммоль) и триэтиламина (63 мкл, 0,45 ммоль) в метиленхлориде (0,9 мл) добавили смолу триацетоксиборгидрида натрия (0,12 г, 0,27 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем отфильтровали. Фильтрат обработали 6,0 М хлороводородом в воде (0,2 мл, 0,9 ммоль) и очистили на ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта (2,5 мг, 5,6%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{20}H_{23}ClF_3N_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z=471,1; найдено: 471,2. Рацемический продукт разделили на колонке Phenomenex Lux Cellulose-4, элюируя 20% этанола в гексанах, со скоростью потока 18 мл/мин., и с загрузкой колонки ~4 мг/ввод,

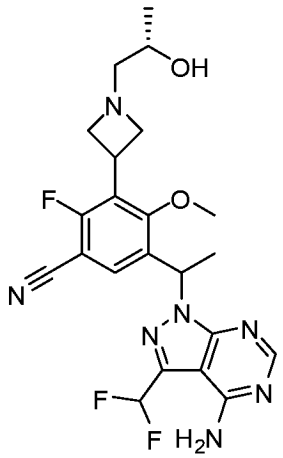
для разделения двух энантиомеров. Время удерживания первого пика 13,1 мин.; время удерживания второго пика 16,3 мин.

Пример 76. (2S)-1-[3-(3-{1-[4-Амино-3-(дифторметил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-6-фтор-2-метоксифенил)азетидин-1-ил]пропан-2-ол



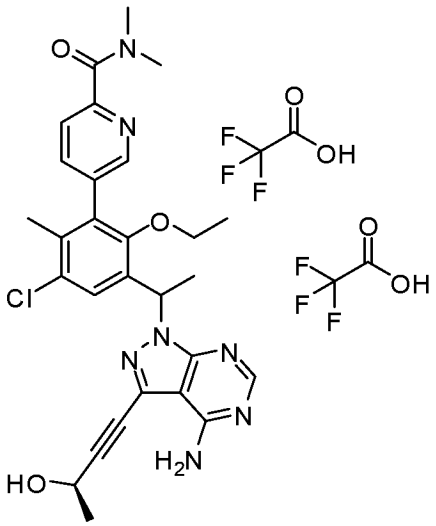
К смеси 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-4-фтор-2-метоксифенил)этил]-3-(дифторметил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина дигидрохлорида (51 мг, 0,10 ммоль, рацемическое промежуточное соединение из Примера 73, стадия 6) и триэтиламина (57 мкл, 0,41 ммоль) в этаноле (1,7 мл) добавили (*S*)-(-)-метилоксиран (18 мкл, 0,26 ммоль). Полученную смесь нагревали при 90°C в течение 3 часов и очистили на ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта (2,7 мг, 5,3%). Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{21}H_{25}ClF_3N_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z=485,2; найдено: 485,1.

Пример 77. 5-(1-(4-Амино-3-(дифторметил)-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-2-фтор-3-(1-((S)-2-гидроксипропил)азетидин-3-ил)-4-метоксибензонитрил



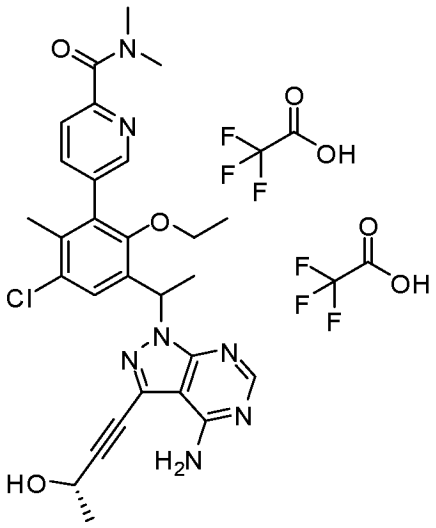
В пробирку для микроволновых реакций, содержащую (2*S*)-1-[3-(3-{1-[4-амино-3-(дифторметил)-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-6-фтор-2-метоксифенил)азетидин-1-ил]пропан-2-ол (16 мг, 0,032 ммоль, из Примера 76), добавили цинк (1,0 мг, 0,016 ммоль), бис(три-*трет*-бутилфосфин)палладий (6,5 мг, 0,013 ммоль) и *N*-метилпирролидинон (0,20 мл, 2,0 ммоль). Смесь дегазировали с помощью N_2 в течение нескольких минут, затем добавили цианид цинка (7,5 мг, 0,064 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 130°C в течение ночи, а затем охладили и очистили на ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта (1,8 мг, 11,2%). Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{22}H_{25}F_3N_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z=476,2; найдено: 476,2

Пример 79. 5-[3-(1-{4-Амино-3-[(3*R*)-3-гидроксибут-1-ин-1-ил]-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил}этил)-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил]-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида бис(трифторацетат)



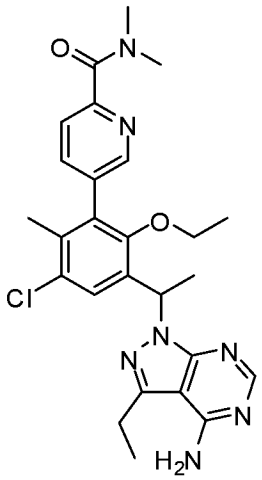
Смесь 5-{3-[1-(4-амино-3-йод-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида (9,8 мг, 0,016 ммоль, рацемическое промежуточное соединение из Примера 15) и йодида меди (I) (0,6 мг, 0,003 ммоль) в *N*,*N*-диметилформамиде (0,32 мл) обработали (2*R*)-бут-3-ин-2-олом (11,3 мг, 0,162 ммоль), триэтиламином (4,5 мкл, 0,032 ммоль) и тетракис-(трифенилфосфин)-палладием (0) (1,9 мг, 0,0016 ммоль) под N_2. Смесь перемешивали под N_2 при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем смесь очистили на ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,05% ТФК, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта в виде бис-ТФК соли (4,3 мг, 44%). Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{28}H_{31}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z=548,2; найдено: 548,1.

Пример 80. 5-[3-(1-{4-Амино-3-[(3*S*)-3-гидроксибут-1-ин-1-ил]-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил}этил)-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил]-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида бис(трифторацетат)



Это соединение получили по таким же способам, как для Примера 79, используя (2*S*)-бут-3-ин-2-ол вместо (2*R*)-бут-3-ин-2-ола. Продукт выделили в виде смеси диастереомеров. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{28}H_{31}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z=548,2; найдено: 548,1.

Пример 81. 5-{3-[1-(4-Амино-3-этил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамид



Стадия 1. 5-{3-[1-(4-Амино-3-винил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамид

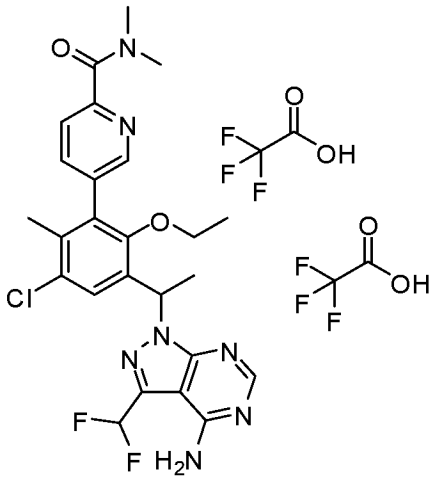
К раствору 5-{3-[1-(4-амино-3-йод-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида (130 мг, 0,21 ммоль, рацемическое промежуточное соединение из Примера 15), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (66 мг, 0,43 ммоль), карбоната натрия (136 мг, 1,29 ммоль) в *N*,*N*-диметилформамиде (1 мл)/воде (0,64

мл) под N_2 добавили тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (25 мг, 0,021 ммоль). Смесь нагревали при 100°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры, смесь разбавили водой и экстрагировали дихлорметаном. Органические слои концентрировали и очистили на силикагеле (элюируя от 0 до 100% EtOAc в гексанах, затем от 0 до 10% MeOH в дихлорметане) с получением заданного продукта (94 мг, 86%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{26}H_{29}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z=506,2; найдено: 506,2.

Стадия 2. 5-{3-[1-(4-Амино-3-этил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамид

5-{3-[1-(4-Амино-3-винил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамид (14 мг, 0,028 ммоль) и 5% платину на углероде (14 мг) смешали в метаноле (1 мл), к которому добавили 0,25 М хлороводород в воде (0,28 мл, 0,069 ммоль). Суспензию гидрогенировали под баллонным давлением H_2 при комнатной температуре в течение 3 часов. Суспензию отфильтровали, а фильтрат очистили на ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта (3,9 мг, 28%). Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{26}H_{31}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z=508,2; найдено: 508,3.

Пример 82. 5-(3-{1-[4-Амино-3-(дифторметил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида бис(трифторацетат)



Стадия 1. 5-(3-{1-[4-Амино-3-(1,2-дигидроксиэтил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамид

К раствору 5-{3-[1-(4-амино-3-винил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида (80 мг, 0,16 ммоль, из Примера 81, стадия 1) в *трет*-бутиловом спирте (1 мл) добавили *N*-метилморфолина *N*-оксид (20 мг, 0,17 ммоль) и воду (0,50 мл). К этому раствору затем добавили 4% тетраоксид осмия (5,0 мкл, 0,00079 ммоль). После перемешивания в течение 3 часов, добавили еще один эквивалент *N*-метилморфолина *N*-оксида. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Раствор разбавили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои высушили над $MgSO_4$ и отфильтровали, концентрировали с получением заданного продукта (0,64 г, 95%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{26}H_{31}ClN_7O_4$ $(M+H)^+$: m/z=540,2; найдено: 540,2.

Стадия 2. 5-{3-[1-(4-Амино-3-формил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамид

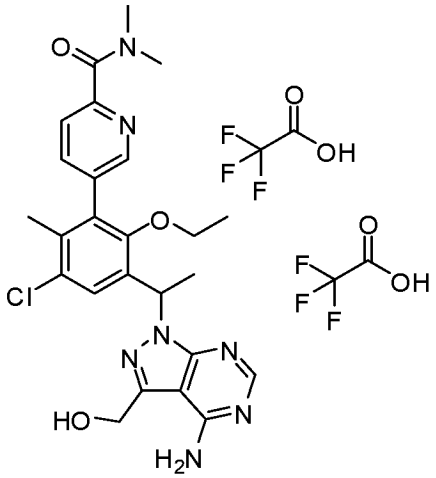
К раствору 5-(3-{1-[4-амино-3-(1,2-дигидроксиэтил)-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида (70 мг, 0,13 ммоль) в тетрагидрофуране (0,98 мл) и воде (0,59 мл) добаили уксусную кислоту (1,9 мкл, 0,034 ммоль) и периодат натрия (83 мг, 0,39 ммоль) при 0 °C. После перемешивания в течение 2 часов,

реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промыли насыщенным солевым раствором, высушили над $MgSO_4$,отфильтровали и концентрировали с получением заданного продукта (0,059 г, 90%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{25}H_{27}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z=508,2; найдено: 508,1.

Стадия 3. 5-(3-{1-[4-Амино-3-(дифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамида бис(трифторацетат)

К раствору 5-{3-[1-(4-амино-3-формил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамид (8,8 мг, 0,017 ммоль) в метиленхлориде (0,1 мл), охлажденному до 0 °C, по каплям добавили диэтиламиносеры трифторид (5,7 мкл, 0,043 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, разбавили MeOH и очистили на ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,05% ТФК, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта в виде бис-ТФК соли (0,7 мг, 8%). Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{25}H_{27}ClF_2N_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z=530,2; найдено: 530,0.

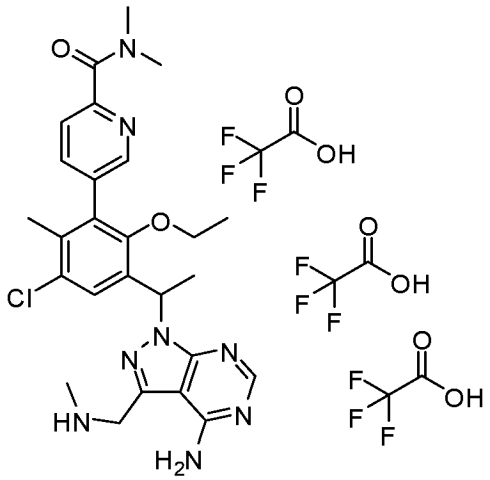
Пример 83. 5-(3-{1-[4-Амино-3-(гидроксиметил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида бис(трифторацетат)



5-{3-[1-(4-Амино-3-формил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}-*N*,*N*-диметилпиридин-2-

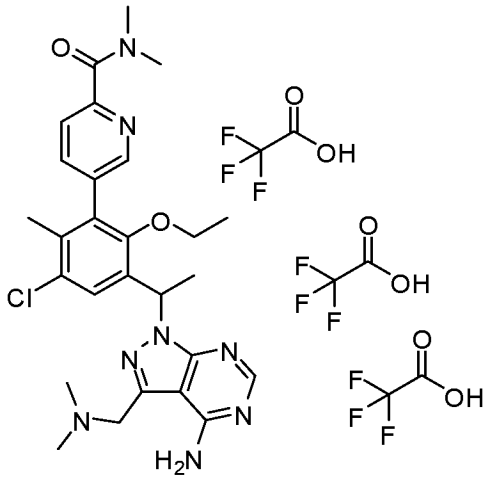
карбоксамид (5,6 мг, 0,011 ммоль, из Примера 82, стадия 2) обрабатывали тетрагидроборатом натрия (0,5 мг, 0,01 ммоль) в метаноле (0,09 мл) при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь очистили на ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,05% ТФК, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта в виде бис-ТФК соли (2,5 мг, 45%). Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{25}H_{29}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z=510,2; найдено: 510,0.

Пример 84. 5-[3-(1-{4-Амино-3-[(метиламино)метил]-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил}этил)-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил]-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида трис(трифторацетат)



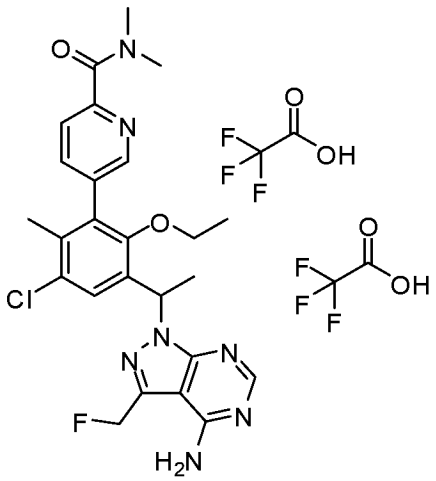
К раствору 5-{3-[1-(4-амино-3-формил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида (8,8 мг, 0,017 ммоль, из Примера 82, стадия 2) в метаноле (1 мл) добавили 2,0 М метиламин в ТГФ (43 мкл, 0,087 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем добавили тетрагидроборат натрия (1,3 мг, 0,035 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем разбавили MeOH и очистили на ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,05% ТФК, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта в виде ТФК соли (4,2 мг, 48%). Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{26}H_{32}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z=523,2; найдено: 523,0

Пример 85. 5-[3-(1-{4-Амино-3-[(диметиламино)метил]-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил}этил)-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил]-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида трис(трифторацетат)



Это соединение получили по таким же способам, как Пример 84, используя 2,0 диметиламин в ТГФ вместо 2,0 М метиламина в ТГФ. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{27}H_{34}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z=537,2; найдено: 537,1.

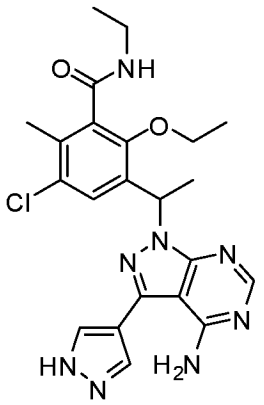
Пример 86. 5-(3-{1-[4-Амино-3-(фторметил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида бис(трифторацетат)



К раствору 5-(3-{1-[4-амино-3-(гидроксиметил)-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида (22 мг, 0,043 ммоль, из Примера 83) в метиленхлориде (0,1 мл), охлажденному до 0 °С, медленно добавили 2-метокси-*N*-(2-метоксиэтил)-*N*-(трифтор-

λ(4)-сульфанил)этанамин (12 мкл, 0,065 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, разбавили MeOH и очистили на ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,05% ТФК, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта в виде ТФК соли (3,9 мг, 18%). Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{25}H_{28}ClFN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z=512,2; найдено: 512,0.

Пример 87. 3-{1-[4-Амино-3-(1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-этокси-*N*-этил-6-метилбензамид



Стадия 1. 1-(5-Хлор-2-этокси-4-метил-3-винилфенил)этанон

Смесь 1-(5-хлор-2-этокси-3-йод-4-метилфенил)этанона (1,1 г, 3,2 ммоль, из Примера 14, стадия 1), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (0,66 мл, 3,9 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II), комплекса с дихлорметаном (1:1) (0,26 г, 0,32 ммоль) и карбоната калия (1,3 г, 9,4 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл)/воде (5 мл) дегазировали с помощью N_2 и нагревали при 80°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промыли насыщенным солевым раствором, высушили над $MgSO_4$, отфильтровали, концентрировали и очистили на силикагеле (элюируя от 0 до 10% EtOAc в гексанах) с получением заданного продукта (0,64 г, 82%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{13}H_{16}ClO_2$ $(M+H)^+$: m/z=239,1; найдено: 239,1.

Стадия 2. 1-[5-Хлор-3-(1,2-дигидроксиэтил)-2-этокси-4-метилфенил]этанон

К раствору 1-(5-хлор-2-этокси-4-метил-3-винилфенил)этанона

(0,59 г, 2,5 ммоль) в *трет*-бутиловом спирте (20 мл) добавили *N*-метилморфолина *N*-оксид (0,318 г, 2,72 ммоль) и воду (7,8 мл). К этому раствору затем добавили 4% тетраоксид осмия (0,078 мл, 0,012 ммоль). Через 3 часа добавили еще один эквивалент *N*-метилморфолина *N*-оксида. Реакционную смесь перемешивали еще 3 часа. Раствор разбавили водой, экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои высушили над $MgSO_4$ и концентрировали с получением заданного продукта (0,64 г, 95%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{13}H_{17}ClO_4Na$ $(M+Na)^+$: m/z=295,1; найдено: 295,1.

Стадия 3. 3-Ацетил-5-хлор-2-этокси-6-метилбензальдегид

К раствору 1-[5-хлор-3-(1,2-дигидроксиэтил)-2-этокси-4-метилфенил]этанона (0,64 г, 2,3 ммоль) в тетрагидрофуране (18 мл) и воде (11 мл) добавили уксусную кислоту (35 мкл, 0,61 ммоль) и периодат натрия (1,50 г, 7,04 ммоль) при 0 °C. После перемешивания в течение 30 минут, реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты промыли насыщенным солевым раствором, высушили над $MgSO_4$, отфильтровали и концентрировали с получением заданного продукта (0,58 г, 100%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{12}H_{14}ClO_3$ $(M+H)^+$: m/z=241,1; найдено: 241,1.

Стадия 4. 3-Ацетил-5-хлор-2-этокси-6-метилбензойная кислота

Раствор 3-ацетил-5-хлор-2-этокси-6-метилбензальдегида (0,58 г, 2,4 ммоль) и моногидрата одноосновного фосфата натрия (116 мг, 0,844 ммоль), в ацетонитриле (11,8 мл) и воде (2,5 мл) охладили на ледяной бане. Добавили 30% пероксид водорода (0,98 мл, 9,6 ммоль), затем твердый хлорит натрия (0,545 г, 4,82 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 часа. Смесь разбавили 1 М раствором HCl и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои высушили над $MgSO_4$, отфильтровали и концентрировали с получением заданного продукта (0,67 г, 100%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{12}H_{13}ClO_4Na$ $(M+Na)^+$: m/z=279,1; найдено: 279,0.

Стадия 5. 3-Ацетил-5-хлор-2-этокси-N-этил-6-метилбензамид

К раствору 3-ацетил-5-хлор-2-этокси-6-метилбензойной кислоты (0,26 г, 1,0 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (5 мл)

добавили бензотризаол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат (0,67 г, 1,5 ммоль). После перемешивания в течение 10 минут, добавили *N,N*-диизопропилэтиламин (0,35 мл, 2,0 ммоль) и 2,0 М этиламин в ТГФ (2,5 мл, 5,1 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционный раствор разбавили водой и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои концентрировали и очистили на силикагелевой колонке (элюируя от 0% до 50% EtOAc в гексанах) с получением заданного продукта (0,2 г, 70%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{14}H_{19}ClNO_3$ $(M+H)^+$: m/z=284,1; найдено: 284,1.

Стадия 6. 3-Хлор-6-этокси-N-этил-5-(1-гидроксиэтил)-2-метилбензамид

3-Ацетил-5-хлор-2-этокси-*N*-этил-6-метилбензамид (0,2 г, 0,7 ммоль) обрабатывали тетрагидроборатом натрия (0,032 г, 0,84 ммоль) в метаноле (6 мл) при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь разбавили водой, экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои высушили над $MgSO_4$ и отфильтровали, концентрировали с получением заданного продукта. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{14}H_{21}ClNO_3$ $(M+H)^+$: m/z=286,1; найдено: 286,1.

Стадия 7. 3-Хлор-5-(1-хлорэтил)-6-этокси-N-этил-2-метилбензамид

Смесь цианурхлорида (0,15 г, 0,84 ммоль) и *N,N*-диметилформамида (0,065 мл, 0,84 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, а затем добавили раствор 3-хлор-6-этокси-*N*-этил-5-(1-гидроксиэтил)-2-метилбензамида (0,16 г, 0,56 ммоль) в метиленхлориде (3,1 мл) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавили метиленхлоридом, промыли водой, концентрировали и очистили на силикагеле (элюируя от 0 до 40% EtOAc в гексанах) с получением заданного продукта (0,13 г, 76%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{14}H_{20}Cl_2NO_2$ $(M+H)^+$: m/z=304,1; найдено: 304,1.

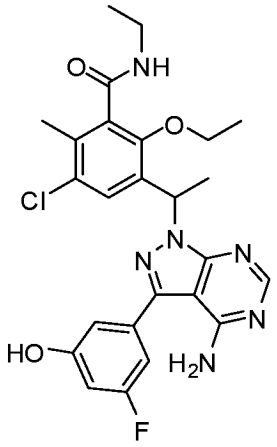
Стадия 8. 3-[1-(4-Амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-N-этил-6-метилбензамид

Смесь 3-хлор-5-(1-хлорэтил)-6-этокси-*N*-этил-2-метилбензамида (130 мг, 0,43 ммоль), 3-йод-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина (120 мг, 0,47 ммоль), карбоната цезия (210 мг, 0,64 ммоль) и йодида калия (7,1 мг, 0,043 ммоль) в *N*,*N*-диметилформамиде (1 мл) нагревали при 140°C в течение 1 часа. Смесь разбавили эфиром, промыли водой и концентрировали. Остаток очистили на силикагеле (элюируя от 0 до 100% EtOAc в гексанах) с получением заданного продукта (0,14 г, 62%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{19}H_{23}ClIN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z=529,1; найдено: 528,9.

Стадия 9. 3-{1-[4-Амино-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-этокси-N-этил-6-метилбензамид

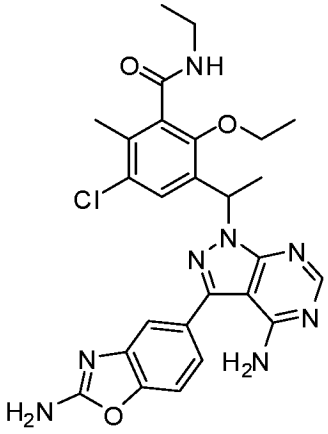
К раствору 3-[1-(4-амино-3-йод-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-*N*-этил-6-метилбензамида (9,0 мг, 0,017 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразола (6,6 мг, 0,034 ммоль), карбоната натрия (11 мг, 0,10 ммоль) в *N*,*N*-диметилформамиде (0,1 мл)/воде (51 мкл) под N_2 добавили тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (2,0 мг, 0,0017 ммоль). Смесь нагревали при 100°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры, смесь отфильтровали и очистили на ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта (0,9 мг, 10%). Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{22}H_{26}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z=469,2; найдено: 469,0.

Пример 88. 3-{1-[4-Амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-этокси-*N*-этил-6-метилбензамид



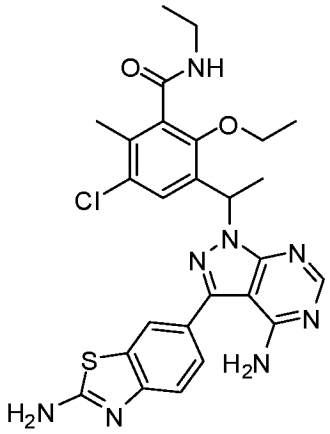
Это соединение получили по таким же способам, как для Примера 87, стадия 9 (рацемическое промежуточное соединение), используя (3-фтор-5-гидроксифенил)бороновую кислоту вместо 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразола. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{25}H_{27}ClFN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z=513,2; найдено: 513,0.

Пример 89. 3-(1-(4-Амино-3-(2-аминобензо[d]оксазол-5-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-*N*-этил-6-метилбензамид



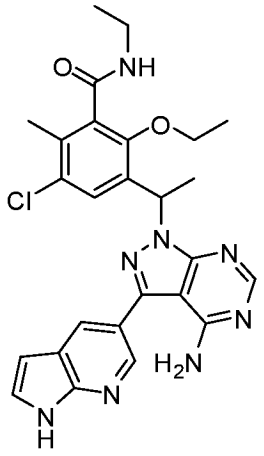
Это соединение получили по таким же способам, как для Примера 87, стадия 9 (рацемическое промежуточное соединение), используя 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензоксазол-2-амин вместо 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразола. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{26}H_{28}ClN_8O_3$ $(M+H)^+$: m/z=535,2; найдено: 535,0.

Пример 90. 3-{1-[4-Амино-3-(2-амино-1,3-бензотиазол-6-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-этокси-*N*-этил-6-метилбензамид



Это соединение получили по таким же способам, как для Примера 87, стадия 9 (рацемическое промежуточное соединение), используя 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин вместо 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразола. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{26}H_{28}ClN_8O_2S$ $(M+H)^+$: m/z=551,2; найдено: 551,0.

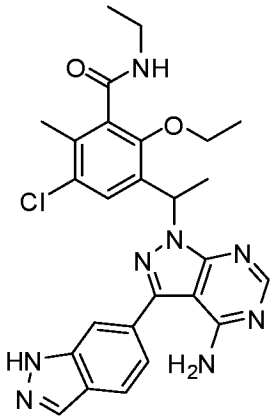
Пример 91. 3-{1-[4-Амино-3-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-этокси-*N*-этил-6-метилбензамид



Это соединение получили по таким же способам, как для Примера 87, стадия 9 (рацемическое промежуточное соединение), используя 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин вместо 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразола. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{26}H_{28}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z=519,2; найдено: 519,0.

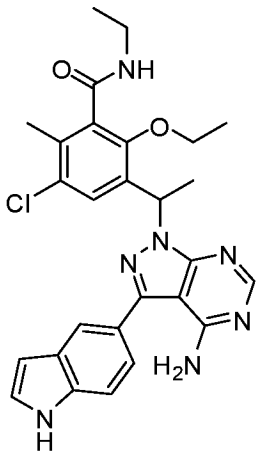
Пример 92. 3-{1-[4-Амино-3-(1*H*-индазол-6-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-этокси-*N*-этил-6-

метилбензамид



Это соединение получили по таким же способам, как для Примера 87, стадия 9 (рацемическое промежуточное соединение), используя 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-индазол вместо 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразола. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{26}H_{28}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z=519,2; найдено: 519,0.

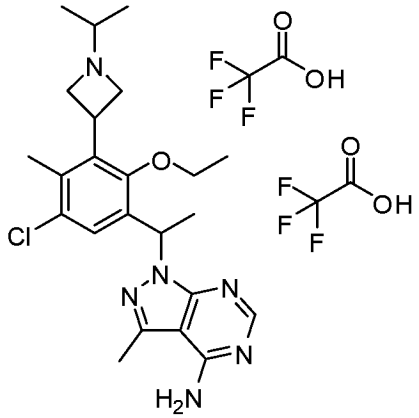
Пример 93. 3-{1-[4-Амино-3-(1*H*-индол-5-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-этокси-*N*-этил-6-метилбензамид



Это соединение получили по таким же способам, как для Примера 87, стадия 9 (рацемическое промежуточное соединение), используя 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-индол вместо 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразола. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{27}H_{29}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z=518,2; найдено: 518,0.

Пример 94. 1-{1-[5-Хлор-2-этокси-3-(1-изопропилазетидин-3-ил)-4-метилфенил]этил}-3-метил-1H-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-

амина бис(трифторацетат)



Стадия 1. Бензил 3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}азетидин-1-карбоксилат

Смесь бензил 3-[3-хлор-5-(1-хлорэтил)-6-этокси-2-метилфенил]азетидин-1-карбоксилата (0,375 г, 0,888 ммоль, из Примера 35, стадия 3), 3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (0,16 г, 1,1 ммоль), карбоната цезия (0,43 г, 1,3 ммоль) и йодида калия (15 мг, 0,089 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2,8 мл) нагревали при 140°C в течение 1 часа. Смесь разбавили эфиром и промыли водой. Органические слои концентрировали и очистили на силикагеле (элюируя от 0% до 100% EtOAc в гексанах) с получением заданного продукта (0,24 г, 50%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{28}H_{32}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z=535,2; найдено: 535,0. Энантиомеры разделили на колонке Phenomenex Lux Cellulose C-2 (5 мкМ, 21,2×250 мм), элюируя 20% этанола в гексанах, со скоростью потока 18 мл/мин., и с загрузкой колонки ~4,5 мг/ввод, с получением двух энантиомеров. Время удерживания первого пика: 21,2 мин.; время удерживания второго пика: 24,6 мин.

Стадия 2. 1-[1-(3-Азетидин-3-ил-5-хлор-2-этокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

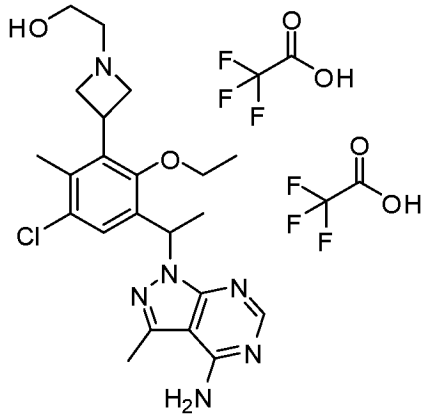
Бензил 3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}азетидин-1-карбоксилат (170 мг, 0,32 ммоль, рацемическое промежуточное соединение) и 5% палладий (80 мг) смешали в метаноле (12 мл), к которому добавили 0,25 М хлороводород в воде (3,2 мл, 0,79 ммоль). Суспензию гидрогенировали под баллонным давлением H_2 при

комнатной температуре в течение 2 часов. Суспензию отфильтровали. Фильтрат нейтрализовали насыщенным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои высушили над $MgSO_4$ и отфильтровали, концентрировали с получением заданного продукта (117 мг, 92%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{20}H_{26}ClN_6O$ $(M+H)^+$: m/z=401,2; найдено: 401,1.

Стадия 3. 1-{1-[5-Хлор-2-этокси-3-(1-изопропилазетидин-3-ил)-4-метилфенил]этил}-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина бис(трифторацетат)

Ацетон (9,3 мкл, 0,13 ммоль) добавили к 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-2-этокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амину (10,2 мг, 0,0254 ммоль) в метаноле (0,1 мл)/тетрагидрофуране (0,1 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 10 минут, затем добавили триацетоксиборгидрид натрия (16 мг, 0,076 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, а затем очистили на ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,05% ТФК, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта в виде ТФК соли (2,3 мг, 22%). Продукт выделили в виде одного энантиомера. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{23}H_{32}ClN_6O$ $(M+H)^+$: m/z=443,2; найдено: 443,1.

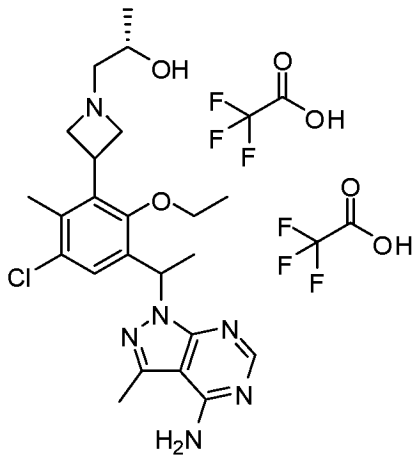
Пример 95. 2-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)этанола бис(трифторацетат)



К смеси 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-2-этокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (7,9 мг, 0,020 ммоль, рацемическое промежуточное соединение из

Примера 94, стадия 2) в тетрагидрофуране (0,09 мл)/ацетонитриле (0,09 мл)/метаноле (0,09 мл) добавили {[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}ацетальдегид (19 мкл, 0,098 ммоль) и перемешивали смесь в течение 10 минут, затем добавили триацетоксиборгидрид натрия (12 мг, 0,059 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, затем обрабатывали 6,0 М хлороводородом в воде (30 мкл, 0,2 ммоль) в течение 10 минут. Смесь очистили на ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,05% ТФК, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта в виде ТФК соли (3,2 мг, 40%). Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{22}H_{30}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z=445,2; найдено: 445,1.

Пример 96. (2*S*)-1-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)пропан-2-ола бис(трифторацетат)



Стадия 1. Бензил 3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}азетидин-1-карбоксилат

Энантиомеры из Примера 94, стадия 1, разделили на колонке Phenomenex Lux Cellulose C-2 (5 мкМ, 21,2×250 мм), элюируя 20% этанола в гексанах, со скоростью потока 18 мл/мин., и с загрузкой колонки ~4,5 мг/ввод, с получением двух энантиомеров. Время удерживания первого пика: 21,2 мин.; время удерживания второго пика: 24,6 мин.

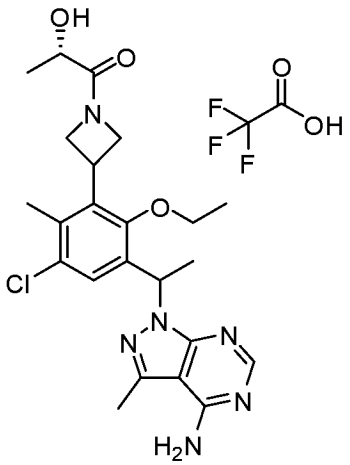
Стадия 2. 1-[1-(3-Азетидин-3-ил-5-хлор-2-этокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

Бензил 3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}азетидин-1-карбоксилат (хиральное промежуточное соединение из первого пика предыдущей стадии) гидрогенировали в присутствии 5% палладия, как описано в Примере 94, стадия 2, с получением заданного хирального продукта. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{20}H_{26}ClN_6O$ $(M+H)^+$: m/z=401,2; найдено: 401,1.

Стадия 3. (2S)-1-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)пропан-2-ола бис(трифторацетат)

К смеси 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-2-этокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина (10 мг, 0,02 ммоль, хиральное промежуточное соединение из стадии 2) и триэтиламина (9 мкл, 0,07 ммоль) в изопропиловом спирте (0,05 мл) добавили (*S*)-(-)-метилоксиран (4,5 мкл, 0,064 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи и очистили на ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,05% ТФК, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта в виде ТФК соли (3,4 мг, 34%). Продукт выделили в виде одного диастереомера. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{23}H_{32}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z=459,2; найдено: 459,1

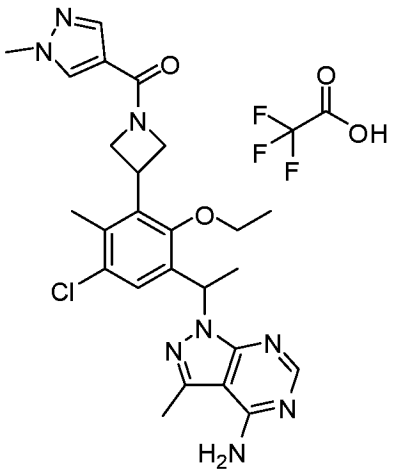
Пример 99. (2*S*)-1-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)-1-оксопропан-2-ола трифторацетат



К смеси 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-2-этокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина (9,8 мг, 0,024 ммоль, рацемическое промежуточное соединение из

Примера 94, стадия 2), *N,N,N',N'*-тетраметил-*O*-(7-азабензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфата (14 мг, 0,037 ммоль) и триэтиламина (10 мкл, 0,073 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (0,15 мл) добавили 85% (2*S*)-2-гидроксипропановую кислоту в воде (3,2 мкл, 0,037 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь очистили на ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,05% ТФК, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта в виде трифторуксуснокислой (ТФК) соли (2,9 мг, 29%). Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{23}H_{30}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z=473,2; найдено: 473,1.

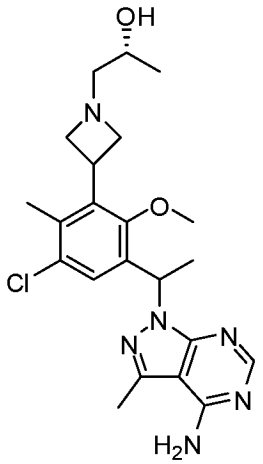
Пример 101. 1-[1-(5-Хлор-2-этокси-4-метил-3-{1-[(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)карбонил]азетидин-3-ил}фенил)этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина трифторацетат



К смеси 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-2-этокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина (9,6 мг, 0,024 ммоль, рацемическое промежуточное соединение из Примера 94, стадия 2) и триэтиламина (10 мкл, 0,072 ммоль) в метиленхлориде (0,2 мл) добавили 1-метил-1*H*-пиразол-4-карбонила хлорид (5,2 мг, 0,036 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов и выпарили до сухости под пониженным давлением. Полученный остаток разбавили MeOH и очистили на ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,05% ТФК, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта в виде ТФК соли (1,3 мг, 13%). Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное

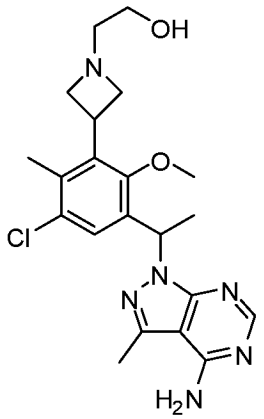
значение по ЖХМС для $C_{25}H_{30}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z=509,2; найдено: 509,1.

Пример 102. (2*S*)-1-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)пропан-2-ол



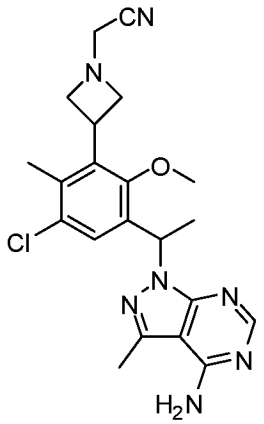
К смеси 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина дигидрохлорида (21 мг, 0,046 ммоль) (Пример 1, стадия 7, хиральное промежуточное соединение из пика 1) и триэтиламина (20 мкл, 0,1 ммоль) в изопропиловом спирте (0,10 мл) добавили (*S*)-(-)-метилоксиран (3,2 мкл, 0,046 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 90 °C. Через 90 минут добавили дополнительное количество (*S*)-(-)-метилоксирана (6,4 мкл) и перемешивали при 90°C в течение ночи. После охлаждения смесь разбавили метанолом и очистили на ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением 6 мг (30%) заданного продукта. Продукт выделили в виде одного диастереомера. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{22}H_{30}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z=445,2; найдено: 445,2.

Пример 104. 2-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)этанол



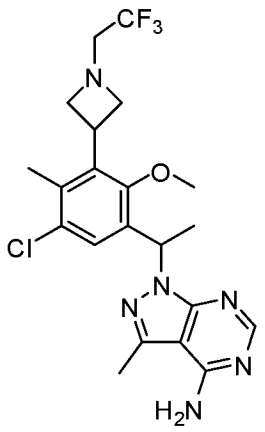
К смеси 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина дигидрохлорида (20 мг, 0,04 ммоль) (Пример 1, стадия 7, хиральное промежуточное соединение из пика 1), {[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}ацетальдегида (8,3 мг, 0,048 ммоль) и триэтиламина (19 мкл, 0,14 ммоль) в метиленхлориде (0,3 мл) добавили смолу триацетоксиборгидрида натрия (38 мг, 0,087 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт растворили в тетрагидрофуране (1 мл) и охладили до 0°C. Добавили 1,0 М тетра-н-бутиламмония фторид в ТГФ (0,44 мл, 0,44 ммоль) и нагрели до комнатной температуры. Через 3 часа растворители выпарили. Неочищенный продукт очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением 8,1 мг (40%) заданного продукта. Продукт выделили в виде одного энантиомера. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{21}H_{28}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z=431,2; найдено: 431,3.

Пример 105. (3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)ацетонитрил



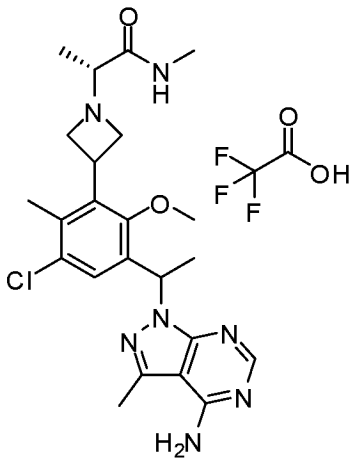
К смеси 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина дигидрохлорида (16 мг, 0,035 ммоль, хиральное промежуточное соединение из пика 1 Примера 1, стадия 7) и триэтиламина (14 мкл, 0,10 ммоль) в ацетонитриле (0,7 мл) добавили бромацетонитрил (2,7 мкл, 0,038 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 часов. Смесь разбавили ацетонитрилом и очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,05% ТФК, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта в виде ТФК соли. Чистые фракции частично выпарили, а затем подщелочили добавлением 1 н. NaOH. Водную смесь экстрагировали дихлорметаном (2x). Экстракты высушили (MgSO4), отфильтровали и концентрировали. Твердое вещество высушили *in vacuo* с получением 6,9 мг (46%) заданного продукта. Продукт выделили в виде одного энантиомера. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{21}H_{25}ClN_7O$ $(M+H)^+$: m/z=426,2; найдено: 426,0.

Пример 108. 1-(1-{5-Хлор-2-метокси-4-метил-3-[1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-ил]фенил}этил)-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амин



Смесь 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина дигидрохлорида (15 мг, 0,024 ммоль, хиральное промежуточное соединение из первого пика Примера 1, стадия 7), 2,2,2-трифторэтил трифторметансульфоната (6,8 мг, 0,029 ммоль) и триэтиламина (12 мкл, 0,085 ммоль) в метиленхлориде (0,3 мл) перемешивали в течение выходных дней при комнатной температуре. Растворители выпарили, а неочищенный продукт очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением 4,5 мг (39%) заданного продукта. Продукт выделили в виде одного энантиомера. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{21}H_{25}ClF_3N_6O$ $(M+H)^+$: m/z=469,2; найдено: 469,1.

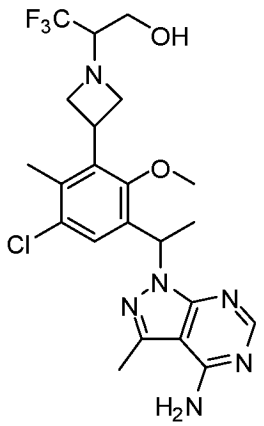
Пример 110. (2*R*)-2-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)-*N*-метилпропанамида трифторацетат



Смесь 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина дигидрохлорида (26 мг, 0,067 ммоль, хиральное промежуточное

соединение из пика 1 Примера 1, стадия 7), (2*R*)-2-бромпропановой кислоты (7,3 мкл, 0,081 ммоль) и триэтиламина (19 мкл, 0,13 ммоль) в ацетонитриле (0,8 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакция не завершилась, поэтому ее нагревали до 50 °C. Через 4 часа растворители выпарили. К неочищенному остатку добавили метиламмония хлорид (4,5 мг, 0,067 ммоль), *N*,*N*-диметилформамид (0,2 мл), триэтиламин)19 мкл, 0,13 ммоль) и бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат (45 мг, 0,10 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь добавили в пробирку, содержащую насыщенный раствор $NaHCO_3$, и экстрагировали EtOAc (2x). Органические вещества высушили ($MgSO_4$), отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,05% ТФК, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением 1,4 мг (3,6%) заданного продукта в виде соли ТФК. Продукт выделили в виде одного диастереомера. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{23}H_{31}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z=472,2; найдено: 472,2.

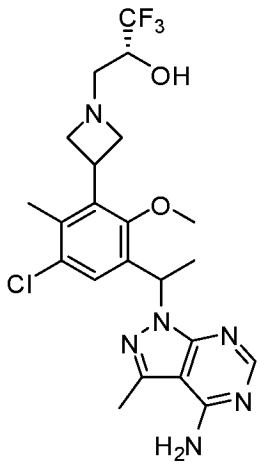
Пример 113. 2-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-ол



К смеси 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина дигидрохлорида (20 мг, 0,04 ммоль, хиральное промежуточное соединение из пика 1 Примера 1, стадия 7) и триэтиламина (19

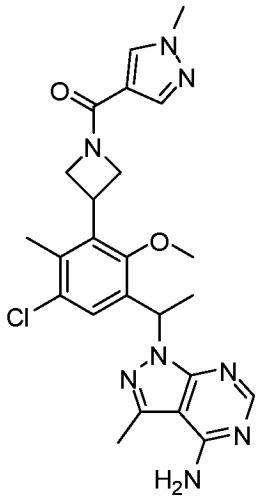
мкл, 0,13 ммоль) в ацетонитриле (0,6 мл) добавили 2-бром-3,3,3-трифторпропан-1-ол (производство Synquest Labs, 9,2 мг, 0,048 ммоль). Добавили *N*,*N*-диметилформамид (0,3 мл), в результате чего получили прозрачный раствор, который перемешивали при 70°C в течение ночи. Смесь разбавили водой и очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением 6,6 мг (30%) заданного продукта. Продукт выделили в виде смеси диастереомеров. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{22}H_{27}ClF_3N_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z=499,2; найдено: 499,1.

Пример 115. (2*R*)-3-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол



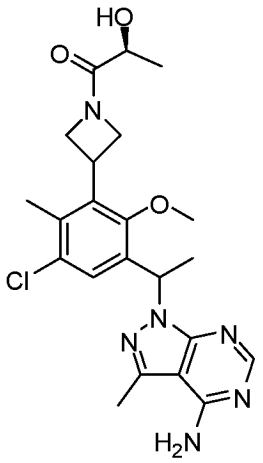
Смесь 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина дигидрохлорида (20 мг, 0,044 ммоль, хиральное промежуточное соединение из пика 1 Примера 1, стадия 7), (2*R*)-2-(трифторметил)оксирана (9,4 мкл, 0,11 ммоль) и триэтиламина (18 мкл, 0,13 ммоль) в этаноле (0,3 мл) нагревали в микроволновом реакторе при 120°C в течение 25 минут. Смесь разбавили MeOH и очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением 6,2 мг (28%) заданного продукта. Продукт выделили в виде одного энантиомера. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{22}H_{27}ClF_3N_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z=499,2; найдено: 499,1.

Пример 117. 1-[1-(5-Хлор-2-метокси-4-метил-3-{1-[(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)карбонил]азетидин-3-ил}фенил)этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амин



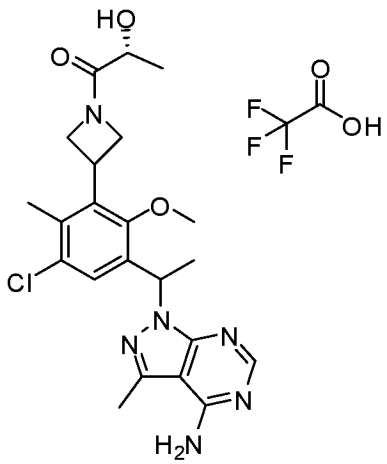
К смеси 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина дигидрохлорида (15 мг, 0,033 ммоль) (хиральный материал, из Примера 1, стадия 7, пик 1) и триэтиламина (14 мкл, 0,098 ммоль) в метиленхлориде (0,2 мл) добавили 1-метил-1*H*-пиразол-4-карбонила хлорид (производство Maybridge, 6,1 мг, 0,042 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворители выпарили, а неочищенный материал очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением 7,1 мг (44%) продукта. Продукт выделили в виде одного энантиомера. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{24}H_{28}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z=495,2; найдено: 495,2.

Пример 118. (2*S*)-1-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)-1-оксопропан-2-ол



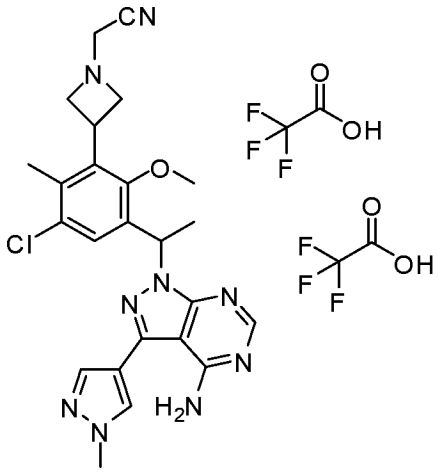
К смеси 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина дигидрохлорида (15 мг, 0,033 ммоль, хиральное промежуточное соединение из Примера 1, стадия 7, пик 1), смеси (2*S*)-2-гидроксипропановой кислоты (4,3 мкл, 0,049 ммоль) (L-молочная кислота, 85% водный раствор) и триэтиламина (14 мкл, 0,098 ммоль) в *N*,*N*-диметилформамиде (0,2 мл) добавили *N*,*N*,*N*',*N*'-тетраметил-*O*-(7-азабензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат (19 мг, 0,049 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь разбавили MeOH и очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением 3,0 мг (20%) заданного продукта. Продукт выделили в виде одного энантиомера. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{22}H_{28}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z=459,2; найдено: 459,2.

Пример 121. (2*R*)-1-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)-1-оксопропан-2-ола трифторацетат



Это соединение получили по таким же способам, как для Примера 118 (исходя из хирального материала из Примера 1, стадия 7, пик 1), используя (R)-2-гидроксипропановую кислоту вместо (2S)-2-гидроксипропановой кислоты (4,3 мкл, 0,049 ммоль) и бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат вместо *N,N,N',N'*-тетраметил-*O*-(7-азабензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфата. Неочищенное вещество очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,05% ТФК, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта в виде ТФК соли. Продукт выделили в виде одного энантиомера. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{22}H_{28}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z=459,2; найдено: 459,2.

Пример 125. [3-(3-{1-[4-Амино-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)азетидин-1-ил]ацетонитрила бис(трифторацетат)



Стадия 1. трет-Бутил 3-{3-[1-(4-амино-3-бром-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-карбоксилат

К смеси *трет*-бутил 3-[3-хлор-5-(1-хлорэтил)-6-метокси-2-метилфенил]азетидин-1-карбоксилата (1,0 г, 2,7 ммоль) (из Примера 1, стадия 5, рацемическое промежуточное соединение) и 3-бром-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина (0,629 г, 2,94 ммоль) в *N*,*N*-диметилформамиде (8 мл) добавили йодид калия (44 мг, 0,27 ммоль) и карбонат цезия (1,30 г, 4,01 ммоль). Полученную смесь нагревали до 120°C и перемешивали в течение 4 часов. После охлаждения добавили воду и быстро перемешали, а затем отфильтровали твердые вещества. Полученные твердые вещества промыли водой, очистили на силикагеле (элюируя 0-10% MeOH в дихлорметане) с получением 1,11 г (75%) заданного продукта в виде желтого смолянистого вещества. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{23}H_{29}BrClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z=551,1; найдено: 551,1.

Стадия 2. 1-[1-(3-Азетидин-3-ил-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-бром-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

Трифторуксусную кислоту (1,2 мл, 16 ммоль) добавили к раствору *трет*-бутил 3-{3-[1-(4-амино-3-бром-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-карбоксилата (224 мг, 0,407 ммоль) в метиленхлориде (2,5 мл) и перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Смесь разбавили дихлорметаном и добавили 1 н. NaOH, и быстро перемешивали в течение нескольких минут. Слои разделили, а водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои высушили ($MgSO_4$), отфильтровали и концентрировали. В результате высушивания *in vacuo* получили 163 мг (91%) свободного основания. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{18}H_{21}BrClN_6O$ $(M+H)^+$: m/z=451,1; найдено: 451,0.

Стадия 3. (3-{3-[1-(4-Амино-3-бром-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)ацетонитрил

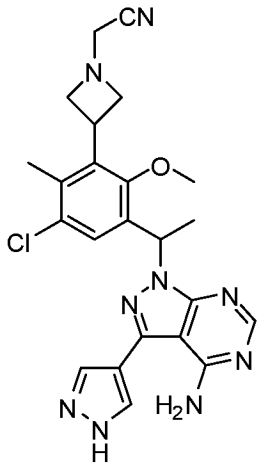
К смеси 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-бром-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (100 мг, 0,2 ммоль) и триэтиламина (37 мкл, 0,27 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) добавили бромацетонитрил (19 мкл, 0,27 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре.

Через час реакционная смесь все еще была мутной, растворился не весь материал. Добавили несколько капель ДМФ, в результате чего получили прозрачный раствор. Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, а затем выпарили большую часть растворителей. Полученный остаток очистили на силикагеле (элюируя 0-10% MeOH в дихлорметане) с получением 29 мг (30%) заданного продукта. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{20}H_{22}BrClN_7O$ $(M+H)^+$: m/z=490,1; найдено: 490,1.

Стадия 4. [3-(3-{1-[4-Амино-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)азетидин-1-ил]ацетонитрила бис(трифторацетат)

В пробирку для микроволновых реакций добавили (3-{3-[1-(4-амино-3-бром-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)ацетонитрил (14 мг, 0,029 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразол (12 мг, 0,058 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (3,4 мг, 0,0029 ммоль), *N*,*N*-диметилформамид (0,15 мл) и 2,0 М карбонат натрия в воде (73 мкл, 0,14 ммоль). Пробирку закрыли и нагревали при 100°C в течение 3 часов. Смесь разбавили дихлорметаном, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,05% ТФК, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением 4,6 мг (22%) заданного продукта в виде ТФК соли. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{24}H_{27}ClN_9O$ $(M+H)^+$: m/z=492,2; найдено: 492,1.

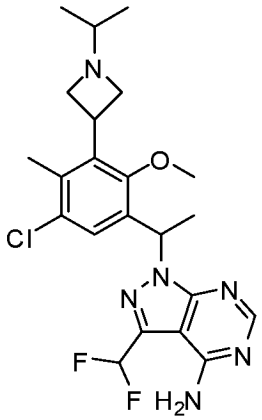
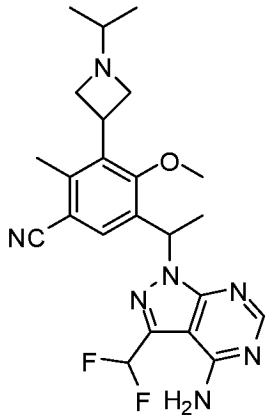
Пример 126. [3-(3-{1-[4-Амино-3-(1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)азетидин-1-ил]ацетонитрил



В пробирке для микроволновых реакций взвесили 1-(1-этоксиэтил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразол (16 мг, 0,058 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (3,4 мг, 0,0029 ммоль). Добавили раствор (3-{3-[1-(4-амино-3-бром-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)ацетонитрила (14 мг, 0,029 ммоль, рацемическое промежуточное соединение из Примера 125, стадия 3) в *N*,*N*-диметилформамиде (0,25 мл), затем 2,0 М карбонат натрия в воде (73 мкл, 0,14 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 5 часов. Смесь отфильтровали и концентрировали. К смеси неочищенного продукта связывания в тетрагидрофуране (0,3 мл) добавили 3,0 М раствор хлороводородной кислоты в воде (100 мкл, 0,3 ммоль) и перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Смесь нейтрализовали насыщенным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой высушили ($MgSO_4$), отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением 1,0 мг (7,2% за 2 стадии) заданного продукта. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{23}H_{25}ClN_9O$ $(M+H)^+$: m/z=478,2; найдено: 478,1.

Примеры 127 и 128. 1-{1-[5-Хлор-3-(1-изопропилазетидин-3-ил)-2-метокси-4-метилфенил]этил}-3-(дифторметил)-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

и 5-{1-[4-амино-3-(дифторметил)-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-3-(1-изопропилазетидин-3-ил)-4-метокси-2-метилбензонитрил

Стадия 1. трет-Бутил 3-{3-[1-(4-амино-3-винил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-карбоксилат

К раствору *трет*-бутил 3-{3-[1-(4-амино-3-бром-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-карбоксилата (1,1 г, 2,0 ммоль, рацемическое промежуточное соединение из Примера 125, стадия 1) в *N*,*N*-диметилформамиде (10 мл) добавили тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (230 мг, 0,20 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан (0,68 мл, 4,0 ммоль). Добавили 2,0 М карбонат натрия в воде (5,0 мл, 1,0 ммоль) под N_2 и нагревали смесь при 100°C в течение 3 часов, затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь отфильтровали через Целит и промыли EtOAc. Фильтраты промыли водой и насыщенным солевым раствором, высушили ($MgSO_4$), отфильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очистили на силикагеле (элюировали 40-100% этилацетата в гексанах) с получением 0,75 г (75%) заданного продукта. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{25}H_{32}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z=499,2; найдено: 499,0 (M+H); ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 8.30 (s, 1H), 7.50-7.40 (m, 1H), 6.99 (dd, *J*=17.7, 11.3 Гц, 1H), 6.44 (q, *J*=7.0 Гц, 1H), 5.95 (dd, *J*=17.7, 1.3 Гц, 1H), 5.83 (br s, 1H), 5.65 (dd, *J*=11.3, 1.3 Гц, 1H), 4.39-3.96 (m, 4H), 3.63 (d, *J*=6.7

Гц, 3H), 2.99-2.78 (m, 1H), 2.22 (s, 4H), 1.84 (d, *J*=7.1 Гц, 3H), 1.43 (s, 9H).

Стадия 2. трет-Бутил 3-(3-{1-[4-амино-3-(1,2-дигидроксиэтил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)азетидин-1-карбоксилат

К суспензии *трет*-бутил 3-{3-[1-(4-амино-3-винил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-карбоксилата (0,87 г, 1,7 ммоль) в *трет*-бутиловом спирте (11 мл) добавили *N*-метилморфолина *N*-оксид (225 мг, 1,92 ммоль), воду (5,5 мл) и тетраоксид осмия (26 мг, 0,10 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К реакционной смеси добавили воду, затем EtOAc. Слои разделили, а водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промыли насыщенным солевым раствором, высушили (Na_2SO_4), отфильтровали и концентрировали с получением 0,93 г неочищенного продукта. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{25}H_{34}ClN_6O_5$ $(M+H)^+$: m/z=533,2; найдено: 533,2.

Стадия 3. трет-Бутил 3-{3-[1-(4-амино-3-формил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-карбоксилат

К раствору *трет*-бутил 3-(3-{1-[4-амино-3-(1,2-дигидроксиэтил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)азетидин-1-карбоксилата (0,93 г, 1,7 ммоль) в тетрагидрофуране (13 мл) и воде (8 мл) добавили уксусную килоту (26 мкл, 0,45 ммоль) и периодат натрия (1,12 г, 5,23 ммоль) при 0 °C. После перемешивания в течение 3 часов при лишь небольшом нагревании, реакция все еще не была завершена, поэтому ее поместили в холодильник на ночь. К реакционной смеси добавили воду и экстрагировали дихлорметаном (3x). Объединенные экстракты промыли насыщенным солевым раствором, высушили (Na_2SO_4), отфильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очистили на силикагеле (элюировали 40-85% этилацетата в гексанах) с получением 0,47 г (54%) заданного продукта. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{24}H_{30}ClN_6O_4$ $(M+H)^+$: m/z=501,2; найдено: 501,3. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 10.05 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.39 (s, 1H),

6.55 (q, *J*=7.1 Гц, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.42-3.95 (m, 6H), 3.67 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.90 (d, *J*=7.1 Гц, 3H), 1.44 (s, 9H) ppm.

Стадия 4. трет-Бутил 3-(3-{1-[4-амино-3-(дифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)азетидин-1-карбоксилат

К раствору *трет*-бутил 3-{3-[1-(4-амино-3-формил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-карбоксилата (0,96 г, 1,9 ммоль) в метиленхлориде (10 мл), перемешиваемому при 0 °C, добавили диэтиламиносеры трифторид (0,63 мл, 4,8 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение нескольких минут, затем нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 2,5 часов. Добавили воду и дихлорметан и разделили слои. Органический слой промыли насыщенным солевым раствором, высушили ($MgSO_4$), отфильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очистили на силикагеле (элюировали 0-5% MeOH в дихлорметане) с получением заданного продукта. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{24}H_{30}ClF_2N_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z=523,2; найдено: 523,2.

Стадия 5. 1-[1-(3-Азетидин-3-ил-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-(дифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина дигидрохлорид

К смеси *трет*-бутил 3-(3-{1-[4-амино-3-(дифторметил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)азетидин-1-карбоксилата (30 мг, 0,057 ммоль) в дихлорметане (0,2 мл) добавили 4,0 М хлороводород в 1,4-диоксане (0,10 мл, 0,40 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре, а затем концентрировали. Остаток высушили *in vacuo* с получением 27 мг (100%) продукта в виде соли. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{19}H_{22}ClF_2N_6O$ $(M+H)^+$: m/z=423,1; найдено: 423,0.

Стадия 6. 1-{1-[5-Хлор-3-(1-изопропилазетидин-3-ил)-2-метокси-4-метилфенил]этил}-3-(дифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

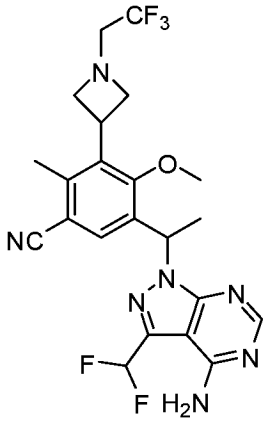
К смеси 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-(дифторметил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-

амина дигидрохлорида (27 мг, 0,054 ммоль), ацетона (4,4 мкл, 0,060 ммоль) и триэтиламина (23,5 мкл, 0,169 ммоль) в метиленхлориде (0,4 мл) добавили смолу триацетоксиборгидрида натрия (47 мг, 0,11 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь отфильтровали и концентрировали, и высушили *in vacuo* с получением 22 мг неочищенного продукта, который использовали без очистки. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{22}H_{28}ClF_2N_6O$ $(M+H)^+$: m/z=465,2; найдено: 465,1.

Стадия 7. 5-{1-[4-Амино-3-(дифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-3-(1-изопропилазетидин-3-ил)-4-метокси-2-метилбензонитрил

0,5 мл предварительно приготовленного катализатора (из Примера 40) добавили к смеси 1-{1-[5-хлор-3-(1-изопропилазетидин-3-ил)-2-метокси-4-метилфенил]этил}-3-(дифторметил)-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (22 мг, 0,047 ммоль), цинка (1,3 мг, 0,021 ммоль) и цианида цинка (5,6 мг, 0,047 ммоль) в *N,N*-диметилацетамиде (0,7 мл). Смесь продули N_2 и нагревали при 120°C в течение ночи. Реакция была завершена приблизительно на 50%, и ее остановили, чтобы можно было выделить два соединения. Реакционную смесь отфильтровали, промывая дихлорметном, и концентрировали. Неочищенный продукт очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением обоих указанных в заголовке соединений. Продукты выделили в виде рацемической смеси. Пример 126: Выход=6,6 мг (30%); Расчетное значение по ЖХМС для $C_{22}H_{28}ClF_2N_6O$ $(M+H)^+$: m/z=465,2; найдено: 465,2; Пример 127: Выход=3,0 мг (14%); Расчетное значение по ЖХМС для $C_{23}H_{28}F_2N_7O$ $(M+H)^+$: m/z=456,2; найдено: 456,2.

Пример 129. 5-{1-[4-Амино-3-(дифторметил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил]этил}-4-метокси-2-метил-3-[1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-ил]бензонитрил



Стадия 1. трет-Бутил 3-(3-{1-[4-амино-3-(дифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-5-циано-2-метокси-6-метилфенил)азетидин-1-карбоксилат

Цинк (11 мг, 0,17 ммоль) и бис(три-*трет*-бутилфосфин)палладий (71 мг, 0,14 ммоль) взвесили в пробирке для микроволновых реакций, затем добавили раствор *трет*-бутил 3-(3-{1-[4-амино-3-(дифторметил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)азетидин-1-карбоксилата (182 мг, 0,348 ммоль, рацемическое промежуточное соединение из Примеров 127/128, стадия 4) в *N*-метилпирролидиноне (2,0 мл). Смесь дегазировали с помощью N_2 в течение нескольких минут, затем добавили цианид цинка (82 мг, 0,70 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 130°C в течение 3 часов. После охлаждения смесь отфильтровали через слой Целита и концентрировали. Неочищенное вещество очистили на силикагеле, элюировали 0-5% MeOH в дихлорметане. Продукт элюировался сразу, вместе с NMP. Фракции объединили и концентрировали, затем растворили в EtOAc и промыли насыщенным солевым раствором (3x). Органический слой высушили, отфильтровали и концентрировали с получением 0,17 г (96%) заданного продукта. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{25}H_{30}F_2N_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z=514,2; найдено: 514,1.

Стадия 2. 5-{1-[4-Амино-3-(дифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-3-азетидин-3-ил-4-метокси-2-метилбензонитрила дигидрохлорид

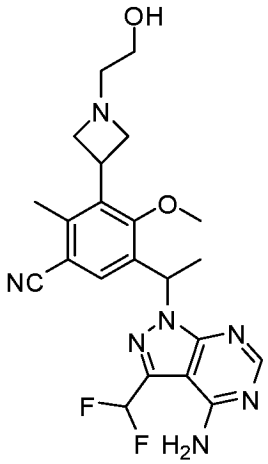
К раствору *трет*-бутил 3-(3-{1-[4-амино-3-(дифторметил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил]этил}-5-циано-2-метокси-6-метилфенил)азетидин-1-карбоксилата (0,20 г, 0,39 ммоль) в

метиленхлориде (5 мл) добавили 4,0 М хлороводород в 1,4-диоксане (0,60 мл, 2,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3,5 часов. Растворители выпарили, а полученный остаток высушили *in vacuo* с получением 0,23 мг продукта в виде HCl соли. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{20}H_{22}F_2N_7O$ $(M+H)^+$: m/z=414,2; найдено: 414,1.

Стадия 3. 5-{1-[4-Амино-3-(дифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-4-метокси-2-метил-3-[1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-ил]бензонитрил

К смеси 5-{1-[4-амино-3-(дифторметил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил]этил}-3-азетидин-3-ил-4-метокси-2-метилбензонитрила дигидрохлорида (20 мг, 0,04 ммоль) и триэтиламина (20 мкл, 0,14 ммоль) в метиленхлориде (0,3 мл) добавили 2,2,2-трифторэтил трифторметансульфонат (11 мг, 0,049 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 40°C в течение 3 часов. Растворители выпарили, а неочищенный материал очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением 3,4 мг (20%) заданного продукта. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{22}H_{23}F_5N_7O$ $(M+H)^+$: m/z=496,2; найдено: 496,1.

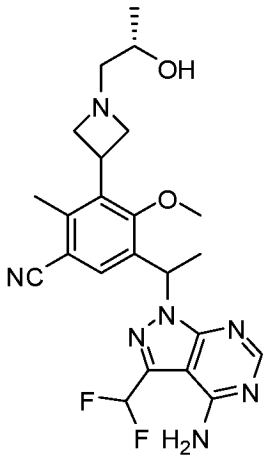
Пример 130. 5-{1-[4-Амино-3-(дифторметил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил]этил}-3-[1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил]-4-метокси-2-метилбензонитрил



К смеси 5-{1-[4-амино-3-(дифторметил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил]этил}-3-азетидин-3-ил-4-метокси-2-метилбензонитрила дигидрохлорида (20 мг, 0,04 ммоль, Пример 129,

стадия 2), {[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}ацетальдегида (9,1 мкл, 0,048 ммоль) и триэтиламина (19 мкл, 0,14 ммоль) в метиленхлориде (0,3 мл) добавили смолу триацетоксиборгидрида натрия (38 мг, 0,087 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт растворили в тетрагидрофуране (1,0 мл) и добавили 1,0 М тетра-*н*-бутиламмония фторид в ТГФ (0,44 мл, 0,44 ммоль), и перемешивали при комнатной температуре. Через 1,5 часа растворители выпарили. Неочищенный остаток очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением 4,1 мг (20%) заданного продукта. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{22}H_{26}F_2N_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z=458,2; найдено: 458,2.

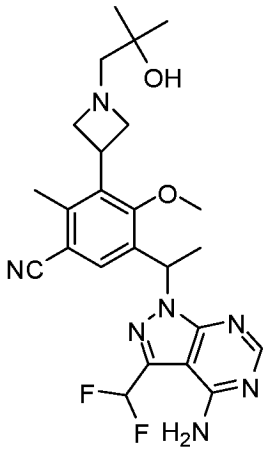
Пример 131. 5-{1-[4-Амино-3-(дифторметил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил]этил}-3-{1-[(2*S*)-2-гидроксипропил]азетидин-3-ил}-4-метокси-2-метилбензонитрил



К смеси 5-{1-[4-амино-3-(дифторметил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил]этил}-3-азетидин-3-ил-4-метокси-2-метилбензонитрила дигидрохлорида (20 мг, 0,04 ммоль, рацемическое промежуточное соединение из Примера 129, стадия 2) и триэтиламина (18 мкл, 0,13 ммоль) в изопропиловом спирте (0,1 мл) добавили (*S*)-(-)-метилоксиран (9,1 мкл, 0,13 ммоль). Полученную смесь нагревали при 90°C в течение 5 часов. Неочищенную смесь очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1%

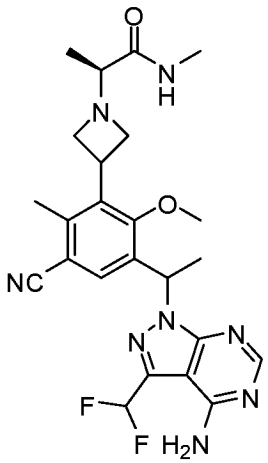
гидроксида аммония, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением 2,5 мг (10%) заданного продукта. Продукт выделили в виде смеси диастереомеров. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{23}H_{28}F_2N_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z=472,2; найдено: 472,2.

Пример 133. 5-{1-[4-Амино-3-(дифторметил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил]этил}-3-[1-(2-гидрокси-2-метилпропил)азетидин-3-ил]-4-метокси-2-метилбензонитрил



Смесь 5-{1-[4-амино-3-(дифторметил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил]этил}-3-азетидин-3-ил-4-метокси-2-метилбензонитрила дигидрохлорида (21 мг, 0,043 ммоль, рацемическое промежуточное соединение из Примера 129, стадия 2), 2,2-диметил-оксирана (11 мкл, 0,13 ммоль), *N*,*N*-диизопропилэтиламина (19 мкл, 0,11 ммоль) и этанола (0,5 мл) нагревали в микроволновом реакторе при 120°C в течение 30 минут. Неочищенную смесь разбавили ацетонитрилом и очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением 6,1 мг (29%) заданного продукта. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{24}H_{30}F_2N_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z=486,2; найдено: 486,2.

Пример 134. (2*S*)-2-[3-(3-{1-[4-Амино-3-(дифторметил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил]этил}-5-циано-2-метокси-6-метилфенил)азетидин-1-ил]-*N*-метилпропанамид



Стадия 1. (2S)-2-[3-(3-{1-[4-Амино-3-(дифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-5-циано-2-метокси-6-метилфенил)азетидин-1-ил]пропановая кислота

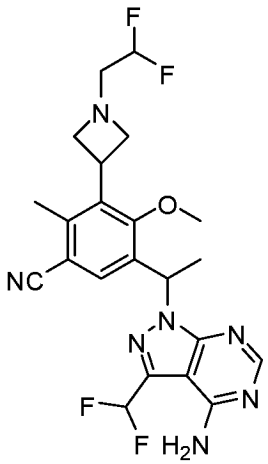
К смеси 5-{1-[4-амино-3-(дифторметил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил]этил}-3-азетидин-3-ил-4-метокси-2-метилбензонитрила дигидрохлорида (30 мг, 0,06 ммоль, рацемическое промежуточное соединение из Примера 129, стадия 2) и метил (2*S*)-2-хлорпропаноата (7,9 мкл, 0,074 ммоль) в *N*,*N*-диметилформамиде (0,35 мл) добавили карбонат калия (26 мг, 0,19 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. После охлаждения добавили воду и экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные экстракты высушили ($MgSO_4$), отфильтровали и концентрировали. К неочищенному остатку добавили метанол (0,3 мл), воду (40 мкл, 2 ммоль) и моногидрат гидроксида лития (13 мг, 0,31 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 часов. Смесь концентрировали и использовали в этом виде для следующей реакции. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{23}H_{26}F_2N_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z=486,2; найдено: 486,2.

Стадия 2. (2S)-2-[3-(3-{1-[4-Амино-3-(дифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-5-циано-2-метокси-6-метилфенил)азетидин-1-ил]-N-метилпропанамид

К смеси (2*S*)-2-[3-(3-{1-[4-амино-3-(дифторметил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил]этил}-5-циано-2-метокси-6-метилфенил)азетидин-1-ил]пропановой кислоты (30 мг, 0,06 ммоль), метиламмония хлорид (6,6 мг, 0,098 ммоль) и триэтиламина (18 мкл, 0,13 ммоль) в *N*,*N*-диметилформамиде (0,3 мл) добавили

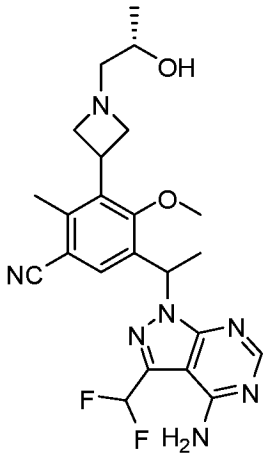
бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат (43 мг, 0,098 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь разбавили ацетонитрилом, отфильтровали и очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением 4,7 мг (10%, 3 стадии) заданного продукта. Продукт выделили в виде смеси диастереомеров. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{24}H_{29}F_2N_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z=499,2; найдено: 499,1.

Пример 136. 5-{1-[4-Амино-3-(дифторметил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил]этил}-3-[1-(2,2-дифторэтил)азетидин-3-ил]-4-метокси-2-метилбензонитрил



Смесь 5-{1-[4-амино-3-(дифторметил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил]этил}-3-азетидин-3-ил-4-метокси-2-метилбензонитрила дигидрохлорида (21 мг, 0,043 ммоль, рацемическое промежуточное соединение из Примера 129, стадия 2), 2-бром-1,1-дифторэтана (3,8 мкл, 0,048 ммоль) и триэтиламина (18 мкл, 0,13 ммоль) в *N*,*N*-диметилформамиде (0,3 мл) перемешивали в течение ночи при 70 °C. Смесь разбавили метанолом (MeOH) и очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением 3,3 мг (16%) заданного продукта. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{22}H_{24}F_4N_7O$ $(M+H)^+$: m/z=478,2; найдено: 478,1.

Пример 137. 5-{1-[4-Амино-3-(дифторметил)-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-3-{1-[(2*S*)-2-гидроксипропил]азетидин-3-ил}-4-метокси-2-метилбензонитрил



Стадия 1. трет-Бутил 3-(3-{1-[4-амино-3-(дифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-5-циано-2-метокси-6-метилфенил)азетидин-1-карбоксилат

Это соединение получили по таким же способам, как Пример 129, стадия 1, за исключением того, что продукт очистили с помощью колонки Phenomenex Lux-Cellulose 1 (21,1×250 мм, размер частиц 5 микрон), элюируя 10% этанола в гексанах со скоростью потока 18 мл/мин., 5 мг/ввод, с получением двух энантиомеров. Для пика 1: время удерживания: 1,12 мин.; расчетное значение по ЖХМС для $C_{25}H_{30}F_2N_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z=514,2; найдено: 514,1. Время удерживания пика 2 составило 2,58 мин.

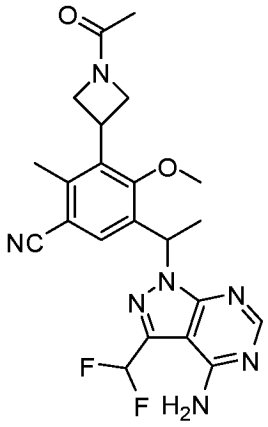
Стадия 2. 5-{1-[4-Амино-3-(дифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-3-азетидин-3-ил-4-метокси-2-метилбензонитрила дигидрохлорид

Это соединение получили по таким же способам, как для Примера 128, стадия 2, используя *трет*-бутил 3-(3-{1-[4-амино-3-(дифторметил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил]этил}-5-циано-2-метокси-6-метилфенил)азетидин-1-карбоксилат (пик 1 из стадии 1) вместо *трет*-бутил 3-(3-{1-[4-амино-3-(дифторметил)-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-5-циано-2-метокси-6-метилфенил)азетидин-1-карбоксилата. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{20}H_{22}F_2N_7O$ $(M+H)^+$: m/z=414,2; найдено: 414,1.

Стадия 3. 5-{1-[4-Амино-3-(дифторметил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-3-{1-[(2S)-2-гидроксипропил]азетидин-3-ил}-4-метокси-2-метилбензонитрил

К смеси 5-{1-[4-амино-3-(дифторметил)-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-3-азетидин-3-ил-4-метокси-2-метилбензонитрила дигидрохлорида (25 мг, 0,051 ммоль), (2*S*)-2-{[*трет*-бутил(дифенил)силил]окси}пропаналя (18 мг, 0,057 ммоль) и триэтиламина (22 мкл, 0,15 ммоль) в метиленхлориде (0,3 мл) добавили смолу триацетоксиборгидрида натрия (45 мг, 0,10 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи, затем отфильтровали и концентрировали. К этому остатку добавили тетрагидрофуран (1,0 мл) и 1,0 М тетра-*н*-бутиламмония фторид в ТГФ (0,51 мл, 0,51 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель выпарили, а неочищенный материал очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением 1,6 мг (6,6%) заданного продукта. Продукт выделили в виде одного диастереомера. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{23}H_{28}F_2N_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z=472,2; найдено: 472,2.

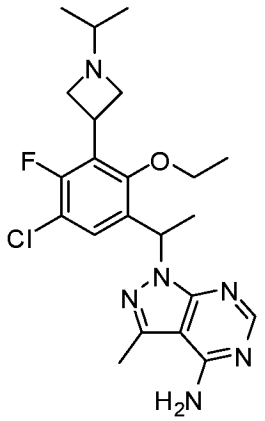
Пример 138. 3-(1-Ацетилазетидин-3-ил)-5-{1-[4-амино-3-(дифторметил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил]этил}-4-метокси-2-метилбензонитрил



Смесь 5-{1-[4-амино-3-(дифторметил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил]этил}-3-азетидин-3-ил-4-метокси-2-метилбензонитрила дигидрохлорида (21 мг, 0,043 ммоль, рацемическое промежуточное соединение из Примера 129, стадия 2),

ацетилхлорида (3,4 мкл, 0,048 ммоль) и триэтиламина (18 мкл, 0,13 ммоль) в метиленхлориде (0,3 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворители выпарили, а неочищенный материал очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{22}H_{24}F_2N_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z=456,2; найдено: 456,2.

Пример 139. Энантиомеры 1-{1-[5-хлор-2-этокси-4-фтор-3-(1-изопропилазетидин-3-ил)фенил]этил}-3-метил-1H-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина



Стадия 1. 1-(5-Хлор-2-этокси-4-фтор-3-йодфенил)этанон

Это соединение получили по способу Примера 13, стадия 3, используя в качестве исходных материалов 1-(5-хлор-4-фтор-2-гидрокси-3-йодфенил)этанон и йодэтан. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{10}H_{10}ClFIO_2$ $(M+H)^+$: m/z=342,9; найдено: 342,9.

Стадия 2. трет-Бутил 3-(3-ацетил-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)азетидин-1-карбоксилат

В круглодонную колбу, оснащенную магнитной мешалкой и резиновой пробкой, загрузили хлорид лития (3,9 г, 91 ммоль). Колбу нагревали при 140° C в течение 10 минут под высоким вакуумом и после охлаждения до комнатной температуры заполнили азотом. В колбу добавили цинк (6,0 г, 91 ммоль) и нагревали при 140°C в течение 10 минут под высоким вакуумом и, после охлаждения до комнатной температуры, заполнили азотом. Через шприц добавили тетрагидрофуран (ТГФ) (38 мл) и 1,2-дибромэтан (233 мкл, 2,70

ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение 10 минут, а затем охладили до комнатной температуры. Добавили триметилхлорсилан (68 мкл, 0,54 ммоль) и йод (69 мг, 0,27 ммоль) в ТГФ (1 мл), и перемешивали полученную смесь при 60°C в течение 10 минут, затем охладили до комнатной температуры. Затем добавили раствор *трет*-бутил 3-йодазетидин-1-карбоксилата (12,17 г, 42,99 ммоль) в ТГФ (10 мл) и перемешивали смесь при 40°C в течение 1 часа, и при комнатной температуре - в течение 1 часа. Другую колбу, содержащую 1-(5-хлор-2-этокси-4-фтор-3-йодфенил)этанон (13,0 г, 38,0 ммоль), ацетат палладия (170 мг, 0,76 ммоль), 2'-(дициклогексилфосфино)-*N,N,N',N'*-тетраметилбифенил-2,6-диамин (660 мг, 1,5 ммоль) и толуол (35 мл), вакуумировали под высоким вакуумом и заполнили азотом. Смесь охладили до 0°C и через шприц медленно добавили цинковый реагент, полученный выше. После добавления реакционную смесь нагревали до 50°C в течение ночи. Реакционный раствор разделили между EtOAC и насыщенным раствором NH_4Cl. Слои разделили, а водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc (2x). Объединенные органические слои промыли водой, насыщенным солевым раствором, высушили над MgSO4 и концентрировали. Неочищенную смесь очистили на силикагелевой колонке с получением заданного продукта в виде оранжевого маслянистого вещества (6,3 г, 45%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{18}H_{23}ClFNO_4Na$ $(M+Na)^+$: m/z=394,1; найдено: 394,1.

Стадия 3. трет-Бутил 3-[3-хлор-6-этокси-2-фтор-5-(1-гидроксиэтил)фенил]азетидин-1-карбоксилат

Это соединение получили по способу Примера 13, стадия 5, используя в качестве исходных материалов *трет*-бутил 3-(3-ацетил-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)азетидин-1-карбоксилат и тетрагидроборат натрия. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{18}H_{25}ClFNO_4Na$ $(M+Na)^+$: m/z=396,1; найдено: 396,1.

Стадия 4. трет-Бутил 3-[3-хлор-5-(1-хлорэтил)-6-этокси-2-фторфенил]азетидин-1-карбоксилат

Это соединение получили по способу Примера 13, стадия 6, используя в качестве исходных материалов *трет-бутил* 3-[3-хлор-6-этокси-2-фтор-5-(1-гидроксиэтил)фенил]азетидин-1-карбоксилат

(рацемический) и цианурхлорид.

Стадия 5. трет-Бутил 3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил}азетидин-1-карбоксилат

К смеси 3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (1,10 г, 7,37 ммоль), карбоната цезия (3,2 г, 10 ммоль) и йодида калия (111 мг, 0,670 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавили *трет*-бутил 3-[3-хлор-5-(1-хлорэтил)-6-этокси-2-фторфенил]азетидин-1-карбоксилат (2,63 г, 6,70 ммоль) и перемешивали смесь при 90 °C в течение 3 часов. Растворитель удалили *in vacuo*. Остаток разбавили этилацетатом и водой. Водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промыли водой, насыщенным солевым раствором, высушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили на силикагелевой колонке (элюируя 100% этилацетатом) с получением заданного продукта в виде пенистого вещества (2,15 г, 63%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{24}H_{31}ClFN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z=505,2; найдено: 505,2.

Стадия 6. 1-[1-(3-Азетидин-3-ил-5-хлор-2-этокси-4-фторфенил)этил]-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина дигидрохлорид

К раствору *трет*-бутил 3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил}азетидин-1-карбоксилата (275 мг, 0,544 ммоль) в дихлорметане (2,4 мл) добавили 4,0 М хлороводород в диоксане (1,1 мл, 4,4 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Растворитель удалили под пониженным давлением с получением заданного продукта в виде белого твердого вещества (250 мг, 96%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{19}H_{23}ClFN_6O$ $(M+H)^+$: m/z=405,2; найдено: 405,1.

Стадия 7. 1-{1-[5-Хлор-2-этокси-4-фтор-3-(1-изопропилазетидин-3-ил)фенил]этил}-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

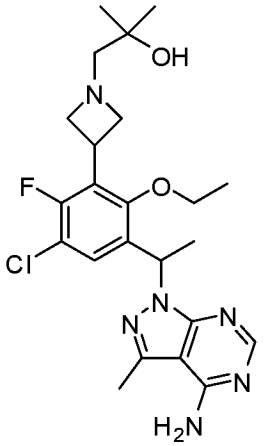
К смеси 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-2-этокси-4-фторфенил)этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина дигидрохлорида (49 мг, 0,10 ммоль), ацетона (8,28 мкл, 0,113

ммоль) и триэтиламина (44,3 мкл, 0,318 ммоль) в дихлорметане (0,67 мл) добавили смолу триацетоксиборгадрида натрия (89 мг, 0,20 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь отфильтровали и концентрировали, а затем очистили препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,05% ТФК, со скоростью потока 60 мл/мин.) с получением рацемического продукта. ЖХМС: найдено m/z=447,2 $(M+H)^+$. Рацемическую смесь разделили хиральной ВЭЖХ (колонка IA, элюируя 5% этанола/95% гексанов, со скоростью потока 18 мл/мин.) с получением двух пиков (изомер 1: 9,5 мш, 21%; изомер 2: 9,2 мг, 20%).

Изомер 1 (первый элюированный, время удерживания: 4,4 мин.): ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8.10 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 6.21 (m, 1H), 3.70 (m, 5H), 2.91 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.17 (m, 1H), 1.66 (d, 3H), 1.31 (t, 3H), 0.81 (m, 6H) ppm; расчетное значение по ЖХМС для $C_{22}H_{29}ClFN_6O$ $(M+H)^+$: m/z=447,2; найдено: 447,2.

Изомер 2 (второй элюированный, время удерживания: 19,5 мин.); расчетное значение по ЖХМС для $C_{22}H_{29}ClFN_6O$ $(M+H)^+$: m/z=447,2; найдено: 447,2.

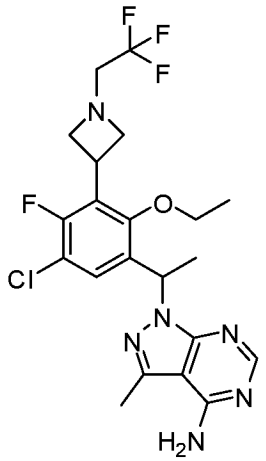
Пример 140. 1-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил}азетидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол



К смеси 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-2-этокси-4-фторфенил)этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина дигидрохлорида (20 мг, 0,042 ммоль, рацемическое промежуточное соединение из Примера 139, стадия 6) и триэтиламина (18 мкл,

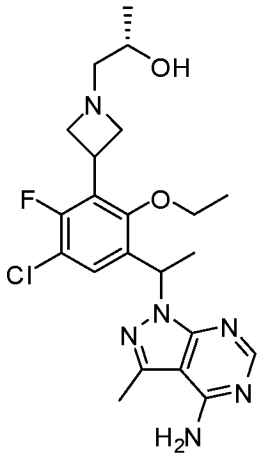
0,12 ммоль) в этаноле (1 мл) добавили 2,2-диметил-оксиран (6,98 мкл, 0,0837 ммоль). Полученную смесь нагревали при 120°C в микроволновом реакторе в течение 45 минут. Реакционную смесь разбавили метанолом и очистили на ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта в виде белого твердого вещества (3,4 мг, 17%). Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{23}H_{31}ClFN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z=477,2; найдено: 477,3.

Пример 141 1-(1-{5-Хлор-2-этокси-4-фтор-3-[1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-ил]фенил}этил)-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амин



К смеси 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-2-этокси-4-фторфенил)этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина дигидрохлорида (19 мг, 0,040 ммоль, рацемическое промежуточное соединение из Примера 139, стадия 6) и триэтиламина (20 мкл, 0,14 ммоль) в дихлорметане (0,5 мл) добавили 2,2,2-трифторэтил трифторметансульфонат (11 мг, 0,048 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворители выпарили под пониженным давлением, а неочищенную смесь очистили на ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта (3,8 мг, 19%). Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{21}H_{24}ClF_4N_6O$ $(M+H)^+$: m/z=487,2; найдено: 487,1.

Пример 149. (2S)-1-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил}азетидин-1-ил)пропан-2-ол



Стадия 1. Энантиомеры трет-бутил 3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил}азетидин-1-карбоксилата

Рацемическую смесь разделили хиральной ВЭЖХ (колонка IA, элюируя 5% этанола/95% гексанов, скорость потока 18 мл/мин.) с получением двух пиков: Изомер 1 (первый элюированный): время удерживания: 16,8 мин.; расчетное значение по ЖХМС для $C_{24}H_{31}ClFN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z=505,2; найдено: 505,2; Изомер 2 (второй элюированный): время удерживания: 19,5 мин.; расчетное значение по ЖХМС для $C_{24}H_{31}ClFN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z=505,2; найдено: 505,2.

Стадия 2. 1-[1-(3-Азетидин-3-ил-5-хлор-2-этокси-4-фторфенил)этил]-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина дигидрохлорид

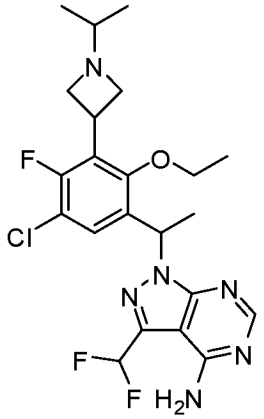
Это соединение получили по таким же способам, как для примера 130, стадия 6, используя *трет*-бутил 3-{3-[(1S)-1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил}азетидин-1-карбоксилат (первый пик из хирального разделения) в качестве исходного материала. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{19}H_{23}ClFN_6O$ $(M+H)^+$: m/z=405,2; найдено: 405,1.

Стадия 3. (2S)-1-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил}азетидин-1-ил)пропан-2-ол

К смеси 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-2-этокси-4-

фторфенил)этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина дигидрохлорида (46 мг, 0,11 ммоль) (из изомера 1) и триэтиламина (50 мкл, 0,4 ммоль) в изопропиловом спирте (0,3 мл) добавили (*S*)-(-)-метилоксиран (16 мкл, 0,23 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 3 часов. После охлаждения смесь разбавили ацетонитрилом и очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта (12 мг, 23%). Продукт выделили в виде одного диастереомера. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8.05 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 6.15 (m, 1H), 4.26 (d, 1H), 3.76-3.60 (m, 6H), 2.99 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.22 (m, 2H), 1.62 (d, 3H), 1.25 (t, 3H), 0.93 (d, 3H) ppm; Расчетное значение по ЖХМС для $C_{22}H_{29}ClFN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z=463,2; найдено: 463,2.

Пример 150. 1-{1-[5-Хлор-2-этокси-4-фтор-3-(1-изопропилазетидин-3-ил)фенил]этил}-3-(дифторметил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амин



Стадия 1: трет-Бутил 3-{3-[1-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил}азетидин-1-карбоксилат

Это соединение получили по таким же способам, как для Примера 139, стадия 5, используя рацемический *трет*-бутил 3-[3-хлор-5-(1-хлорэтил)-6-этокси-2-фторфенил]азетидин-1-карбоксилат из Примера 139, стадия 4, и 3-йод-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амин в качестве исходных материалов. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{23}H_{28}ClFIN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z=617,1; найдено:617,1

Стадия 2. трет-Бутил 3-{3-[1-(4-амино-3-винил-1H-

пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил}азетидин-1-карбоксилат

Смесь *трет*-бутил 3-{3-[1-(4-амино-3-йод-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил}азетидин-1-карбоксилата (1,32 г, 2,14 ммоль), пиридина - тривинилбороксина (1:1) (0,51 г, 2,1 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II), комплекса с дихлорметаном (1:1) (90 мг, 0,1 ммоль) и карбоната калия (0,89 г, 6,4 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл)/воде (7 мл) нагревали при 100°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавили водой и этилацетатом. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты промыли насыщенным солевым раствором, высушили над $MgSO_4$, концентрировали и очистили на силикагелевой колонке с получением заданного продукта (0,71 г, 64%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{25}H_{31}ClFN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z=517,2; найдено: 517,2

Стадия 3. трет-Бутил 3-(3-{1-[4-амино-3-(1,2-дигидроксиэтил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)азетидин-1-карбоксилат

К суспензии *трет*-бутил 3-{3-[1-(4-амино-3-винил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил}азетидин-1-карбоксилата (0,707 г, 1,37 ммоль) в *трет*-бутиловом спирте (8,6 мл) добавили *N*-метилморфолина *N*-оксид (176 мг, 1,50 ммоль), воду (4,3 мл) и тетраоксид осмия (20 мг, 0,080 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К реакционной смеси добавили воду, затем EtOAc. Слои разделили, а водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промыли насыщенным солевым раствором, высушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{25}H_{33}ClFN_6O_5$ $(M+H)^+$: m/z=551,2; найдено:551,2.

Стадия 4. трет-Бутил 3-{3-[1-(4-амино-3-формил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил}азетидин-1-карбоксилат

К раствору *трет*-бутил 3-(3-{1-[4-амино-3-(1,2-

дигидроксиэтил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)азетидин-1-карбоксилата (0,754 г, 1,37 ммоль) в ТГФ (10 мл) и воде (6 мл) добавили уксусную кислоту (20 мкл, 0,36 ммоль) и периодат натрия (0,878 г, 4,10 ммоль) при 0 °C. После перемешивания в течение ночи, к реакционной смеси добавили воду и экстрагировали дихлорметаном (3x). Объединенные экстракты промыли насыщенным солевым раствором, высушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{24}H_{29}ClFN_6O_4$ $(M+H)^+$: m/z=519,2; найдено:519,2.

Стадия 5. трет-Бутил 3-(3-{1-[4-амино-3-(дифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)азетидин-1-карбоксилат

К раствору *трет*-бутил 3-{3-[1-(4-амино-3-формил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил}азетидин-1-карбоксилата (0,61 г, 1,2 ммоль) в дихлорметане (7 мл) при 0°C добавили диэтиламиносеры трифторид (0,39 мл, 2,9 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение нескольких минут, затем нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 2,5 часов. Добавили воду и дихлорметан и разделили слои. Органический слой промыли насыщенным солевым раствором, высушили над $MgSO_4$, отфильтровали и концентрировали. Желтое смолянистое вещество высушили *in vacuo* с получением продукта (0,60 г, 94%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{24}H_{29}ClF_3N_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z=541,2; найдено: 541,2.

Стадия 6. 1-[1-(3-Азетидин-3-ил-5-хлор-2-этокси-4-фторфенил)этил]-3-(дифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина дигидрохлорид

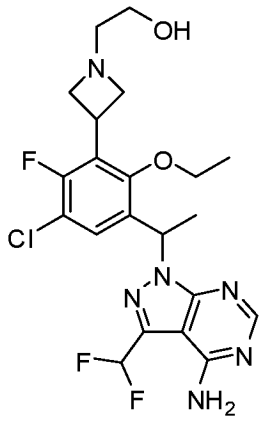
К раствору *трет*-бутил 3-(3-{1-[4-амино-3-(дифторметил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)азетидин-1-карбоксилата (0,64 г, 1,2 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавили 4,0 М хлороводород в диоксане (2,4 мл, 9,5 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Растворитель удалили с получением заданного продукта в виде белого твердого вещества (0,61 г,

100%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{19}H_{21}ClF_3N_6O$ $(M+H)^+$: m/z=441,1; найдено: 441,1.

Стадия 7. 1-{1-[5-Хлор-2-этокси-4-фтор-3-(1-изопропилазетидин-3-ил)фенил]этил}-3-(дифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

Это соединение получили по таким же способам, как для Примера 1, стадия 8, используя 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-2-этокси-4-фторфенил)этил]-3-(дифторметил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина дигидрохлорид и ацетон в качестве исходных материалов. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{22}H_{27}ClF_3N_6O$ $(M+H)^+$: m/z=483,2; найдено: 483,2

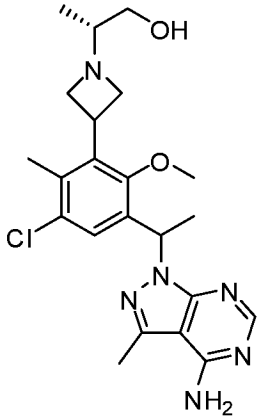
Пример 152. 2-[3-(3-{1-[4-Амино-3-(дифторметил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)азетидин-1-ил]этанол



Это соединение получили по таким же способам, как для Примера 1, стадия 8, используя 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-2-этокси-4-фторфенил)этил]-3-(дифторметил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина дигидрохлорид (рацемический) и {[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}ацетальдегид в качестве исходных материалов. После восстановительного аминирования добавили тетрабутиламмония фторид для удаления *трет*-бутил(диметил)силиловой группы. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{21}H_{25}ClF_3N_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z=485,2; найдено: 485,2. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 8.23 (s, 1H), 7.38 (m, 2H), 6.29 (m, 1H), 3.78-3.67 (m, 4H), 3.53 (m, 1H), 3.12 (m, 2H), 2.99-2.87 (m, 2H), 2.34 (m, 2H),

1.68 (d, 3H), 1.22 (m, 3H) ppm.

Пример 156. (2R)-2-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)пропан-1-ол



Стадия 1. Метил (2S)-2-бромпропаноат

ДМФ (28 мкл, 0,36 ммоль) добавили к смеси (2S)-2-бромпропановой кислоты (0,552 г, 3,61 ммоль) и оксалилхлорида (0,61 мл, 7,2 ммоль) в дихлорметане (4,6 мл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удалили *in vacuo*. Остаток растворили в дихлорметане и обработали метанолом (1,5 мл, 36 ммоль) и пиридином (0,44 мл, 5,4 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционный раствор погасили насыщенным раствором бикарбоната натрия и промыли насыщенным солевым раствором, высушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали с получением заданного продукта (0,51 г, 85%).

Стадия 2. Метил (2R)-2-(3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)пропаноат

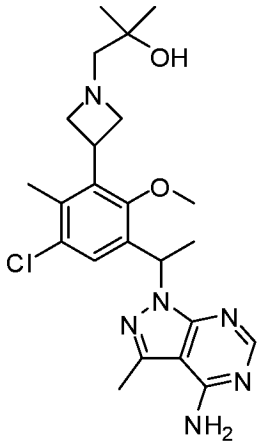
К раствору 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина гидрохлорида (20,1 мг, 0,0475 ммоль, хиральное промежуточное соединение из Примера 1, стадия 7) в ацетонитриле (1 мл) добавили триэтиламин (23 мкл, 0,17 ммоль) и метил (2*S*)-2-бромпропаноат (9,5 мг, 0,057 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Растворитель удалили с получением заданного продукта (6,2 г,

28%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{23}H_{30}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z =473,2; найдено:473,3

Стадия 3. (2R)-2-(3-{3-[(1S)-1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)пропан-1-ол

Раствор метил (2*R*)-2-(3-{3-[(1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)пропаноата (6,2 мг, 0,013 ммоль) в дихлорметане (0,5 мл) обрабатывали 1,0 М раствором диизобутилалюминия гидрида в толуоле (0,1 мл, 0,1 ммоль) при 0°C в течение 3 часов. Реакцию погасили метанолом и очистили препаративной ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта (0,8 мг, 14%). Продукт выделили в виде одного диастереомера. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{22}H_{30}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z =445,2; найдено: 445,1

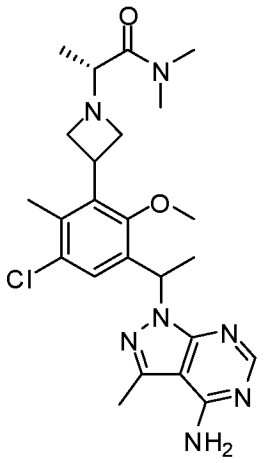
Пример 158. 1-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол



Это соединение получили по таким же способам, как Пример 140, используя 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина гидрохлорид (хиральное промежуточное соединение из Примера 1, стадия 7) и 2,2-диметил-оксирана в качестве исходных материалов. Продукт выделили в виде одного энантиомера. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{23}H_{32}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z =459,2; найдено: 459,1 ^{1}H ЯМР

(300 МГц, ДМСО-d_6): δ 8.04 (s, 1H), 7.23 (bs, 2H), 7.16 (s, 1 H), 6.14 (m, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.85(m, 3H), 3.45 (s, 3H), 2.94 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.14 (s, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.63 (d, 3H), 0.98 (s, 6H) ppm.

Пример 159. (2*R*)-2-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)-*N*,*N*-диметилпропанамид



*Стадия 1. (2*R*)-2-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)пропановая кислота*

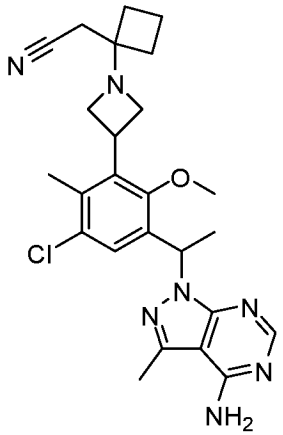
К раствору метил (2*R*)-2-(3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)пропаноата (хиральное промежуточное соединение из Примера 156, стадия 2) (13 мг, 0,027 ммоль) в ацетонитриле (0,6 мл) и воде (0,2 мл) добавили гидроксид лития (2,4 мг, 0,10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор разбавили этилацетатом и 1 М раствором HCl. Органический слой отделили и высушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали с получением заданного продкута (10,2 мг, 83%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{22}H_{28}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z=459,2; найдено: 459,1.

Стадия 2. (2R)-2-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)-N,N-диметилпропанамид

К раствору (2*R*)-2-(3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)пропановой кислоты (4 мг, 0,009 ммоль)

и бензотризаол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфата (4 мг, 0,009 ммоль) в ДМФ (0,3 мл) при комнатной температуре добавили триэтиламин (4 мкл, 0,03 ммоль) и диметиламина гидрохлорид (0,9 мг, 0,01 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, затем разбавили метанолом и очистили препаративной ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта (2,7 мг, 63%). Продукт выделили в виде одного диастереомера. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{24}H_{33}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z=486,2; найдено: 486,1. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ□ 8.09 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.18 (m, 1H), 3.78 (m, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.0-2.9 (m, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.67 (d, 3H), 0.98 (d, 3H) ppm.

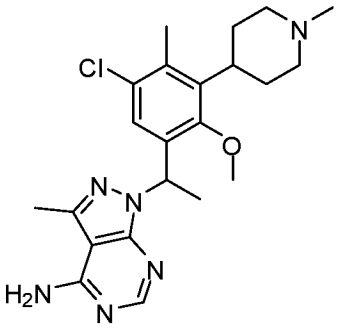
Пример 161. [1-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)циклобутил]ацетонитрил



К раствору 1-[(1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина дигидрохлорида (10 мг, 0,022 ммоль, хиральное промежуточное соединение из Примера 1, стадия 7) в ацетонитриле (0,1 мл) добавили циклобутилиденацетонитрил (4,1 мг, 0,044 ммоль), затем 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (13 мкл, 0,087 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавили ацетонитрилом и очистили препаративной ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида

аммония, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта (4,3 мг, 41%). Продукт выделили в виде одного энантиомера. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{25}H_{31}ClN_7O$ $(M+H)^+$: m/z=480,2; найдено: 480,0.

Пример 163. 1-{1-[5-Хлор-2-метокси-4-метил-3-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил]этил}-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амин



Стадия 1. трет-Бутил 4-(3-ацетил-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)пиперидин-1-карбоксилат

Это соединение получили по таким же способам, как для Примера 139, стадия 2, используя 1-(5-хлор-3-йод-2-метокси-4-метилфенил)этанон и *трет*-бутил 4-йодпиперидин-1-карбоксилат в качестве исходных материалов. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{20}H_{28}ClNO_4Na$ $(M+Na)^+$: m/z=404,1; найдено: 404,1.

Стадия 2. трет-Бутил 4-[3-хлор-5-(1-гидроксиэтил)-6-метокси-2-метилфенил]пиперидин-1-карбоксилат

Это соединение по способу Примера 13, стадия 5, используя *трет*-бутил 4-(3-ацетил-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)пиперидин-1-карбоксилат и тетрагидроборат натрия в качестве исходных материалов. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{20}H_{30}ClNO_4Na$ $(M+Na)^+$: m/z=406,1; найдено: 406,1.

Стадия 3. трет-Бутил 4-[3-хлор-5-(1-хлорэтил)-6-метокси-2-метилфенил]пиперидин-1-карбоксилат

Это соединение получили по способу Примера 13, стадия 6, используя *трет*-бутил 4-[3-хлор-5-(1-гидроксиэтил)-6-метокси-2-метилфенил]пиперидин-1-карбоксилат (рацемический) и цианурхлорид в качестве исходных материалов. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7.44 (s, 1H), 5.46 (m, 1H), 4.23 (bs, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.29 (bs, 1H), 2.78 (bs, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.27-2.09 (m, 2H), 1.78 (d,

3H), 1.63 (m, 2H), 1.43 (s, 9H) ppm.

Стадия 4. трет-Бутил 4-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}пиперидин-1-карбоксилат

Это соединение получили по способу Примера 139, стадия 5, используя *трет*-бутил 4-[3-хлор-5-(1-хлорэтил)-6-метокси-2-метилфенил]пиперидин-1-карбоксилат и 3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин в качестве исходных материалов. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{26}H_{36}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z=515,3; найдено: 515,2.

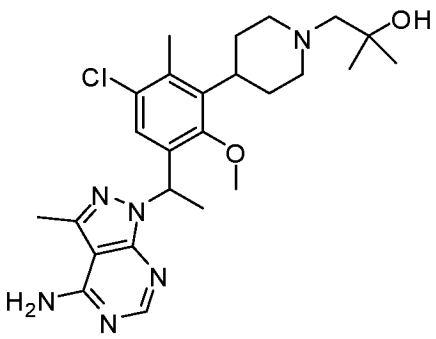
Стадия 5. 1-[1-(5-Хлор-2-метокси-4-метил-3-пиперидин-4-илфенил)этил]-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина дигидрохлорид

Это соединение получили по способу Примера 139, стадия 6, используя *трет*-бутил 4-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}пиперидин-1-карбоксилат в качестве исходного материала. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{21}H_{28}ClN_6O$ $(M+H)^+$: m/z=415,2; найдено: 415,2.

Стадия 6. 1-{1-[5-Хлор-2-метокси-4-метил-3-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил]этил}-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

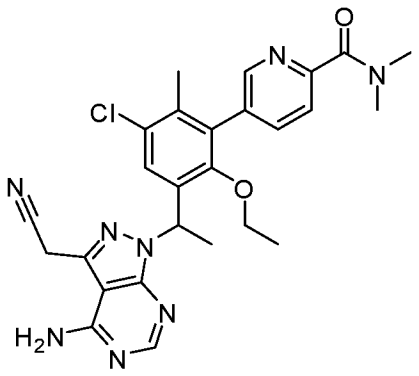
Это соединение получили по способу Примера 139, стадия 7, используя 1-[1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-пиперидин-4-илфенил)этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина дигидрохлорид и формальдегид в качестве исходных материалов. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{22}H_{30}ClN_6O$ $(M+H)^+$: m/z=429,2; найдено: 429,1.

Пример 164. 1-(4-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол



Это соединение получили по таким же способам, как для примера 140, используя 1-[1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-пиперидин-4-илфенил)этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина дигидрохлорид (рацемическое промежуточное соединение из Примера 163, стадия 5) и 2,2-диметил-оксиран в качестве исходных материалов. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{25}H_{36}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z =487,3; найдено: 487,3. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 8.05 (s, 1H),, 7.24 (bs, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.16 (m, 1H), 4.01 (bs, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.97 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.15-2.04 (m, 6H), 1.63 (d, 3H), 1.40 (m, 2H), 1.03 (s, 6H) ppm.

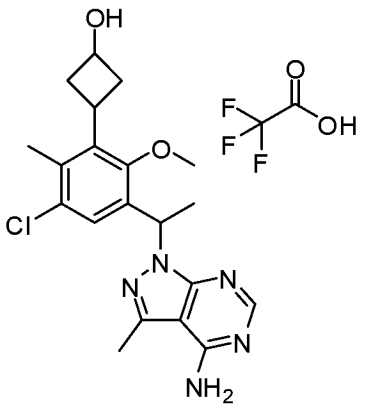
Пример 165. 5-(3-{1-[4-Амино-3-(цианометил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамид



Это соединение получили по способу, описанному в Примере 47, используя 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазол (производство Frontier) вместо (3-фторфенил)бороновой кислоты. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{26}H_{28}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z=519,2; найдено: 519,2.

Пример 166. 3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-

метилфенил}циклобутанола трифторацетат



Стадия 1. 1-(5-Хлор-2-метокси-4-метил-3-винилфенил)этанон

Смесь 1-(5-хлор-3-йод-2-метокси-4-метилфенил)этанона (1,0 г, 3,2 ммоль, из Примера 1, стадия 2), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (0,66 мл, 3,9 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II), комплекса с дихлорметаном (1:1) (0,26 г, 0,32 ммоль) и карбоната калия (1,3 г, 9,4 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (5 мл) дегазировали с помощью N_2 и нагревали при 80 °C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавили водой и этилацетатом. Органический слой промыли насыщенным солевым раствором, высушили над $MgSO_4$, концентрировали и очистили на силикагелевой колонке (элюируя от 0 до 10% EtOAc в гексанах) с получением заданного продукта (0,60 г, 82%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{12}H_{14}ClO_2$ $(M+H)^+$: m/z =225,1; найдено: 225,1

Стадия 2. 3-(3-Ацетил-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)циклобутанон

К раствору 1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-винилфенил)этанона (530 мг, 2,4 ммоль) в эфире (10 мл) добавили цинк-медный элемент (1,8 г, 14 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 40 °C, и медленно добавили раствор трихлорацетил хлорида (1,4 мл, 13 ммоль) и фосфорилхлорида (1,2 мл, 13 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (3 мл) за 2 часа. После добавления смесь перемешивали при нагревании с дефлегматором в течение нчои. Реакционную смесь погасили насыщенным раствором $NaHCO_3$ и разбавили эфиром. Органический слой промыли насыщенным солевым раствором, высушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали. Остаток и цинк (0,31 г, 4,7 ммоль) в уксусной кислоте (10 мл) перемешивали при

комнатной температуре в течение 2 часов, а затем нагревали с дефлегматором в течение ночи. Добавили еще одну порцию цинка и нагревали с дефлегматором еще 4 часа. Смесь разбавили водой и экстрагировали эфиром. Органическую фазу последовательно промыли насыщенным раствором $NaHCO_3$, водой и насыщенным солевым раствором, затем высушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Неочищенный материал очистили флэш-хроматографией (элюируя от 0 до 30% этилацетата в гексанах) с получением заданного продукта (0,17 г, 27%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{14}H_{16}ClO_3$ $(M+H)^+$: m/z =267,1; найдено:267,0

Стадия 3. 3-[3-Хлор-5-(1-гидроксиэтил)-6-метокси-2-метилфенил]циклобутанол

Это соединение получили по способу Примера 13, стадия 5, используя 3-(3-ацетил-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)циклобутанон и тетрагидроборат натрия в качестве исходных материалов. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{14}H_{19}ClO_3Na$ $(M+Na)^+$: m/z=293,1; найдено: 293,1.

Стадия 4. 3-[3-Хлор-5-(1-хлорэтил)-6-метокси-2-метилфенил]циклобутанол

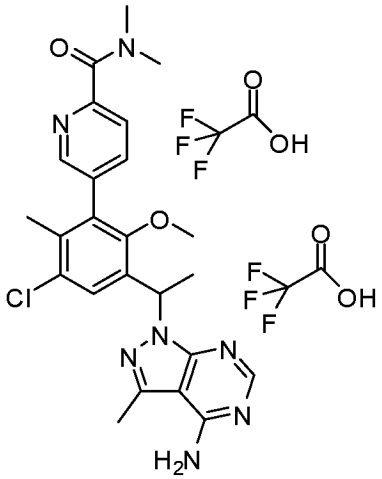
К раствору 3-[3-хлор-5-(1-гидроксиэтил)-6-метокси-2-метилфенил]циклобутанола (170 мг, 0,628 ммоль) в диметилсульфоксиде (1 мл) добавили цианурхлорид (64 мг, 0,34 ммоль). После перемешивания в течение ночи, реакционную смесь разбавили эфиром и водой. Водный слой один раз экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промыли насыщенным солевым раствором, высушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили с помощью силикагелевой колонки с получением заданного продукта (39,6 мг, 22%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{14}H_{18}ClO_2$ $(M-Cl)^+$: m/z=253,1; найдено: 253,2.

Стадия 5. 3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}циклобутанола трифторацетат

Это соединение получили по способу Примера 139, стадия 5, используя 3-[3-хлор-5-(1-хлорэтил)-6-метокси-2-метилфенил]циклобутанол и 3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-

амин в качестве исходных материалов. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{20}H_{25}ClN_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z=402,2; найдено: 402,2.

Пример 167. 5-(3-(1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)-*N*,*N*-диметилпиколинамида бис(2,2,2-трифторацетат)



Стадия 1. 1-(3-Бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этанон

К перемешанному раствору 1-(5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этанона (5,00 г, 25,2 ммоль, производство Oakwood) в уксусной кислоте (100 мл) добавили *N*-бромсукцинимид (4,93 г, 27,7 ммоль), и полученную смесь нагревали при 100°C в течение 18 часов. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, затем нейтрализовали насыщенным раствором бикарбоната натрия, отфильтровали нерастворимый сукцинимид. Фильтрат экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промыли насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом натрия, а затем концентрировали до сухости под пониженным давлением. Остаток очистили на силикагеле, элюируя от 0 до 50% EtOAc в гексанах, с получением заданных продуктов (2,66 г, 38%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{10}H_{11}BrClO_2$ $(M+H)^+$: m/z=277,0; найдено: 277,0. ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 300 МГц): δ 7.70 (1H, s), 3.77 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.50 (3H, s) ppm.

Стадия 2. 1-(3-Бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этанол

Тетрагидроборат натрия (0,31 г, 8,1 ммоль) добавили к смеси 1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этанона (1,5 г, 5,4 ммоль) в метаноле (25 мл) при 0 °C, и полученную реакционную

смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удалили, а полученный остаток разбавили этилацетатом, промыли насыщенным раствором $NaHCO_3$, водой, насыщенным солевым раствором, затем высушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили силикагелевой хроматографией, элюируя от 0 до 40% EtOAc в гексанах, с получением заданного продукта (0,30 г, 90%).

Стадия 3. 3-Бром-1-хлор-5-(1-хлорэтил)-4-метокси-2-метилбензол

Смесь цианурхлорида (1,7 г, 9,2 ммоль) и *N,N*-диметилформамида (710 мкл, 9,2 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, а затем добавили раствор 1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этанола (из Примера 16, стадия 1) (1,72 г, 6,15 ммоль) в метиленхлориде (34 мл) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавили метиленхлоридом, промыли насыщенным раствором $NaHCO_3$, водой, насыщенным солевым раствором, высушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили силикагелевой хроматографией, элюируя от 0 до 10% EtOAc в гексанах, с получением заданного продукта (1,01 г, 60%).

Стадия 4. 1-[1-(3-Бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

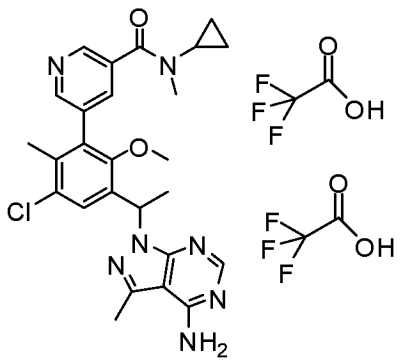
Смесь 3-бром-1-хлор-5-(1-хлорэтил)-4-метокси-2-метилбензола (150 мг, 0,503 ммоль), 3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (110 мг, 0,76 ммоль, ассортимент продуктов ACES Pharma, номер продукта 47024), йодида калия (9,0 мг, 0,05 ммоль) и карбоната цезия (330 мг, 1,0 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (4 мл) перемешивали при 140°C в течение 1 часа. Смесь разбавили метиленхлоридом, промыли насыщенным раствором $NaHCO_3$, водой, насыщенным солевым раствором, высушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили силикагелевой хроматографией, элюируя от 0 до 70% EtOAc в CH_2Cl_2, с получением заданного продукта (103 мг, 50%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{16}H_{18}BrClN_5O$ $(M+H)^+$: m/z=410,0; найдено: 410,2. Рацемические

продукты нанесли на колонку Phenomenex Lux-Cellulose 1 (21,1×250 мм, размер частиц 5 микрон), элюируя 5% этанола в гексанах со скоростью потока 18 мл/мин., ~ 13 мг/ввод, с получением двух энантиомеров. Пик 1, время удерживания: 12,35 мин.; Пик 2, время удерживания: 14,98 мин.

Стадия 5. 5-(3-(1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)-N,N-диметилпиколинамида бис(2,2,2-трифторацетат)

Смесь 1-[1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (25 мг, 0,061 ммоль) (первый пик из предыдущей стадии хирального разделения), *N,N*-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-карбоксамида (25 мг, 0,091 ммоль, производство PepTech Corp., Encyclopedia of Amino Acid Analogs and Boronic Acids, номер продукта BE1622-1), карбоната натрия (13 мг, 0,12 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II), комплекса с дихлорметаном (1:1) (9,9 мг, 0,012 ммоль) в ацетонитриле (0,8 мл)/воде (0,3 мл) дегазировали с помощью N_2, а затем перемешивали при 95°C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры, смесь отфильтровали, а фильтрат очистили на ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,05% трифторуксусной кислоты, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта в виде бис-ТФК соли (2,9 мг, 6,7%). Продукт выделили в виде одного энантиомера. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{24}H_{27}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z=480,2; найдено: 480,2. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ: 8.78 (2H, br s), 8.48 (1H, m), 8.36 (1H, s), 7.86 (1H, br s), 7.65 (1H, br s), 7.58 (1H, s), 6.33 (1H, q, *J*=7.0 Гц), 3.19 (3H, s), 3.03 (3H, s), 2.97 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.06 (3H, s), 1.81 (3H, d, *J*=7.0 Гц) ppm.

Пример 174. 5-(3-(1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)-*N*-циклопропил-*N*-метилникотинамида бис(2,2,2-трифторацетат)



Стадия 1. 5-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}никотинонитрил

Смесь 1-[1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (первый пик из Примера 167, стадия 4 хирального разделения, 106 мг, 0,25 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотинонитрила (70, мг, 0,31 ммоль, из каталога Combi-Blocks, номер продукта PN-8893), карбоната натрия (43 мг, 0,41 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия (II), комплекса с дихлорметаном (1:1) (33 мг, 0,041 ммоль) в ацетонитриле (2 мл)/воде (0,6 мл) дегазировали с помощью N_2, а затем перемешивали при 95°C в течение 2 часов. Смесь разбавили метиленхлоридом, промыли насыщенным раствором $NaHCO_3$, водой, насыщенным солевым раствором, высушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали. Продукт (95 мг, 87%) очистили хроматографией, элюируя CH_2Cl_2/MeOH (макс. MeOH 5%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{22}H_{21}ClN_7O$ $(M+H)^+$: m/z=434,2; найдено: 434,2.

Стадия 2. 5-(3-(1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)никотиновой кислоты дигидрохлорид

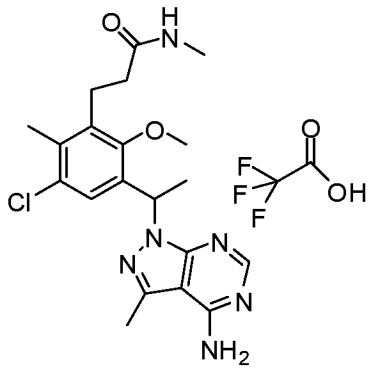
4,0 М гидроксид натрия в воде (0,3 мл, 1 ммоль) добавили к смеси 5-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}никотинонитрила (0,090 г, 0,21 ммоль) в этаноле (1,0 мл), а затем нагревали смесь при 95°C в течение 6 часов. В это время добавили концентрированную HCl, чтобы довести pH до ~ 3. Растворитель удалили, а остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Расчетное значение по ЖХМС для $C_{22}H_{22}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z=453,1; найдено: 453,2.

Стадия 3. 5-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-N-циклопропил-N-метилникотинамид

N-Метилциклопропанамина гидрохлорид (4,0 мг, 0,04 ммоль) добавили к раствору 5-(3-(1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)никотиновой кислоты дигидрохлорида (9,6 мг, 0,021 ммоль) и BOP (10 мг, 0,03 ммоль) в ДМФ (0,7 мл) при комнатной температуре, затем добавили триэтиламин (13 мкл, 0,10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Продукт очистили на ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,05% трифторуксусной кислоты, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта в виде бис-ТФК соли (2,6 мг, 17%). Продукт выделили в виде одного энантиомера. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{26}H_{29}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z=506,2; найдено: 506,2.

Пример 179. 3-(3-(1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)-*N*-метилпропанамида 2,2,2-трифторацетат



Стадия 1. трет-Бутил 3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}пропаноат

В пробирку для микроволновых реакций добавили 1-[1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (Пик 1 из Примера 167, стадия 4 хирального разделения, 35 мг, 0,085 ммоль), (3-*трет*-бутокси-3-оксопропил)трифторборат калия (30, мг, 0,13 ммоль, производство

Frontier Scientific, номер продукта P10370), фосфат калия (54 мг, 0,26 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (9,8 мг, 0,0085 ммоль), и толуол (0,7 мл)/воду (0,2 мл). Пробирку закрыли и три раза дегазировали с помощью N_2. Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 20 часов. Неочищенный продукт отфильтровали, а продукт (20 мг, 50%) очистили хроматографией, элюируя CH_2Cl_2/MeOH (макс. MeOH 6%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{23}H_{31}ClN_5O_3$ $(M+H)^+$: m/z=460,2; найдено: 460,3.

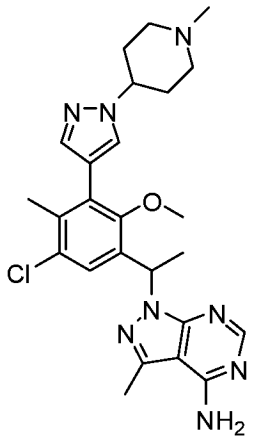
Стадия 2. 3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}пропановой кислоты трифторацетат

ТФК (0,3 мл, 4 ммоль) добавили к раствору *трет*-бутил 3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}пропаноата (35 мг, 0,076 ммоль) в метиленхлориде (0,2 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель удалили, а продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{19}H_{23}ClN_5O_3$ $(M+H)^+$: m/z=404,1; найдено: 404,0

Стадия 3. 3-(3-(1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)-N-метилпропанамида 2,2,2-трифторацетат

2,0 М метиламин в ТГФ (30 мкл, 0,06 ммоль) добавили к раствору 3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}пропановой кислоты (8,9 мг, 0,022 ммоль) и BOP (10 мг, 0,03 ммоль) в *N*,*N*-диметилформамиде (0,7 мл) при комнатной температуре, затем добавили триэтиламин (8,8 мкл, 0,064 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Продукт очистили на ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,05% трифторуксусной кислоты, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта в виде ТФК соли (3,2 мг, 27%). Продукт выделили в виде одного энантиомера. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{20}H_{26}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z=417,2; найдено: 417,0.

Пример 181. 1-(1-(5-Хлор-2-метокси-4-метил-3-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)этил)-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амин



Стадия 1. трет-Бутил 4-(4-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат

Смесь 1-[1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (Пик 1 из Примера 167, стадия 4 хирального разделения, 42 мг, 0,1 ммоль), *трет*-бутил 4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата (48 мг, 0,13 ммоль, из каталога Combi-Blocks, номер продукта FM-2957), карбоната натрия (18 мг, 0,17 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II), комплекса с дихлорметаном (1:1) (14 мг, 0,017 ммоль) в ацетонитриле (2 мл)/воде (0,4 мл) дегазировали с помощью N_2 и перемешивали при 95°C в течение 2 часов. Смесь разбавили метиленхлоридом, промыли насыщенным раствором $NaHCO_3$, водой, насыщенным солевым раствором, высушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали. Продукт очистили хроматографией, элюируя CH_2Cl_2/MeOH (макс. MeOH 5%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{29}H_{38}ClN_8O_3$ $(M+H)^+$: m/z=581,2; найдено: 581,3.

Стадия 2. 1-(1-(5-Хлор-2-метокси-4-метил-3-(1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)этил)-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

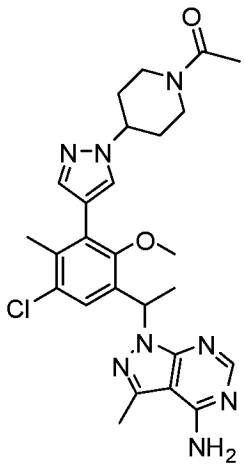
ТФК (0,3 мл, 4 ммоль) добавили к раствору *трет*-бутил 4-(4-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-1*H*-пиразол-1-ил)пиперидин-1-

карбоксилата (30 мг, 0,052 ммоль) в метиленхлориде (0,2 мл) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 1 часа. Неочищенное вещество очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{24}H_{30}ClN_8O$ $(M+H)^+$: m/z=481,2; найдено: 481,1

Стадия 3. 1-(1-{5-Хлор-2-метокси-4-метил-3-[1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил]фенил}этил)-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

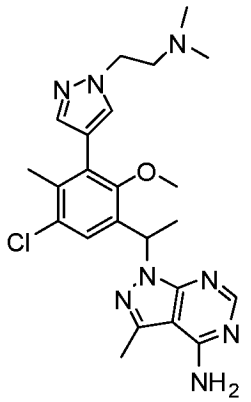
12,0 М формальдегид в воде (0,01 мл, 0,2 ммоль) добавили к смеси 1-{-1-[5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(1-пиперидин-4-ил-1*H*-пиразол-4-ил)фенил]этил}-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина (8,0 мг, 0,017 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (0,012 мл, 0,066 ммоль) в метиленхлориде (0,2 мл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут, и в это время добавили триацетоксиборгидрид натрия (5,3 мг, 0,025 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 1 часа. Неочищенное вещество очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта (2,0 мг, 24%). Продукт выделили в виде одного энантиомера. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{25}H_{32}ClN_8O$ $(M+H)^+$: m/z=495,2; найдено: 495,0

Пример 182. 1-(1-{3-[1-(1-Ацетилпиперидин-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил]-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил}этил)-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амин



Ацетилхлорид (2,4 мкл, 0,033 ммоль) добавили к раствору 1-{1-[5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(1-пиперидин-4-ил-1*H*-пиразол-4-ил)фенил]этил}-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина (8,0 мг, 0,017 ммоль, хиральное промежуточное соединение из Примера 181, стадия 2) и *N*,*N*-диизопропилэтиламина (14 мкл, 0,083 ммоль) в метиленхлориде (0,3 мл) при 0°C и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 15 минут. Неочищенное вещество очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта (1,0 мг, 7,8%). Продукт выделили в виде одного энантиомера. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{26}H_{32}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z=523,2; найдено: 523,2.

Пример 183. 1-[1-(5-Хлор-3-{1-[2-(диметиламино)этил]-1*H*-пиразол-4-ил}-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амин



Стадия 1. 1-(2-Хлорэтил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол

Смесь 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразола (0,39 г, 2,0 ммоль), 1-бром-2-хлорэтана (0,3 мл, 3 ммоль) и карбоната цезия (1,3 г, 4,0 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) перемешивали при 75°C в течение 5 часов. Смесь разбавили этилацетатом, промыли насыщенным раствором $NaHCO_3$, водой, насыщенным солевым раствором, высушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали, а продукт (0,45 г, 88%) очистили хроматографией, элюируя гексанами/EtOAc (макс. EtOAc 30%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{11}H_{19}BClN_2O_2$ $(M+H)^+$: m/z=257,1; найдено: 257,0

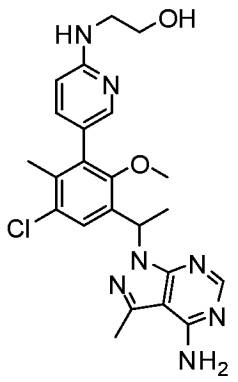
Стадия 2. N,N-диметил-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил]этанамин

Смесь 1-(2-хлорэтил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразола (0,10 г, 0,39 ммоль), йодида натрия (58 мг, 0,39 ммоль) и 2,0 М диметиламина в ТГФ (1,0 мл, 2,0 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (0,5 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи. Растворитель удалили с получением заданного продукта, который использовали на следующей стадии. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{13}H_{25}BN_3O_2$ $(M+H)^+$: m/z=266,2; найдено: 266,3

Стадия 3. 1-[1-(5-Хлор-3-{1-[2-(диметиламино)этил]-1H-пиразол-4-ил}-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

Смесь 1-[1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (Пик 1 из Примера 167, стадия 4, 10 мг, 0,024 ммоль), *N,N*-диметил-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил]-этанамина (8,6 мг, 0,036 ммоль), карбоната натрия (5,2 мг, 0,049 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II), комплекса с дихлорметаном (1:1) (4,0 мг, 0,0049 ммоль) в ацетонитриле (0,5 мл)/воде (0,1 мл) вакуумировали и заполнили N_2, и перемешивали при 95°C в течение 2 часов. Неочищенное вещество очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта (3,1 мг, 28%). Продукт выделили в виде одного энантиомера. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{23}H_{30}ClN_8O$ $(M+H)^+$: m/z=469,2; найдено: 469,2.

Пример 184. 2-[(5-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}пиридин-2-ил)амино]этанол



Стадия 1. 1-{1-[5-Хлор-3-(6-фторпиридин-3-ил)-2-метокси-4-метилфенил]этил}-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

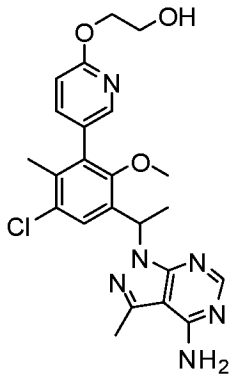
Смесь 1-[1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина (Пик 1 из Примера 167, стадия 4, 25,0 мг, 0,06 ммоль), 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (20, мг, 0,088 ммоль), карбоната натрия (12 мг, 0,12 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II), комплекса с дихлорметаном (1:1) (9,5 мг, 0,012 ммоль) в ацетонитриле (1 мл)/воде (0,3 мл) дегазировали с помощью N_2 и перемешивали при 95°C в течение 2 часов. Смесь разбавили метиленхлоридом, промыли насыщенным раствором $NaHCO_3$, водой, насыщенным солевым раствором, высушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали. Продукт очистили хроматографией, элюируя CH_2Cl_2/MeOH (макс. MeOH 5%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{21}H_{21}ClFN_6O$ $(M+H)^+$: m/z=427; найдено: 427,2.

Стадия 2. 2-[(5-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}пиридин-2-ил)амино]этанол

Смесь 1-{1-[5-хлор-3-(6-фторпиридин-3-ил)-2-метокси-4-метилфенил]этил}-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина (10 мг, 0,023 ммоль) и этаноламина (0,10 мл) в 1-бутаноле (1 мл) перемешивали при 130°C в течение 5 часов. Неочищенное вещество очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта (1,6 мг, 15%). Продукт выделили в виде одного энантиомера. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{23}H_{27}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$:

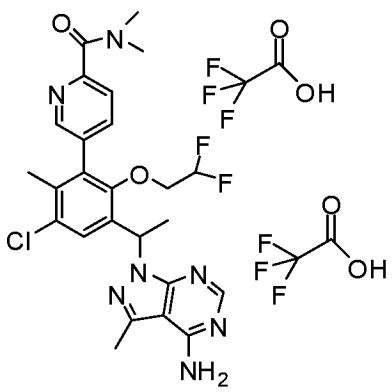
m/z=468,2; найдено: 468,2.

Пример 188. 2-(5-(3-(1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)пиридин-2-илокси)этанол



Гидрид натрия (20 мг, 0,5 ммоль) добавили 1,2-этандиолу (0,5 мл, 9 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 10 минут. В это время добавили 1-{1-[5-хлор-3-(6-фторпиридин-3-ил)-2-метокси-4-метилфенил]этил}-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амин (10 мг, 0,023 ммоль), а затем реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение ночи. Неочищенное вещество очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта (1,8 мг, 17%). Продукт выделили в виде одного энантиомера. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{23}H_{26}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z=469,2; найдено: 469,1.

Пример 189. 5-(3-(1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-(2,2-дифторэтокси)-6-метилфенил)-*N*,*N*-диметилпиколинамида бис(2,2,2-трифторацетат)



Стадия 1. 5-(3-(1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)-N,N-

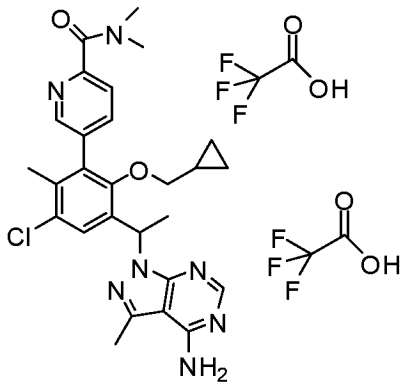
диметилпиколинамид

0,1 М трибромид бора в CH_2Cl_2 (250 мкл, 0,25 ммоль) добавили к смеси 5-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида (Пример 167, стидя 5 (первый пик), 60 мг, 0,13 ммоль) в метиленхлориде (1,2 мл) при -78 °С, а затем реакционную смесь нагрели до комнатной температуры. В это время добавили концентрированную HCl (0,1 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение 4 часов. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$. Затем смесь экстрагировали метиленхлоридом. Объединенные экстракты промыли насыщенным солевым раствором, высушили и концентрировали с получением заданного неочищенного продукта (40 мг, 68%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{23}H_{25}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z=466,2; найдено: 466,2.

Стадия 2. 5-[3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-(2,2-дифторэтокси)-6-метилфенил]-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамид

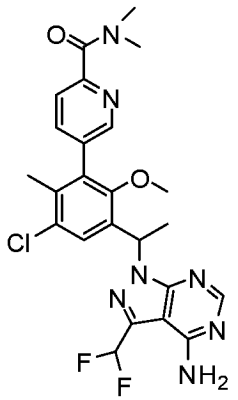
Диизопропил азодикарбоксилат (13 мкл, 0,064 ммоль) добавили к смеси 5-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил}-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида (15,0 мг, 0,0322 ммоль), 2,2-дифторэтанола (7,9 мг, 0,096 ммоль, производство Alfa Aesar, номер продукта B22201) и трифенилфосфина (17 мг, 0,064 ммоль) в тетрагидрофуране (0,5 мл) при 0 °С, а затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Неочищенное вещество очистили на ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,05% трифторуксусной кислоты, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта в виде бис-ТФК соли (1,6 мг, 6,6%). Продукт выделили в виде одного энантиомера. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{25}H_{27}ClF_2N7O_2$ $(M+H)^+$: m/z=530,2; найдено: 530,2

Пример 190. 5-(3-(1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-(циклопропилметокси)-6-метилфенил)-*N*,*N*-диметилпиколинамида бис(2,2,2-трифторацетат)



Диизопропил азодикарбоксилат (13 мкл, 0,064 ммоль) добавили к смеси 5-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил}-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида (15 мг, 0,032 ммоль, хиральное промежуточное соединение из Примера 189, стадия 1), циклопропилкарбинола (7,0 мг, 0,096 ммоль) и трифенилфосфина (17 мг, 0,064 ммоль) в тетрагидрофуране (0,5 мл) при 0 °C, а затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Неочищенное вещество очистили на ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,05% трифторуксусной кислоты, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта в виде бис-ТФК соли (2,4 мг, 10%). Продукт выделили в виде одного энантиомера. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{27}H_{31}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z=520,2; найдено: 520,3.

Пример 191. 5-(3-{1-[4-Амино-3-(дифторметил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамид



Стадия 1. 1-[1-(3-Бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

Смесь 3-бром-1-хлор-5-(1-хлорэтил)-4-метокси-2-метилбензола (0,60 г, 2,0 ммоль, из Примера 167, стадия 3), 3-йод-1*H*-

пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина (590 мг, 2,2 ммоль, производство AnaSpec), карбоната цезия (0,98 г, 3,0 ммоль) и йодида калия (30 мг, 0,2 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (8 мл) перемешивали при 140°C в течение 1 часа. Смесь охладили, а затем полностью удалили растворитель. Остаток перемешивали с CH_2Cl_2 (30 мл) при комнатной температуре в течение 20 минут, а затем отфильтровали. Фильтрат концентрировали, а продукт (0,65 г, 63%) очистили колоночной хроматографией, элюируя CH_2Cl_2/EtOAc (макс. EtOAc 60%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{15}H_{15}BrClIN_5O$ $(M+H)^+$: m/z=521,9; найдено: 521,9.

Стадия 2. 1-[1-(3-Бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-винил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

Дихлор(бис{ди-*трет*-бутил[4-(диметиламино)фенил]фосфоранил})палладий (12 мг, 0,017 ммоль) добавили к смеси винилбороновой кислоты MIDA (110 мг, 0,6 ммоль, производство Aldrich, номер продукта 704415), 1-[1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-йод-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина (0,30 г, 0,57 ммоль) и карбоната натрия (0,14 мг, 1,1 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) и воде (0,1 мл), а затем дегазировали реакционную смесь с помощью N_2 3 раза. Реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение 4 часов. Смесь разбавили метиленхлоридом, промыли насыщенным раствором $NaHCO_3$, водой, насыщенным солевым раствором, высушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали. Продукт очистили хроматографией, элюируя CH_2Cl_2/EtOAc (макс. EtOAc 60%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{17}H_{18}BrClN_5O$ $(M+H)^+$: m/z=422,0; найдено: 422,2.

Стадия 3. 1-{4-Амино-1-[1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}этан-1,2-диол

К раствору 1-[1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-винил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина (100 мг, 0,236 ммоль) в *трет*-бутиловом спирте (2 мл) добавили *N*-метилморфолина *N*-оксид (30,5 мг, 0,260 ммоль) и воду (0,74 мл). К этому раствору затем добавили водный тетраоксид осмия (0,075 мл, 4%). Через 3 часа добавили еще один эквивалент *N*-

метилморфолина *N*-оксида. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Раствор разбавили водой, экстрагировали этилацетатом, высушили над $MgSO_4$ и концентрировали с получением продукта, который напрямую использовали на следующей стадии. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{17}H_{20}BrClN_5O_3$ $(M+H)^+$: m/z=456,0; найдено: 456,0

Стадия 4. 4-Амино-1-[1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-карбальдегид

К раствору 1-{4-амино-1-[1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-3-ил}этан-1,2-диола (0,10 г, 0,22 ммоль) в тетрагидрофуране (1,6 мл)/воде (1,0 мл) добавили уксусную кислоту (0,0032 мл, 0,057 ммоль) и периодат натрия (0,140 г, 0,657 ммоль) при 0 °C. После перемешивания в течение 2 часов, реакционную смесь разбавили водой, экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промыли насыщенным солевым раствором, высушили над $MgSO_4$ и концентрировали с получением заданного неочищенного продукта, который напрямую использовали на следующей стадии. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{16}H_{16}BrClN_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z=424,0; найдено: 423,9

Стадия 5. 5-{3-[1-(4-Амино-3-формил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамид

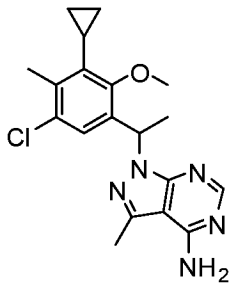
Смесь 4-амино-1-[1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидине-3-карбальдегида (20 мг, 0,047 ммоль), {6-[(диметиламино)карбонил]пиридин-3-ил}бороновой кислоты (23 мг, 0,12 ммоль), карбоната натрия (10 мг, 0,094 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II), комплекса с дихлорметаном (1:1) (7,7 мг, 0,0094 ммоль) в ацетонитриле (0,3 мл)/этаноле (0,1 мл)/воде (0,1 мл) дегазировали с помощью N_2, а затем перемешивали при 95°C в течение 3 часов. Смесь разбавили метиленхлоридом, промыли насыщенным раствором $NaHCO_3$, водой, насыщенным солевым раствором, высушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали. Продукт очистили хроматографией, элюируя

CH_2Cl_2/MeOH (макс. MeOH 6%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{24}H_{25}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z=494,2; найдено: 494,1

Стадия 6. 5-(3-{1-[4-Амино-3-(дифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамид

К раствору 5-{3-[1-(4-амино-3-формил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида (0,015 г, 0,030 ммоль) в метиленхлориде (0,5 мл), охлажденному до 0 °C, по каплям добавили диэтиламиносеры трифторид (0,020 мл, 0,15 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенное вещество очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта (1,7 мг, 11%). Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{24}H_{25}ClF_2N_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z=516,2; найдено: 516,2.

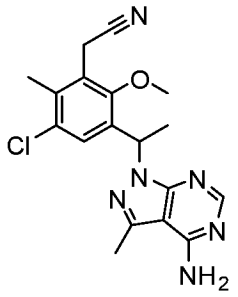
Пример 192. 1-[1-(5-Хлор-3-циклопропил-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амин



В пробирку для микроволновых реакций добавили 1-[1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амин (15 мг, 0,037 ммоль, из пика 1, из Примера 167, стадия 4), циклопропилфторборат калия (8 мг, 0,06 ммоль, производство Frontier Scientific, номер продукта C10298), фосфат калия (23 мг, 0,11 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (4,2 мг, 0,0036 ммоль), а затем толуол (0,3 мл)/воду (0,1 мл). Пробирку закрыли и дегазировали с помощью N_2 три раза. Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 20 часов. Неочищенное вещество очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1%

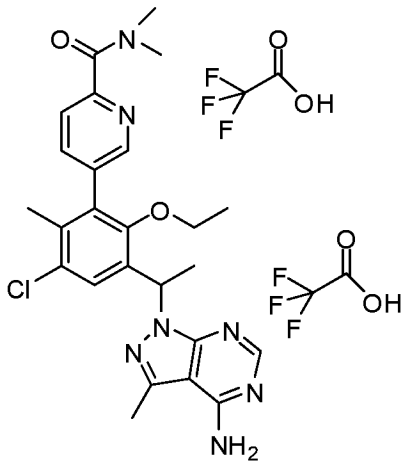
гидроксида аммония, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта (1,1 мг, 8%). Продукт выделили в виде одного энантиомера. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{19}H_{23}ClN_5O$ $(M+H)^+$: m/z=372,2; найдено: 372,2.

Пример 194. {3-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}ацетонитрил



Смесь 1-[1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1H-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина (30 мг, 0,073 ммоль) (Пик 1 из Примера 167, стадия 4), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазола (0,018 г, 0,095 ммоль, из каталога Combi-Blocks, номер продукта PN-8875), фторида калия (13 мг, 0,22 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия (II), комплекса с дихлорметаном (1:1) (12 мг, 0,015 ммоль) в диметилсульфоксиде (0,8 мл)/воде (0,3 мл) дегазировали с помощью N_2, а затем перемешивали при 130°C в течение 16 часов. Неочищенное вещество очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта (2,4 мг, 9%). Продукт выделили в виде одного энантиомера. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{18}H_{20}ClN_6O$ $(M+H)^+$: m/z=371,1; найдено: 371,1

Пример 195. 5-(3-(1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)-*N*,*N*-диметилпиколинамида бис(2,2,2-трифторацетат)



Стадия 1. 1-(3-Бром-5-хлор-2-этокси-4-метилфенил)этанон

В круглодонную колбу поместили 1-(3-бром-5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)этанон (6,0 г, 23 ммоль) в безводном ДМФ (22,8 мл). Затем добавили карбонат калия (6,3 г, 46 ммоль), затем йодэтан (2,73 мл, 34,2 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при 60°C в течение 2 часов. Смесь вылили в 100 мл воды и экстрагировали 200 мл этилового эфира. Органические слои отделили, объединили и промыли водой и насыщенным раствором NaCl, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали до 6,0 г желто-коричневого маслянистого вещества. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{11}H_{13}BrClO_2$ $(M+H)^+$: m/z=293,0; найдено: 293,0

Стадия 2. 1-(3-Бром-5-хлор-2-этокси-4-метилфенил)этанол

Тетрагидроборат натрия (0,31 г, 8,1 ммоль) добавили к смеси 1-(3-бром-5-хлор-2-этокси-4-метилфенил)этанона (1,5 г, 5,4 ммоль) в метаноле (25 мл) при 0°C, и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удалили, а полученный остаток разбавили этилацетатом, промыли насыщенным раствором $NaHCO_3$, водой, насыщенным солевым раствором, затем высушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили силикагелевой хроматографией, элюируя от 0 до 30% EtOAc в гексанах (0,30 г, 90%).

Стадия 3. 3-Бром-1-хлор-5-(1-хлорэтил)-4-этокси-2-метилбензол

Смесь цианурхлорида (1,7 г, 9,2 ммоль) и *N,N*-диметилформамида (710 мкл, 9,2 ммоль) перемешивали при комнатной

температуре в течение 10 минут, а затем добавили раствор 1-(3-бром-5-хлор-2-этокси-4-метилфенил)этанола (1,72 г, 6,15 ммоль) в метиленхлориде (34 мл) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавили метиленхлоридом, промыли насыщенным раствором $NaHCO_3$, водой, насыщенным солевым раствором, высушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили силикагелевой хроматографией, элюируя от 0 до 10% EtOAc в гексанах (1,01 г, 60%).

Стадия 4. 1-(1-(3-Бром-5-хлор-2-этокси-4-метилфенил)этил)-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

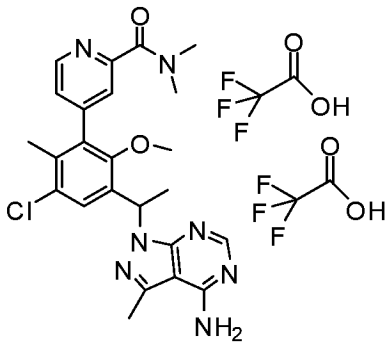
Смесь 3-бром-1-хлор-5-(1-хлорэтил)-4-этокси-2-метилбензола (150 мг, 0,50 ммоль), 3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина (110 мг, 0,76 ммоль), йодида калия (9 мг, 0,05 ммоль) и карбоната цезия (330 мг, 1,0 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (4 мл) перемешивали при 140°C в течение 1 часа. Смесь разбавили метиленхлоридом, промыли насыщенным раствором $NaHCO_3$, водой, насыщенным солевым раствором, высушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили силикагелевой хроматографией, элюируя от 0 до 70% EtOAc в CH_2Cl_2 (103 мг, 50%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{17}H_{20}BrClN_5O$ $(M+H)^+$: m/z=423,1; найдено: 423,0. Рацемические продукты нанесли на колонку Phenomenex Lux-Cellulose 1 (21,1×250 мм, размер частиц 5 микрон), элюируя 4% этанола в гексанах со скоростью потока 18 мл/мин., ~ 13 мг/ввод, с получением двух энантиомеров. Время удерживания 1 пика: 8,664 мин.; время удерживания 2 пика: 10,64 мин.

Стадия 5. 5-(3-(1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)-N,N-диметилпиколинамида бис(2,2,2-трифторацетат)

Смесь 1-[1-(3-бром-5-хлор-2-этокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина (25 мг, 0,061 ммоль) (первый пик из предыдущей стадии хирального разделения), *N,N*-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-карбоксамида (25 мг, 0,09 ммоль), карбоната натрия (13 мг, 0,12 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлорпалладия

(II), комплекса с дихлорметаном (1:1) (9,9 мг, 0,012 ммоль) в ацетонитриле (0,8 мл)/воде (0,3 мл) дегазировали с помощью N_2, а затем перемешивали при 95°C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры, смесь отфильтровали, а фильтрат очистили на ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,05% трифторуксусной кислоты, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта в виде бис-ТФК соли (2,3 мг, 5%). Продукт выделили в виде одного энантиомера. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{25}H_{29}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z=494,2; найдено: 494,2.

Пример 200. 4-(3-(1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)-*N*,*N*-диметилпиколинамида бис(2,2,2-трифторацетат)



Стадия 1. 4-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}пиридин-2-карбонитрил

Смесь 1-[1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амин (пик 1 из Примера 167, стадия 4, 322 мг, 0,76 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-карбонитрила (210 мг, 0,91 ммоль, из каталога Combi-Blocks, номер продукта PN-0143), карбоната натрия (130 мг, 1,2 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия (II), комплекса с дихлорметаном (1:1) (99 мг, 0,12 ммоль) в ацетонитриле (5 мл)/воде (2 мл) дегазировали с помощью N_2 и перемешивали реакционную смесь при 95°C в течение 2 часов. Смесь разбавили метиленхлоридом, промыли насыщенным раствором $NaHCO_3$, водой, насыщенным солевым раствором, высушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали. Продукт (0,28 г, 85%) очистили хроматографией, элюируя CH_2Cl_2/MeOH (макс. MeOH

6%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{22}H_{21}ClN_7O$ $(M+H)^+$: m/z=434,1; найдено: 434,1

Стадия 2. 4-(3-(1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)пиколиновой кислоты дигидрохлорид

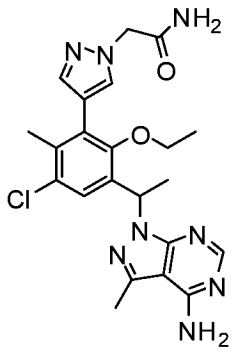
1,0 М гидроксид натрия (2,9 мл, 2,9 ммоль) добавили к смеси 4-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}пиридин-2-карбонитрила (0,250 г, 0,576 ммоль) в этаноле (4,0 мл), и полученную смесь нагревали при 95°C в течение 6 часов. В это время добавили концентрированную HCl, чтобы довести pH до ~ 3. Растворитель удалили, а остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{22}H_{22}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z=453,1; найдено: 453,2.

Стадия 3. 4-(3-(1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)-N,N-диметилпиколинамида бис(2,2,2-трифторацетат)

2,0 М Диметиламин в ТГФ (2,0 мл, 4,0 ммоль) добавили к раствору 4-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}пиридин-2-карбоновой кислоты (250 мг, 0,552 ммоль) и бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфата (370 мг, 0,83 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (4 мл) при 0 °C, затем добавили триэтиламин (0,23 мл, 1,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Неочищенную смесь очистили на ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,05% трифторуксусной кислоты, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта в виде бис-ТФК соли. Продукт выделили в виде одного энантиомера. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{24}H_{27}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z=480,2; найдено: 480,2. ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 500 МГц) δ 8.67 (br s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.41 (m, 2 H), 6.32 (q, 2 H), 3.20 (s, 3 H), 3.00 (s, 3 H), 2.94 (s, 3 H), 2.62 (s, 3 H), 2.03 (s, 3 H), 1.80 (d, 3 H) ppm.

Пример 203. 2-(4-(3-(1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)-1*H*-пиразол-

1-ил)ацетамид



Стадия 1. трет-Бутил [4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил]ацетат

1,0 М *трет*-бутоксид калия в ТГФ (2,4 мл, 2,4 ммоль) добавили к раствору 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразола (0,39 г, 2,0 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (6,0 мл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. После охлаждения до 0 °C, к смеси добавили *трет*-бутилбромацетат (0,5 мл, 3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем разбавили этилацетатом, промыли насыщенным раствором $NaHCO_3$, водой, насыщенным солевым раствором, высушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали. Продукт (0,5 г,81%) очистили хроматографией, элюируя гексанами/EtOAc (макс. EtOAc 30%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{15}H_{26}BN_2O_4$ $(M+H)^+$: m/z=309,2; найдено: 309,1

Стадия 2. трет-Бутил (4-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}-1H-пиразол-1-ил)ацетат

Смесь 1-[1-(3-бром-5-хлор-2-этокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина (70 мг, 0,16 ммоль) (первый пик из Примера 195, стадия 4), *трет*-бутил [4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил]ацетата (65 мг, 0,21 ммоль), карбоната натрия (30, мг, 0,28 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II), комплекса с дихлорметаном (1:1) (23 мг, 0,028 ммоль) в ацетонитриле (3 мл)/воде (0,7 мл) дегазировали с помощью N_2, а затем перемешивали при 95°C в течение 2 часов. смесь разбавили метиленхлоридом, промыли насыщенным раствором $NaHCO_3$, водой, насыщенным солевым

раствором, высушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали. Продукт (65 мг, 78%) очистили хроматографией, элюируя CH_2Cl_2/MeOH (макс. MeOH 5%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{26}H_{33}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z=526,2; найдено: 526,3.

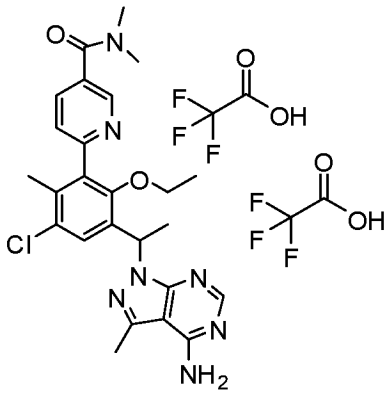
Стадия 3. (4-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}-1H-пиразол-1-ил)уксусной кислоты бис-трифторацетат

Трифторуксусную кислоту (0,5 мл) добавили к раствору *трет*-бутил (4-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}-1*H*-пиразол-1-ил)ацетата (0,065 г, 0,12 ммоль) в метиленхлориде (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Растворитель удалили с получением неочищенного продукта, который использовали на следующей стадии. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{22}H_{25}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z=470,2; найдено: 470,1

Стадия 4. 2-(4-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}-1H-пиразол-1-ил)ацетамид

Карбонат аммония (20 мг, 0,21 ммоль) добавили к раствору (4-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}-1*H*-пиразол-1-ил)уксусной кислоты бис-трифторацетата (10 мг, 0,021 ммоль) и бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфата (10 мг, 0,03 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (0,7 мл) при комнатной температуре, затем добавили триэтиламин (8,8 мкл, 0,064 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Неочищенное вещество очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта (2,5 мг, 25%). Продукт выделили в виде одного энантиомера. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{22}H_{26}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z=469,2; найдено: 469,2.

Пример 208. 6-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}-*N,N*-диметилникотинамида бис(трифторацетат)



Стадия 1. 1-{1-[5-Хлор-2-этокси-4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этил}-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

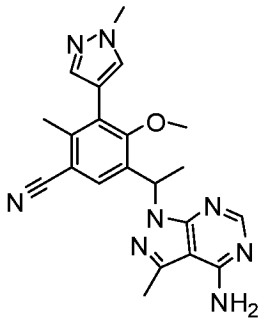
1-[1-(3-Бром-5-хлор-2-этокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амин (0,050 г, 0,12 ммоль, пик 1 из Примера 195, стадия 4) смешали в пробирке для микроволновых реакций с ацетатом калия (0,035 г, 0,35 ммоль) и 4,4,5,5,4',4',5',5'-октаметил-[2,2']би[[1,3,2]диоксабороланилом] (0,060 г, 0,24 ммоль) в диметилсульфоксиде (0,44 мл) при комнатной температуре. Смесь дегазировали азотом, а затем добавили [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладий (II), комплекс с дихлорметаном (1:1) (0,01 г, 0,01 ммоль). Реакционную смесь нагревали на масляной бане до 105°C в течение ночи. Смесь оставили остывать, затем растворили в этилацетате и промыли водой, насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом магния и концентирровали. Продукт (15 мг, 20%) очистили хроматографией, элюируя CH_2Cl_2/MeOH (макс. MeOH 10%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{23}H_{32}BClN_5O_3$ $(M+H)^+$: m/z=472,2; найдено: 472,3.

Стадия 2. 6-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}-N,N-диметилникотинамида бис(трифторацетат)

Смесь 1-{1-[5-хлор-2-этокси-4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этил}-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (15 мг, 0,032 ммоль), 6-хлор-*N*,*N*-диметилникотинамида (12 мг, 0,064 ммоль), карбоната натрия (9,0 мг, 0,085 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия (II), комплекса с дихлорметаном (1:1) (6,9 мг,

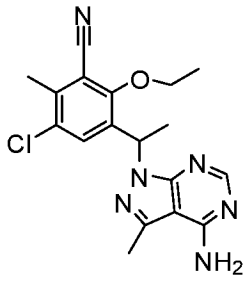
0,0085 ммоль) в ацетонитриле (0,9 мл)/воде (0,2 мл) дегазировали с помощью N_2, а затем перемешивали при 95°C в течение ночи. Неочищенное вещество очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,05% трифторуксусной кислоты, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта в виде ТФК соли (2 мг, 9%). Продукт выделили в виде одного энантиомера. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{25}H_{29}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z=494,2; найдено: 494,2.

Пример 209. 5-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-4-метокси-2-метил-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)бензонитрил



Предварительно приготовленный катализатор (0,05 мл, из Примера 40) добавили к смеси 1-{1-[5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)фенил]этил}-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина (7,7 мг, 0,019 ммоль), цинка (0,54 мг, 0,0082 ммоль) и цианида цинка (2,2 мг, 0,019 ммоль) в *N*,*N*-диметилацетамиде (0,3 мл). Смесь дегазировали азотом 3 раза. Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 1,5 часов. Неочищенное вещество очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта (2,1 мг, 27%). Продукт выделили в виде одного энантиомера. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{21}H_{23}N_8O$ $(M+H)^+$: m/z=403.2; найдено: 403.2.

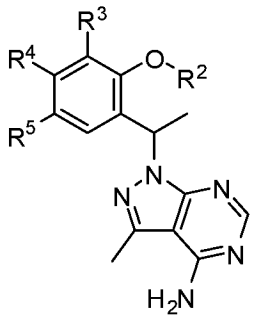
Пример 211. 3-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилбензонитрил

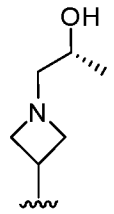
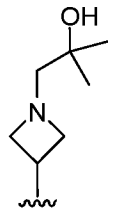
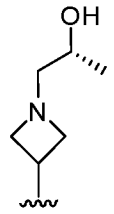
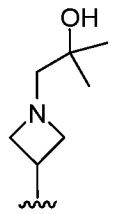


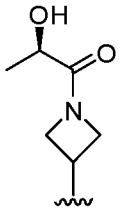
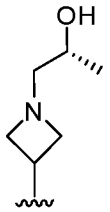
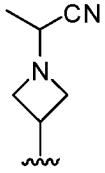
N,*N*,*N*',*N*'-Тетраметилэтилендиамин (10 мкл, 0,07 ммоль), цианид цинка (3 мг, 0,03 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (0,9 мг, 0,001 ммоль) и (9,9-диметил-9*H*-ксантен-4,5-диил)бис(дифенилфосфин) (2 мг, 0,003 ммоль) последовательно добавили к раствору 1-[1-(3-бром-5-хлор-2-этокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина (14 мг, 0,033 ммоль, Пик 1 из Примера 195, стадия 4) в *N*,*N*-диметилформамиде (0,5 мл) в пробирке для микроволновых реакций. Пробирку закрыли и дегазировали и заполнили N_2 три раза, а затем нагревали при 160°C под микроволновым излучением в течение 400 секунд. Смесь охладили, отфильтровали, а неочищенный фильтрат очистили с помощью ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта (2,4 мг, 20%). Продукт выделили в виде одного энантиомера. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{18}H_{20}ClN_6O$ $(M+H)^+$: m/z=371,1; найдено: 371,2.

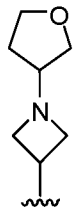
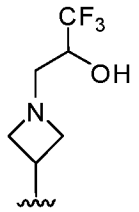
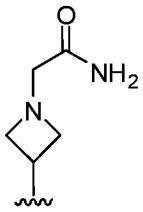
Экспериментальные способы для соединений Примеров 69, 70, 75, 78, 97, 98, 100, 103, 106, 107, 109, 111, 112, 114, 116, 119, 120, 122-124, 132, 135, 142-148, 151, 153-155, 157, 160, 162, 168-173, 175-178, 180, 185-187, 193, 196-199, 201, 202, 204-207 и 210 приведены в Таблицах 1 и 2.

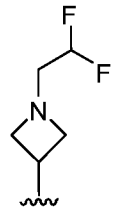
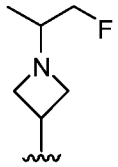
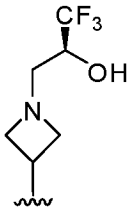
Таблица 1

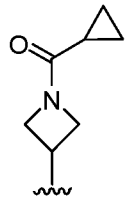
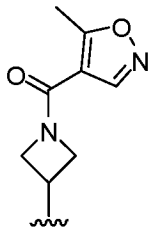
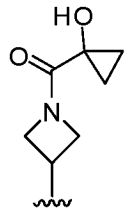


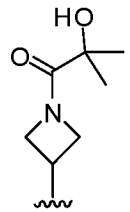
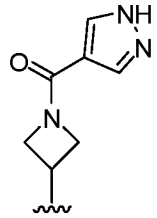
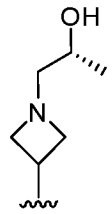
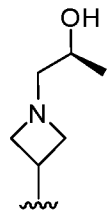
№ Примера	Название	R^2	R^4	R^5	R^3	Соль	Способ[1]
69	(2R)-1-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-фтор-2-метоксифенил}азетидин-1-ил)пропан-2-ол[2]	Me	F	Cl			68
70	1-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-фтор-2-метоксифенил}азетидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол[2]	Me	F	Cl			68
97	(2R)-1-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)пропан-2-ол[2]	Et	Me	Cl		22 ТФК	96
98	1-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол[3]	Et	Me	Cl		2 ТФК	96

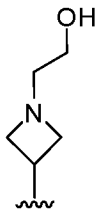
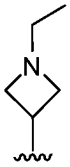
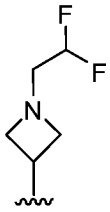
100	(2R)-1-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)-1-оксопропан-2-ол[2]	Et	Me	Cl		ТФК	99
103	(2R)-1-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)пропан-2-ол[5]	Me	Me	Cl			102
106	2-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)пропаннитрил[4]	Me	Me	Cl			105

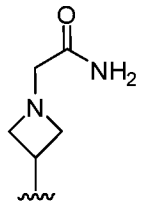
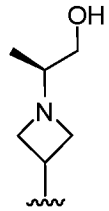
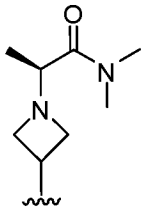
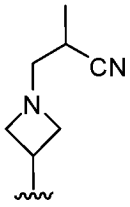
107	1-(1-{5-Хлор-2-метокси-4-метил-3-[1-(тетрагидрофуран-3-ил)азетидин-3-ил]фенил}этил)-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин[4]	Me	Me	Cl			1
109	3-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол[4]	Me	Me	Cl			102
111	2-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)ацетамид[3]	Me	Me	Cl			105

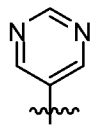
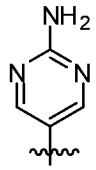
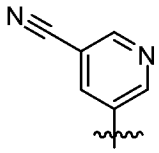
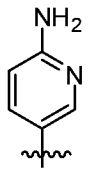
112	1-(1-{5-Хлор-3-[1-(2,2-дифторэтил)азетидин-3-ил]-2-метокси-4-метилфенил}этил)-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин[3]	Me	Me	Cl			105
114	1-(1-{5-Хлор-3-[1-(2-фтор-1-метилэтил)азетидин-3-ил]-2-метокси-4-метилфенил}этил)-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин[4]	Me	Me	Cl			1
116	(2S)-3-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол[5]	Me	Me	Cl			115

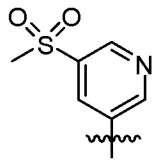
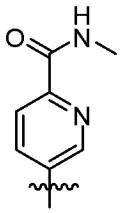
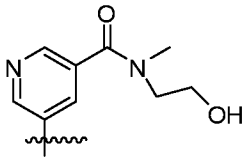
119	1-(1-{5-Хлор-3-[1-(циклопропилкарбонил)азетидин-3-ил]-2-метокси-4-метилфенил}этил)-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин[3]	Me	Me	Cl		ТФК	117
120	1-[1-(5-Хлор-2-метокси-4-метил-3-{1-[(5-метилизоксазол-4-ил)карбонил]азетидин-3-ил}фенил)этил]-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин[3]	Me	Me	Cl		ТФК	117
122	1-[(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)карбонил]циклопропанол[3]	Me	Me	Cl		ТФК	121

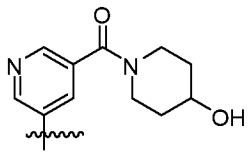
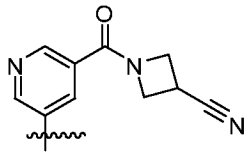
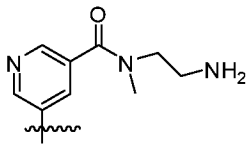
123	1-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)-2-метил-1-оксопропан-2-ол[3]	Me	Me	Cl		ТФК	121
124	1-(1-{5-Хлор-2-метокси-4-метил-3-[1-(1H-пиразол-4-илкарбонил)азетидин-3-ил]фенил}этил)-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин[3]	Me	Me	Cl		ТФК	121
142	(2R)-1-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил}азетидин-1-ил)пропан-2-ол[4]	Et	F	Cl			140
143	(2S)-1-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил}азетидин-1-ил)пропан-2-ол[4]	Et	F	Cl			140

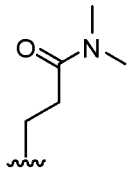
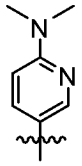
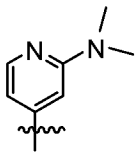
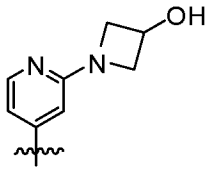
144	2-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил}азетидин-1-ил)этанол[2]	Et	F	Cl			139
145	1-{1-[5-Хлор-2-этокси-4-фтор-3-(1-метилазетидин-3-ил)фенил]этил}-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин[2]	Et	F	Cl			139
146	1-{1-[5-Хлор-2-этокси-3-(1-этилазетидин-3-ил)-4-фторфенил]этил}-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин[2]	Et	F	Cl			139
147	1-(1-{5-Хлор-3-[1-(2,2-дифторэтил)азетидин-3-ил]-2-этокси-4-фторфенил}этил)-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин[2]	Et	F	Cl			141

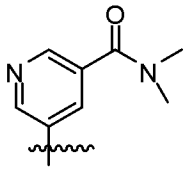
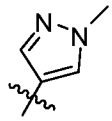
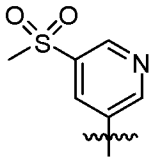
148	2-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил}азетидин-1-ил)ацетамид[2]	Et	F	Cl			141
157	(2S)-2-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)пропан-1-ол[5]	Me	Me	Cl			156
160	(2S)-2-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)-N,N-диметилпропанамид[5]	Me	Me	Cl			159
162	3-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)-2-метилпропаннитрил[4]	Me	Me	Cl			161

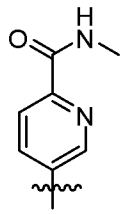
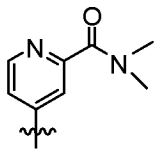
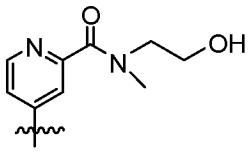
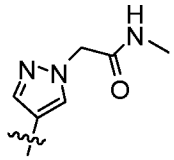
168	1-(1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(пиримидин-5-ил)фенил)этил)-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин[3]	Me	Me	Cl		2ТФК	167
169	1-(1-(3-(2-аминопиримидин-5-ил)-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил)-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин[3]	Me	Me	Cl			167
170	5-(3-(1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)никотинонитрил[3]	Me	Me	Cl		2ТФК	167
171	1-(1-(3-(6-аминопиридин-3-ил)-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил)-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин[3]	Me	Me	Cl			167

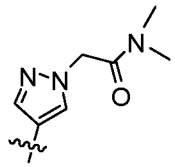
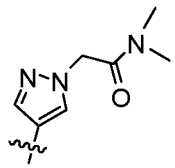
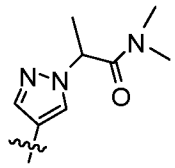
172	1-(1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)фенил)этил)-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин[3]	Me	Me	Cl			167
173	5-(3-(1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)-N-метилпиколинамид[3]	Me	Me	Cl			167
175	5-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-N-(2-гидроксиэтил)-N-метилникотинамид[3]	Me	Me	Cl		2ТФК	174

176	1-[(5-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}пиридин-3-ил)карбонил]пиперидин-4-ол[3]	Me	Me	Cl		2ТФК	174
177	1-[(5-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}пиридин-3-ил)карбонил]азетидин-3-карбонитрил[3]	Me	Me	Cl		2ТФК	174
178	5-(3-(1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)-N-(2-аминоэтил)-N-метилникотинамид[3]	Me	Me	Cl		3ТФК	174

180	3-(3-(1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)-N,N-диметилпропанамид[3]	Me	Me	Cl		ТФК	179
185	1-(1-(5-хлор-3-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)-2-метокси-4-метилфенил)этил)-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин[3]	Me	Me	Cl		2ТФК	184
186	1-(1-(5-хлор-3-(2-(диметиламино)пиридин-4-ил)-2-метокси-4-метилфенил)этил)-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин[3]	Me	Me	Cl			184
187	1-(4-(3-(1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)пиридин-2-ил)азетидин-3-ол[3]	Me	Me	Cl			184

193	1-{1-[5-Хлор-3-(циклопропилметил)-2-метокси-4-метилфенил]этил}-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин[3]	Me	Me	Cl			192
196	5-(3-(1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)-N,N-диметилникотинамид[3]	Et	Me	Cl			195
197	1-(1-(5-хлор-2-этокси-4-метил-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)этил)-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин[3]	Et	Me	Cl			195
198	1-(1-(5-хлор-2-этокси-4-метил-3-(5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)фенил)этил)-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин[3]	Et	Me	Cl			195

199	5-(3-(1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)-N-метилпиколинамид[3]	Et	Me	Cl			195
201	4-(3-(1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)-N,N-диметилпиколинамид[3]	Et	Me	Cl			200
202	4-(3-(1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)-N-(2-гидроксиэтил)-N-метилпиколинамид[3]	Et	Me	Cl			200
204	2-(4-(3-(1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)-1H-пиразол-1-ил)-N-метилацетамид[3]	Et	Me	Cl			203

205	2-(4-(3-(1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)-1H-пиразол-1-ил)-N,N-диметилацетамид[3]	Et	Me	Cl			203
206	2-(4-(3-(1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)-1H-пиразол-1-ил)-N,N-диметилацетамид[3]	Me	Me	Cl			203
207	2-(4-(3-(1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)-1H-пиразол-1-ил)-N,N-диметилпропанамид[4]	Me	Me	Cl			203
210	5-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-4-этокси-2-метил-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензонитрил[3]	Et	Me	CN			209

[1]Синтезировали по экспериментальному способу указанного соединения;

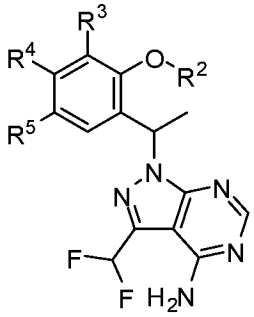
[2]Соединение выделили в виде рацемической смеси;

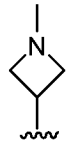
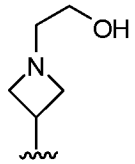
[3]Соединение выделили в виде одного энантиомера;

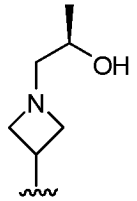
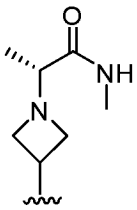
[4]Соединение выделили в виде смеси диастереомеров;

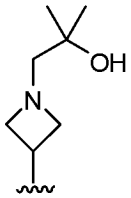
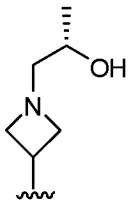
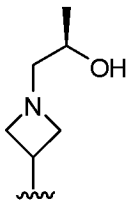
[5]Соединение выделили в виде одного диастереомера.

Таблица 2



№ Примера	Название	R^2	R^4	R^5	R^3	Соль	Способ[1]
75	1-{1-[5-Хлор-4-фтор-2-метокси-3-(1-метилазетидин-3-ил)фенил]этил}-3-(дифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин[2]	Me	F	Cl			73
78	5-{1-[4-Амино-3-(дифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-2-фтор-3-[1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил]-4-метоксибензонитрил[2]	Me	F	CN			77

№ Примера	Название	R^2	R^4	R^5	R^3	Соль	Способ[1]
132	5-{1-[4-Амино-3-(дифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-3-{1-[(2R)-2-гидроксипропил]азетидин-3-ил}-4-метокси-2-метилбензонитрил[4]	Me	Me	CN			131
135	(2R)-2-[3-(3-{1-[4-Амино-3-(дифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-5-циано-2-метокси-6-метилфенил)азетидин-1-ил]-N-метилпропанамид[4]	Me	Me	CN			134
151	1-{1-[5-Хлор-2-этокси-4-фтор-3-(1-метилазетидин-3-ил)фенил]этил}-3-(дифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин[2]	Et	F	Cl			150

№ Примера	Название	R^2	R^4	R^5	R^3	Соль	Способ[1]
153	1-[3-(3-{1-[4-Амино-3-(дифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)азетидин-1-ил]-2-метилпропан-2-ол[2]	Et	F	Cl			140
154	(2S)-1-[3-(3-{1-[4-Амино-3-(дифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)азетидин-1-ил]пропан-2-ол[4]	Et	F	Cl			140
155	(2R)-1-[3-(3-{1-[4-Амино-3-(дифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)азетидин-1-ил]пропан-2-ол[4]	Et	F	Cl			140

[1]Синтезировали по экспериментальному способу указанного соединения;

[2]Соединение выделили в виде рацемической смеси;

[4]Соединение выделили в виде смеси диастереомеров.

Аналитические данные

Данные ^{1}H ЯМР (спектрометр Varian Inova 500, спектрометр Mercury 400 или спектрометр Varian (или Mercury) 300) и масс-спектральные данные ЖХМС (МС) для соединений Примеров 69, 70, 75, 78, 97, 98, 100, 102-138, 142-148, 151, 153-155, 157, 160, 162, 168-173, 175-178, 180, 185-187, 193, 196-199, 201, 202, 204-207 и 210 представлены ниже в Таблице 3.

Таблица 3

№ Примера	МС $[M+H]^+$	Раство-ритель	МГц	Спектры ^{1}H ЯМР
69	449,1	-	-	-
70	463,2	-	-	-
75	441,1	-	-	-
78	462,2	-	-	-
97	459,1	-	-	-
98	473,2	-	-	-
100	473,1	-	-	-
102	445,2	-	-	-
103	445,3	$CDCl_3$	300	δ 8.29 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.37 (q, *J*=7.0 Гц, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.18-3.66 (m, 4H), 3.58 (s, 3H), 3.27-3.02 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.53-2.21 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.93-1.60 (m, 4H), 1.12 (d, *J*=6.2 Гц, 3H).
104	431,3	-	-	-
105	426,0	$CDCl_3$	400	δ 8.28 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.36 (q, *J*=7.1 Гц, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.05-3.78 (m, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.53-3.38 (m, 3H), 3.25 (dd, *J*=8.6, 6.0 Гц, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.83 (d, *J*=7.1 Гц, 3H).
106	440,2	$CDCl_3$	400	δ 8.29 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.37 (q, *J*=6.9 Гц, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.08-3.76 (m, 3H), 3.67-3.47 (m, 4H), 3.40 (q, *J*=6.6 Гц, 1H), 3.20 (dd, *J*=8.0, 4.2 Гц,

				1H), 2.65 (s, 3H), 2.13 (d, *J*=4.1 Гц, 3H), 1.83 (dd, *J*=7.1, 1.1 Гц, 3H), 1.35 (dd, *J*=7.1, 2.1 Гц, 3H).
107	457,1	$CDCl_3$	300	δ 8.29 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.37 (q, *J*=7.0 Гц, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.13-3.70 (m, 6H), 3.70-3.43 (m, 6H), 3.20-2.99 (m, 1H), 2.99-2.77 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.12 (d, *J*=1.9 Гц, 3H), 1.83 (d, *J*=7.1 Гц, 3H).
108	469,1	$CDCl_3$	300	δ 8.28 (d, *J*=1.6 Гц, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.37 (q, *J*=7.1 Гц, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.15 (q, *J*=8.2, 6.9 Гц, 2H), 4.05-3.88 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.40-3.27 (m, 1H), 3.15 (dd, *J*=9.3, 6.5 Гц, 1H), 2.95 (q, *J*=9.5 Гц, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.84 (dd, *J*=7.0, 3.4 Гц, 3H).
109	440,2	$CDCl_3$	400	δ 8.28 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.37 (q, *J*=7.1 Гц, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.17-3.99 (m, 2H), 3.98-3.79 (m, 2H), 3.58 (d, *J*=5.9 Гц, 3H), 3.39-3.24 (m, 1H), 3.24-3.11 (m, 1H), 2.74 (dd, *J*=12.7, 7.9 Гц, 1H), 2.65 (s, 5H), 2.10 (s, 3H), 1.83 (d, *J*=7.1 Гц, 3H).
110	472,2	-	-	-
111	444,1	-	-	-
112	454,1	-	-	-
113	499,1	$CDCl_3$	300	δ 8.29 (s, 1H), 7.42 (d, *J*=2.1 Гц, 1H), 6.37 (q, *J*=7.1 Гц, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.07 (m, 3H), 3.98-3.77 (m, 2H), 3.58 (d, *J*=3.6 Гц, 3H), 3.45-3.26 (m, 1H), 3.25-3.08 (m, 1H), 2.85-2.53 (m, 5H), 2.11 (s, 3H), 1.83

				(d, *J*=7.1 Гц, 3H).
114	447,2	$CDCl_3$	300	δ 8.28 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.37 (q, *J*=7.1 Гц, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.35 (dd, *J*=5.2, 2.3 Гц, 1H), 4.19 (dd, *J*=4.9, 2.8 Гц, 1H), 4.12-3.95 (m, 2H), 3.88 (dt, *J*=15.5, 7.9 Гц, 1H), 3.58 (d, *J*=6.5 Гц, 2H), 3.28-3.10 (m, 1H), 3.10-2.93 (m, 1H), 2.75-2.54 (m, 3H), 2.20-2.01 (m, 3H), 1.94-1.69 (m, 5H), 0.97 (d, *J*=5.7 Гц, 3H).
115	499,1	$CDCl_3$	400	δ 8.28 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.37 (q, *J*=7.0 Гц, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.19-4.00 (m, 2H), 3.90 (dd, *J*=9.7, 5.4 Гц, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.44-3.34 (m, 1H), 3.13 (dd, *J*=9.3, 6.7 Гц, 1H), 2.74 (dd, *J*=12.8, 7.7 Гц, 1H), 2.65 (s, 4H), 2.10 (s, 3H), 1.83 (d, *J*=7.1 Гц, 3H).
116	454,1	ДМСО-d_6	400	δ 8.04 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.13 (dt, *J*=19.6, 6.8 Гц, 1H), 3.97-3.71 (m, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.28 (s, 1H), 2.91 (dt, *J*=29.4, 7.6 Гц, 1H), 2.43 (m, 6H), 2.36 (dd, *J*=12.3, 8.0 Гц, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.63 (d, *J*=7.1 Гц, 3H).
117	495,2	ДМСО-d_6	400	δ 8.13 (d, *J*=18.4 Гц, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.22 (q, *J*=7.1 Гц, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.61 (d, *J*=4.9 Гц, 2H), 3.33 (s, 6H), 2.55 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.71 (d, *J*=7.0 Гц, 3H).
118	459,2	-	-	-
119	455,1	-	-	-
120	496,1	-	-	-

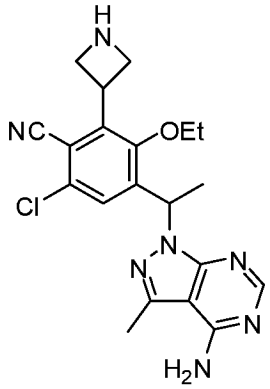
121	459,2	-	-	-
122	471,0	-	-	-
123	473,0	-	-	-
124	481,0	-	-	-
125	492,1	-	-	-
126	478,1	-	-	-
127	465,2	$CDCl_3$	300	δ 8.40 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.48 (q, *J*=7.2 Гц, 1H), 5.81 (s, 2H), 4.16-3.95 (m, 2H), 3.94-3.75 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.18-3.02 (m, 1H), 3.00-2.83 (m, 1H), 2.31-2.18 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.84 (d, *J*=7.1 Гц, 4H), 0.97 (dd, *J*=6.2, 3.1 Гц, 6H).
128	456,2	-	-	-
129	496,1	-	-	-
130	458,2	$CDCl_3$	300	δ 8.39 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.49 (q, *J*=7.1 Гц, 1H), 5.85 (s, 2H), 4.16-3.97 (m, 2H), 3.87 (m, 1H), 3.56 (t, *J*=5.2 Гц, 2H), 3.14 (dd, *J*=9.5, 6.9 Гц, 1H), 2.97 (dd, *J*=9.3, 6.4 Гц, 1H), 2.61-2.49 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.84 (d, *J*=7.1 Гц, 3H), 1.69 (br s, 1H), 1.48-1.34 (m, 2H), 0.97 (t, *J*=7.3 Гц, 2H).
131	472,2	-	-	δ 8.39 (s, 1H), 7.63 (d, *J*=3.4 Гц, 1H), 6.49 (d, *J*=7.1 Гц, 1H), 5.79 (s, 2H), 4.15-3.96 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.63 (d, *J*=2.0 Гц, 3H), 3.29-2.89 (m, 2H), 2.49-2.34 (m, 1H), 2.31 (s, 4H), 1.85 (d, *J*=7.1 Гц, 3H), 1.25 (s, 2H), 1.12 (d, *J*=6.2 Гц, 3H).
132	472,2	-	-	-
133	486,2	$CDCl_3$	300	δ 8.39 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.49 (q, *J*=6.9 Гц, 1H), 5.84 (s,

				2H), 4.10 (q, *J*=7.4 Гц, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.37-3.21 (m, 1H), 3.20-3.04 (m, 1H), 2.37 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.85 (d, *J*=7.1 Гц, 3H), 1.70 (br s, 1H), 1.15 (s, 6H).
134	499,1	-	-	-
135	499,1	$CDCl_3$	400	δ 8.38 (d, *J*=1.0 Гц, 1H), 7.63 (d, *J*=6.8 Гц, 1H), 6.79 (d, *J*=3.1 Гц, 1H), 6.54-6.38 (m, 1H), 5.83 (s, 2H), 4.04-3.86 (m, 2H), 3.86-3.70 (m, 1H), 3.64 (d, *J*=11.0 Гц, 3H), 3.27-2.87 (m, 2H), 2.84 (dd, *J*=4.9, 3.8 Гц, 3H), 2.81-2.70 (m, 1H), 2.31 (d, *J*=8.1 Гц, 3H), 1.84 (dd, *J*=7.1, 3.8 Гц, 4H), 1.17 (dd, *J*=6.8, 5.8 Гц, 3H).
136	478,1	-	-	-
137	472,2	-	-	-
138	456,2	$CDCl_3$	400	δ 8.39 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.49 (d, *J*=6.2 Гц, 1H), 5.83 (s, 2H), 4.63-4.38 (m, 2H), 4.37-4.03 (m, 2H), 3.74 (d, *J*=21.2 Гц, 3H), 2.43 (d, *J*=4.6 Гц, 3H), 1.91 (d, *J*=3.6 Гц, 4H), 1.85 (d, *J*=7.0 Гц, 4H).
142	463,1	-	-	-
143	463,2	-	-	-
144	449,1	-	-	-
145	419,1	ДМСО-d_6	300	δ 8.10 (s, 1 H), 7.44 (d 1 H), 7.28 (bs, 2 H), 6.20 (m, 1 H), 3.77 (m, 5 H), 2.95 (m, 2 H), 2.53 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 1.67(d, 3 H), 1.30 (t, 3 H) ppm.
146	433,1	ДМСО-d_6	300	δ 8.10 (s, 1 H), 7.44 (d 1 H), 7.31 (bs, 2 H), 6.21 (m, 1 H), 3.80-3.63 (m, 5 H), 2.85 (m, 2

				H), 2.49 (s, 3 H), 2.33 (m, 2 H), 1.67(d, 3 H), 1.31 (t, 3 H), 0.85 (t, 3 H) ppm.
147	469,1	-	-	–
148	462,2	-	-	–
151	455,1	-	-	–
153	513,2	-	-	–
154	499,1	ДМСО-d_6	300	δ 8.24 (s, 1H), 7.37 (m 2H), 6.28 (m, 1H), 4.27 (br s, 1H), 3.72 (m, 4H), 3.50 (m, 2H), 2.99-2.87 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 1.68 (d, 3H), 1.20 (t, 3H), 0.93 (d, 3H) ppm.
155	499,2	-	-	–
157	445,1	-	-	–
160	486,2	ДМСО-d_6	300	δ 8.09 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.18 (m, 1H), 3.78 (m, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.0-2.9 (m, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.67 (d, 3H), 0.98 (d, 3H) ppm.
162	454,1	-	-	–
168	410,2	-	-	–
169	425,1	-	-	–
170	434,2	-	-	–
171	424,2	-	-	–
172	487,3	-	-	–
173	466,2	-	-	–
175	510,2	-	-	–
176	536,3	-	-	–
177	517,2	-	-	–
178	509,2	-	-	–
180	431,0	-	-	–
185	452,1	-	-	–
186	452,2	-	-	–
187	480,2	-	-	–

193	386,2	-	-	–
196	494,2	-	-	–
197	426,2	-	-	–
198	501,2	-	-	–
199	480,1	-	-	–
201	494,2	-	-	–
202	524,2	-	-	–
204	483,2	-	-	–
205	497,2	-	-	–
206	483,1	-	-	–
207	497,2	-	-	–
210	417,3	-	-	–

Пример 212. 4-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-2-азетидин-3-ил-6-хлор-3-этоксибензонитрил



Стадия 1. 1-(5-Хлор-2-этокси-4-фтор-3-йодфенил)этанон

Заданное соединение получили по способу Примера 13, стадия 3, с получением рацемического промежуточного соединения, с исопльзованием йодэтана вместо йодметана в качестве исходного материала, с выходом 90%. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7.68 (d, *J*=8.3 Гц, 1H), 3.94 (q, *J*=7.0 Гц, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.48 (t, *J*=7.0 Гц, 3H). ЖХМС для $C_{10}H_{10}ClFIO_2$ $(M+H)^+$: m/z=342,9, 344,9; найдено: 342,9, 344,8.

Стадия 2. 4-Ацетил-6-хлор-3-этокси-2-йодбензонитрил

Раствор 1-(5-хлор-2-этокси-4-фтор-3-йодфенил)этанона (7,3 г, 21 ммоль) в *N*,*N*-диметилформамиде (80 мл) обработали цианидом калия (2,1 г, 32 ммоль) и перемешивали при 40°C в течение 5 часов. Реакционную смесь разбавили этилацетатом и вылили в

насыщенный раствор бикарбоната натрия/воду (1:1). Органический слой отделили, промыли насыщенным раствором бикарбоната натрия, высушили сульфатом магния, отфильтровали и концентрировали с получением неочищенного коричневого маслянистого вещества. Неочищенный материал очистили колоночной флэш-хроматографией, используя этилацетат в гексанах (0% - 30%), с получением заданного продукта (6,1 г, 81%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.57 (s, 1H), 3.93 (q, *J*=7.0 Гц, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.47 (t, *J*=7.0 Гц, 3H). ЖХМС для $C_{11}H_{10}ClINO_2$ $(M+H)^+$: m/z=349,9; найдено: 349,9.

Стадия 3. трет-Бутил 3-(3-ацетил-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил)азетидин-1-карбоксилат

Цинк (4,60 г, 70,3 ммоль) и высушенный в печи Целит (870 мг) добавили в колбу, и нагревали колбу термофеном под высоким вакуумом в течение 5 минут, а затем заполнили азотом. Добавили *N*,*N*-диметилацетамид (57 мл), затем 1,2-дибромэтан (430 мкл, 5,0 ммоль) и нагревали смесь при 70°C в течение 10 минут, а затем охладили до комнатной температуры. Реакционную смесь по каплям обработали триметилхлорсиланом (630 мкл, 5,0 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь по каплям обработали раствором *трет*-бутил 3-йодазетидин-1-карбоксилата (18 г, 62 ммоль) в *N*,*N*-диметилацетамиде (28 мл) (внутреннюю температуру поддерживали ниже 40°C с помощью водяной бани) и нагревали при 40°C в течение 2 часов. Цинк-йодный реагент (перенесенный через канюлю) отфильтровали через пластиковый фильтр (который соответствующим образом закрыли во избежание атмосферного воздействия) напрямую в чистую сухую колбу, которую продули азотом. Реакционную смесь обработали трис(дибензилиденацетон)дипалладием (0) (720 мг, 0,79 ммоль) и три-(2-фурил)фосфином (370 мг, 1,6 ммоль) и дегазировали азотом в течение нескольких минут. Реакционную смесь быстро обработали раствором 4-ацетил-6-хлор-3-этокси-2-йодбензонитрила (14 г, 41 ммоль) в *N*,*N*-диметилацетамиде (130 мл) (дегазированным с помощью азота) и нагревали при 70°C в течение 2 часов. Реакционную смесь вылили в насыщенный раствор хлорида

аммония и экстрагировали этилацетатом (3×300 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (4×500 мл) и насыщенным солевым раствором (1×500 мл), высушили сульфатом магния, отфильтровали и концентрировали до неочищенного темного маслянистого вещества. Неочищенный материал очистили колоночной флэш-хроматографией, используя этилацетат в гексанах (5% - 45%) с получением заданного продукта (14 г, 88%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7.46 (s, 1H), 4.42-4.20 (m, 5H), 3.80 (q, *J*=7.0 Гц, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.37 (t, *J*=7.0 Гц, 3H). ЖХМС для $C_{15}H_{16}ClN_2O_4$ ([M-(*t*-Bu)+H]+H)$^+$: m/z=323,1; найдено: 323,0.

Стадия 4. трет-Бутил 3-[3-хлор-2-циано-6-этокси-5-(1-гидроксиэтил)фенил]азетидин-1-карбоксилат

Раствор (3a*S*)-1-метил-3,3-дифенилтетрагидро-3*H*-пирроло[1,2-*c*][1,3,2]оксазаборола (9,7 г, 35 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) обработали 1,0 М комплексом борана-ТГФ в тетрагидрофуране (42 мл, 42 ммоль) и перемешивали при 20°C в течение 15 минут. Реакционную смесь охладили до -30°C и медленно обработали раствором *трет*-бутил 3-(3-ацетил-5хлор-6-циано-2-этоксифенил)азетидин-1-карбоксилата (13 г, 35 ммоль) в тетрагидрофуране (110 мл). Колбу, содержащую исходный материал кетона, промыли дополнительным количеством тетрагидрофурана (20 мл) и добавили к реакционной смеси. Реакционную смесь нагрели до 0°C за период 30 минут и перемешивали при 0°C в течение 15 минут. Реакционную смесь погасили водой при 0 °C, вылили в насыщенный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Водный слой отделили и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промыли водой и насыщенным солевым раствором, высушили сульфатом магния, отфильтровали и концентрировали до неочищенного темного маслянистого вещества. Неочищенный материал очистили колоночной флэш-хроматографией, используя этилацетат в гексанах (0% - 70%), с получением заданного продукта (10,4 г, 78%) как желтого пенистого вещества, в виде 98:2 смеси энантиомеров (время удерживания=7,73 мин. и 9,41 мин.; колонка ChiralPak AD-H, 4,6×150 мм, размер частиц 5 микрон, элюируя 5%

этанола в гексанах при 1 мл/мин.). ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7.56 (s, 1H), 5.15-5.07 (m, 1H), 4.41-4.17 (m, 5H), 3.74 (q, *J*=7.0 Гц, 2H), 2.12 (d, *J*=3.7 Гц, 1H), 1.49-1.37 (m, 15H). ЖХМС для $C_{15}H_{18}ClN_2O_4$ ([M-(*t*-Bu)+H]+H)$^+$: m/z=325,1; найдено: 325,1.

Стадия 5. трет-Бутил 3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил}азетидин-1-карбоксилат

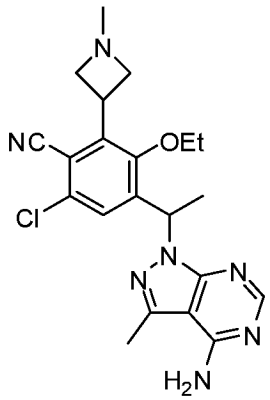
Раствор *трет*-бутил 3-[3-хлор-2-циано-6-этокси-5-(1-гидроксиэтил)фенил]азетидин-1-карбоксилата (98:2 смесь энантиомеров из стадии 4) (10 г, 27 ммоль) в метиленхлориде (260 мл) при 0°C обработали триэтиламином (11 мл, 82 ммоль), затем метансульфоновым ангидридом (7,1 г, 41 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 15 минут. Реакционную смесь разбавили дихлорметаном и промыли водой и насыщенным солевым раствором, высушили сульфатом магния, отфильтровали и концентрировали с получением неочищенного мезилата, который использовали без дополнительной очистки. Раствор неочищенного мезилатного промежуточного соединения в *N*,*N*-диметилформамиде (140 мл) обработали карбонатом цезия (13 г, 41 ммоль) и 3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амином (4,7 г, 31 ммоль) и нагревали при 60°C в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом (3×250 мл). Объединенные органические слои промыли водой и насыщенным солевым раствором, высушили сульфатом магния, отфильтровали и концентрировали до неочищенного маслянистого вещества. Неочищенный материал очистили колоночной флэш-хроматографией (от 100% дихлорметана до 70% ацетонитрила, содержащего 3% метанола/30% дихлорметана) с получением заданного продукта (8,7 г, 62% за 2 стадии) как желтого пенистого вещества, в виде 95:5 смеси энантиомеров (RT=4,29 мин. и 6,00 мин.; колонка Phenomenex Lux Cellulose C-1, 4,6×150 мм, размер частиц 5 микрон, элюируя 15% этанола в гексанах при 1 мл/мин.). Этот материал разделили хиральной ВЭЖХ (колонка Phenomenex Lux Cellulose C-1, 21,2×250 мм, размер частиц 5 микрон, элюируя 15% этанола в гексанах при 10 мл/мин.) с получением 7,0 г пика 1 заданного материала (время удерживания 8,20 мин.). ^{1}H ЯМР (300

МГц, $CDCl_3$) δ 8.24 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.32 (q, *J*=7.1 Гц, 1H), 5.48 (br s, 2H), 4.40-4.18 (m, 5H), 4.05-3.93 (m, 1H), 3.81-3.65 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.81 (d, *J*=7.1 Гц, 3H), 1.48 (t, *J*=7.0 Гц, 3H), 1.43 (s, 9H). ЖХМС для $C_{25}H_{31}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z=512,2; найдено: 512,3.

Стадия 6. 4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-2-азетидин-3-ил-6-хлор-3-этоксибензонитрил

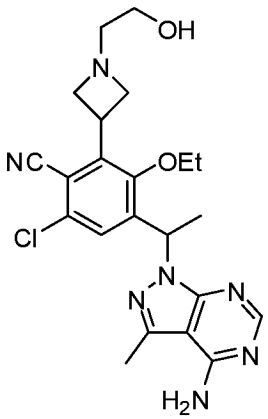
Раствор *трет*-бутил 3-{3-[1-(4-амино-3метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил}азетидин-1-карбоксилата (энантиомер пика 1 из стадии 5) (2,2 г, 4,2 ммоль) в метиленхлориде (11 мл) по каплям обработали трифторуксусной кислотой (11 мл) при комнатной температуре за 30 минут. Реакционную смесь концентрировали до маслянистого вещества, которое повторно концентрировали из этанола (2x) с получением остатка. Этот материал растворили в минимальном количестве метанола, по каплям добавили к ледяному насыщенному раствору бикарбоната натрия (100 мл) и несколько раз экстрагировали смесью 2:1 дихлорметана/изопропанола с получением заданного продукта (1,8 г, количественно), который использовали без дополнительной очистки. Небольшое количество заданного продукта очистили препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 60 мл/мин.) с получением заданного продукта. Продукт выделили в виде одного энантиомера. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.11 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.23 (q, *J*=7.0 Гц, 1H), 4.37-4.26 (m, 1H), 3.91-3.61 (m, 6H), 2.54 (s, 3H), 1.71 (d, *J*=7.1 Гц, 3H), 1.32 (t, *J*=7.0 Гц, 3H). ЖХМС для $C_{20}H_{23}ClN_7O$ $(M+H)^+$: m/z=412,2; найдено: 412,1.

Пример 213. 4-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-(1-метилазетидин-3-ил)бензонитрил



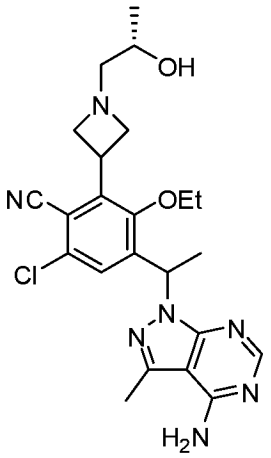
Раствор 4-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-2-азетидин-3-ил-6-хлор-3-этоксибензонитрила (хиральное промежуточное соединение в Примере 212, стадия 6) (0,30 г, 0,73 ммоль) в метаноле (7,3 мл) обработали формальдегидом (37% в воде) (0,54 мл, 7,3 ммоль) и перемешивали его при комнатной температуре в течение 5 минут. Реакционную смесь обработали цианоборгидридом натрия (0,092 г, 1,5 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавили метанолом и очистили препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 60 мл/мин.) с получением заданного продукта (0,16 г, 50%). Продукт выделили в виде одного энантиомера. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.27-6.18 (m, 1H), 4.10-3.98 (m, 1H), 3.96-3.86 (m, 2H), 3.83-3.74 (m, 1H), 3.72-3.64 (m, 1H), 3.10-2.98 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.71 (d, *J*=6.9 Гц, 3H), 1.32 (t, *J*=6.7 Гц, 3H). ЖХМС для $C_{21}H_{25}ClN_7O$ $(M+H)^+$: m/z=426,2; найдено: 426,2.

Пример 219. 4-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-[1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил]бензонитрил



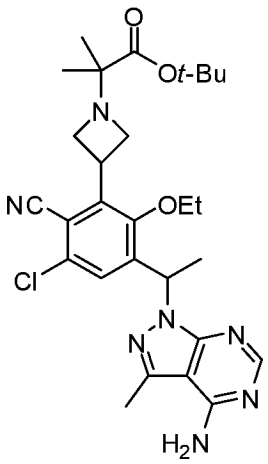
Раствор 4-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-2-азетидин-3-ил-6-хлор-3-этоксибензонитрила (300 мг, 0,74 ммоль, хиральное промежуточное соединение из Примера 212) в тетрагидрофуране (14 мл) по каплям обработали триэтиламином (260 мкл, 1,8 ммоль), затем 2-бромэтанолом (63 мкл, 0,89 ммоль) и перемешивали при 60°C в течение 6 часов. Реакционную смесь обработали дополнительным количеством 2-бромэтанола (26 мкл, 0,37 ммоль) и перемешивали при 60°C еще 6 часов. Реакционную смесь вылили в насыщенный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Органический слой концентрировали и очистили препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 60 мл/мин.) с получением заданного продукта (0,15 г, 44%). Продукт выделили в виде одного энантиомера. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.19 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.36-6.25 (m, 1H), 4.48 (br s, 1H), 4.19-4.07 (m, 1H), 4.04-3.94 (m, 2H), 3.91-3.82 (m, 1H), 3.81-3.72 (m, 1H), 3.20-3.08 (m, 2H), 2.62 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.79 (d, *J*=6.8 Гц, 3H), 1.40 (t, *J*=6.6 Гц, 3H). ЖХМС для $C_{22}H_{27}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z=456,2; найдено: 456,1.

Пример 220. 4-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-{1-[(2*S*)-2-гидроксипропил]азетидин-3-ил}бензонитрил



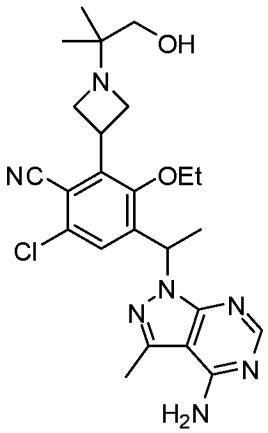
Раствор 4-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-2-азетидин-3-ил-6-хлор-3-этоксибензонитрила (50 мг, 0,12 ммоль, хиральное промежуточное соединение из Примера 212) в этаноле (1,7 мл) обработали (*S*)-(-)-метилоксираном (21 мкл, 0,30 ммоль) и нагревали в микроволновом реакторе при 125°C в течение 15 минут. Реакционную смесь разбавили метанолом и очистили препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 60 мл/мин.) с получением заданного продукта (27 мг, 47%). Продукт выделили в виде одного диастереомера. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.23 (q, *J*=6.9 Гц, 1H), 4.35 (d, *J*=4.5 Гц, 1H), 4.13-3.99 (m, 1H), 3.97-3.88 (m, 2H), 3.85-3.63 (m, 2H), 3.61-3.51 (m, 1H), 3.15-2.99 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.28 (d, *J*=5.9 Гц, 2H), 1.71 (d, *J*=7.0 Гц, 3H), 1.32 (t, *J*=6.9 Гц, 3H), 1.00 (d, *J*=6.2 Гц, 3H). ЖХМС для $C_{23}H_{29}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z=470,2; найдено: 470,2.

Пример 236. *трет*-Бутил 2-(3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил}азетидин-1-ил)-2-метилпропаноат



Раствору 4-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-2-азетидин-3-ил-6-хлор-3-этоксибензонитрила (0,38 г, 0,92 ммоль, хиральное промежуточное соединение из Примера 212) в *N*,*N*-диметилформамиде (4,6 мл) обработали карбонатом калия (0,51 г, 3,7 ммоль), затем *трет*-бутил 2-бром-2-метилпропаноатом (0,86 мл, 4,6 ммоль) и нагревали при 60°C в течение 3 часов. Реакционную смесь вылили в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделили, высушили сульфатом магния, отфильтровали и концентрировали до неочищенного маслянистого вещества. Неочищенный материал очистили колоночной флэш-хроматографией, используя метанол в дихлорметане (0% - 10%), с получением заданного продукта (0,43 г, 83%). Продукт выделили в виде одного энантиомера. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.10 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.22 (q, *J*=6.8 Гц, 1H), 4.12-3.97 (m, 1H), 3.88-3.70 (m, 4H), 3.62-3.48 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.70 (d, *J*=7.0 Гц, 3H), 1.33 (t, *J*=6.9 Гц, 3H), 1.17 (s, 9H), 1.05 (s, 6H). ЖХМС для $C_{28}H_{37}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z=554,3; найдено: 554,3.

Пример 237. 4-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-[1-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)азетидин-3-ил]бензонитрил



Стадия 1. 2-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил}азетидин-1-ил)-2-метилпропановой кислоты бис(трифторацетат)

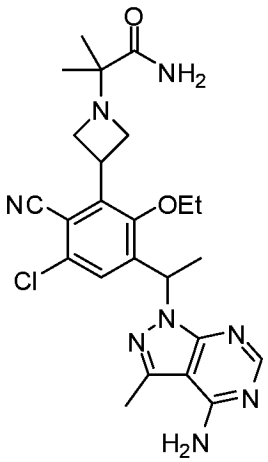
трет-Бутил 2-(3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил}азетидин-1-ил)-2-метилпропаноат (0,36 г, 0,65 ммоль, хиральное промежуточное соединение из Примера 236) растворили в предварительно смешанном растворе трифторуксусной кислоты (3,2 мл)/воды (0,065 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и при 50°C - в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали и повторно концентрировали из ацетонитрила (2x) с получением заданного продукта в виде смолянистого вещества. Это смолянистое вещество обработали небольшим количеством метил-*трет*-бутилового эфира, который вращали до образования твердого вещества. Метил-*трет*-бутиловый эфир декантировали, а остаток концентрировали с получением заданного продукта (0,51 г, 109%), который использовали без дополнительной очистки. ЖХМС для $C_{24}H_{29}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z=498,2; найдено: 498,3.

Стадия 2. 4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-[1-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)азетидин-3-ил]бензонитрил

Раствор 2-(3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил}азетидин-1-ил)-2-метилпропановой кислоты бис(трифторацетата) (0,10 г, 0,16 ммоль) в тетрагидрофуране (0,9 мл) охладили до -25 °C, обработали 4-метилморфолином (0,072 мл, 0,65 ммоль) и изобутилхлорформиатом (0,085 мл, 0,65 ммоль), и перемешивали при -15°C в течение 15

минут. Реакционную смесь отфильтровали через одноразовый фильтровальный картридж в отдельную круглодонную колбу. Этот раствор затем охладили до -20°C и по каплям добавили раствор тетрагидробората натрия (0,031 г, 0,82 ммоль) в минимальном количестве воды. Реакционную смесь перемешивали при -15°C в течение 30 минут, вылили в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделили, концентрировали, разбавили метанолом и очистили препаративной ЖХМС (колонка Bridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта (3,5 мг, 4%). Продукт выделили в виде одного энантиомера. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.11 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.23 (q, J=6.7 Гц, 1H), 4.44-4.35 (m, 1H), 4.04-3.88 (m, 1H), 3.86-3.73 (m, 1H), 3.72-3.57 (m, 3H), 3.12 (d, J=4.7 Гц, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.71 (d, J=6.9 Гц, 3H), 1.31 (t, J=6.9 Гц, 3H), 0.80 (s, 6H). ЖХМС для $C_{24}H_{31}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z=484,2; найдено: 484,2.

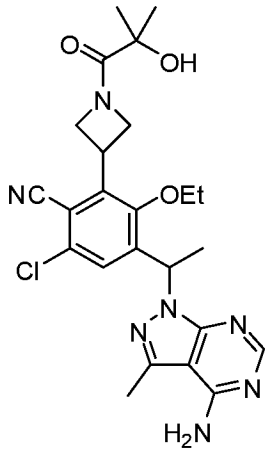
Пример 239. 2-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил}азетидин-1-ил)-2-метилпропанамид



Раствор 2-(3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил}азетидин-1-ил)-2-метилпропановой кислоты бис(трифторацетата) (0,05 г, 0,069 ммоль, хиральное промежуточное соединение из Примера 237, стадия 1) и 2,0 М аммиака в этаноле (0,17 мл, 0,34 ммоль) в *N*,*N*-диметилформамиде (1 мл) обработали триэтиламином (0,048 мл, 0,35

ммоль) и бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфатом (0,046 г, 0,10 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь погасили несколькими каплями воды, разбавили метанолом и очистили препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 60 мл/мин.) с получением заданного продукта (25 мг, 73%). Продукт выделили в виде одного энантиомера. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.11 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.23 (q, J=7.0 Гц, 1H), 4.09-3.96 (m, 1H), 3.84-3.61 (m, 4H), 3.39-3.34 (m, 1H), 3.32-3.28 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.71 (d, J=7.0 Гц, 3H), 1.31 (t, J=6.9 Гц, 3H), 1.02 (s, 6H). ЖХМС для $C_{24}H_{30}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z=497,2; найдено: 497,3.

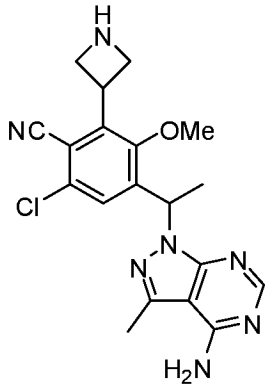
Пример 247. 4-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-[1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)азетидин-3-ил]бензонитрил



Раствор 4-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-2-азетидин-3-ил-6-хлор-3-этоксибензонитрила (0,04 г, 0,097 ммоль, хиральное промежуточное соединение из Примера 212) и 2-гидрокси-2-метил-пропановой кислоты (0,012 г, 0,12 ммоль) в *N*,*N*-диметилформамиде (0,54 мл) обработали триэтиламином (0,034 мл, 0,24 ммоль), затем *O*-(бензотриазол-1-ил)-*N*,*N*,*N*',*N*'-тетраметилурония гексафторфосфатом (0,048 г, 0,13 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавили метанолом и ацетонитрилом и очистили препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом

метанола в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 60 мл/мин.) с получением заданного продукта (7 мг, 14%). Продукт выделили в виде одного энантиомера. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.11 (s, 1H), 7.54 (d, J=4.5 Гц, 1H), 6.25 (q, J=7.2 Гц, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.88-4.77 (m, 1H), 4.73-4.60 (m, 1H), 4.50-4.35 (m, 1H), 4.29-4.09 (m, 2H), 3.85-3.73 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.73 (d, J=7.0 Гц, 3H), 1.37 (t, J=6.3 Гц, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.22 (s, 3H). ЖХМС для $C_{24}H_{29}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z=498,2; найдено: 498,2.

Пример 261. 4-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-2-азетидин-3-ил-6-хлор-3-метоксибензонитрил



Стадия 1. 4-Ацетил-6-хлор-2-йод-3-метоксибензонитрил

Раствор 1-(5-хлор-4-фтор-3-йод-2-метоксифенил)этанона (промежуточное соединение из Примера 13, стадия 3) (18 г, 54 ммоль) в *N*,*N*-диметилформамиде (200 мл) обработали цианидом калия (5,2 г, 81 ммоль) и перемешивали при 40°C в течение 6 часов. Реакционную смесь разбавили этилацетатом и вылили в смесь насыщенного раствора бикарбоната натрия/воды (1:1). Органический слой отделили, промыли насыщенным раствором бикарбоната натрия, высушили сульфатом магния, отфильтровали и концентрировали с получением неочищенного коричневого маслянистого вещества. Неочищенный материал очистили колоночной флэш-хроматографией, используя этилацетат в гексанах (0% - 30%), с получением заданного продукта (11 г, 61%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7.60 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.62 (s, 3H). ЖХМС для $C_{10}H_8ClINO_2$ $(M+H)^+$: m/z=335,9; найдено: 335,9.

Стадия 2. трет-Бутил 3-(3-ацетил-5-хлор-6-циано-2-

метоксифенил)азетидин-1-карбоксилат

Цинк (5,0 г, 77 ммоль) и высушенный в печи Целит (520 мг) добавили в колбу и нагревали термофеном под высоким вакуумом в течение 5 минут, а затем заполнили азотом. Добавили *N,N*-диметилацетамид (53 мл), затем 1,2-дибромэтан (400 мкл, 4,6 ммоль) и нагревали смесь при 70°C в течение 15 минут, а затем охладили до комнатной температуры. Реакционную смесь по каплям обработали триметилхлорсиланом (580 мкл, 4,6 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь по каплям обработали раствором *трет*-бутил 3-йодазетидин-1-карбоксилата (16 г, 58 ммоль) в *N,N*-диметилацетамиде (26 мл) (внутреннюю температуру поддерживали ниже 40°C с помощью водяной бани) и нагревали при 40°C в течение 2 часов. Цинк-йодный реагент (перенесенный через канюлю) отфильтровали через пластиковый фильтр (который соответствующим образом герметизировали во избежание атмосферного воздействии) напрямую в чистую сухую колбу, которую продули азотом. Реакционную смесь обработали трис(дибензилиденацетон)дипалладием (0) (670 мг, 0,73 ммоль) и три-(2-фурил)фосфином (340 мг, 1,5 ммоль) и дегазировали азотом в течение нескольких минут. Реакционную смесь быстро обработали раствором 4-ацетил-6-хлор-2-йод-3-метоксибензонитрила (13 г, 39 ммоль) в *N,N*-диметилацетамиде (120 мл) (дегазированным азотом) и нагревали при 70°C в течение 2 часов. Реакционную смесь вылили в насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (3×300 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (4×500 мл) и насыщенным солевым раствором (1×500 мл), высушили сульфатом магния, отфильтровали и концентрировали до неочищенного темного маслянистого вещества. Неочищенный материал очистили колоночной флэш-хроматографией, используя этилацетат в гексанах (5% - 40%), с получением заданного продукта (12 г, 85%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7.79 (s, 1H), 4.39-4.29 (m, 1H), 4.28-4.11 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.38 (s, 9H).

Стадия 3. трет-Бутил 3-[3-хлор-2-циано-5-(1-гидроксиэтил)-6-метоксифенил]азетидин-1-карбоксилат

Раствор (3a*S*)-1-метил-3,3-дифенилтетрагидро-3*H*-пирроло[1,2-*c*][1,3,2]оксазаборола (4,3 г, 16 ммоль) в тетрагидрофуране (46 мл) обработали 1,0 М комплексом борана-ТГФ в тетрагидрофуране (19 мл, 19 ммоль) и перемешивали при 20°C в течение 15 минут. Реакционную смесь охладили до -30°C и медленно обработали раствором *трет*-бутил 3-(3-ацетил-5-хлор-6-циано-2-метоксифенил)азетидин-1-карбоксилата (5,7 г, 16 ммоль) в тетрагидрофуране (49 мл). Колбу, содержащую исходный материал кетон, промыли дополнительным количеством тетрагидрофурана (9 мл) и добавили к реакционной смеси. Температура реакции после завершения добавления составила -20°C. Реакционную смесь нагревали до -5°C в течение 30 минут. Реакционную смесь погасили водой при 0 °C, вылили в насыщенный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Водный слой отделили и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промыли водой и насыщенным солевым раствором, высушили сульфатом магния, отфильтровали и концентрировали до неочищенного темного маслянистого вещества. Неочищенный материал очистили колоночной флэш-хроматографией, используя этилацетат в гексанах (0% - 100%), с получением заданного продукта (5,5 г, 97%) как бежевого пенистого вещества в виде смеси 97:3 энантиомеров (время удерживания=12,19 мин. и 13,18 мин.; колонка Phenomenex Lux Cellulose C-2, 4,6×150 мм, размер частиц 5 микрон, элюируя 8% этанола в гексанах при 1 мл/мин.). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7.62 (s, 1H), 5.48 (d, *J*=4.6 Гц, 1H), 5.00-4.90 (m, 1H), 4.43-4.31 (m, 1H), 4.30-4.10 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.29 (d, *J*=6.4 Гц, 3H). ЖХМС для $C_{14}H_{16}ClN_2O_4$ ([M-(*t*-Bu)+H]+H)$^+$: m/z=311,1; найдено: 311,1.

Стадия 4. трет-Бутил 3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-метоксифенил}азетидин-1-карбоксилат

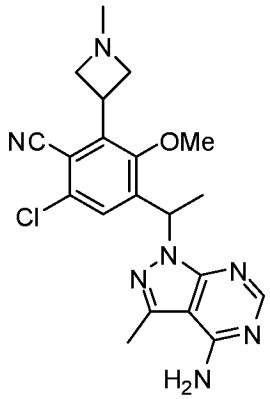
Раствор *трет*-бутил 3-[3-хлор-2-циано-5-(1-гидроксиэтил)-6-метоксифенил]азетидин-1-карбоксилата (8,6 г, 23 ммоль) (97:3 смесь энантиомеров из стадии 3) в метиленхлориде (220 мл) при 0°C обработали триэтиламином (8,2 мл, 59 ммоль), затем

метансульфоновым ангидридом (6,1 г, 35 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 15 минут. Реакционную смесь разбавили дихлорметаном и промыли водой и насыщенным солевым раствором, высушили сульфатом магния, отфильтровали и концентрировали с получением неочищенного мезилата, который использовали без дополнительной очистки. Раствор неочищенного мезилатного промежуточного соединения в *N*,*N*-диметилформамиде (82 мл) охладили до 0 °C, обработали гидридом натрия (1,2 г, 30 ммоль) (60% в минеральном масле) и перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Реакционную смесь по каплям обработали раствором *трет*-бутил 3-(3-хлор-2-циано-6-метокси-5-{1-[(метилсульфонил)окси]этил}фенил)азетидин-1-карбоксилата (11 г, 24 ммоль) в *N*,*N*-диметилформамиде (170 мл) за период 10 минут и перемешивали при 0°C в течение 30 минут, и нагревали при 50°C в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавили водой и насыщенным раствором бикарбоната натрия, и экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой (4×150 мл) и насыщенным солевым раствором, высушили сульфатом магния, отфильтровали и концентрировали до неочищенного маслянистого вещества. Неочищенный материал очистили колоночной флэш-хроматографией (от 2% метанола/98% дихлорметана до 7% метанола/93% дихлорметана [дихлорметан содержал 0,5% триэтиламина]) с получением заданного продукта (9,1 г, 77% за 2 стадии) в виде смеси энантиомеров 9:1. Этот материал разделили хиральной ВЭЖХ (время удерживания=5,81 мин. и 8,94 мин.; колонка Chiracel AD-H, 20×250 мм, размер частиц 5 микрон, элюируя 10% этанола в гексанах при 18 мл/мин., 10 мг/ввод) с получением 6,9 г заданного материала пика 1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.11 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.25 (q, *J*=7.0 Гц, 1H), 4.45-4.33 (m, 1H), 4.27-4.13 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.73 (d, *J*=7.1 Гц, 3H), 1.37 (s, 9H). ЖХМС для $C_{20}H_{21}ClN_7O_3$ ([M-(*t*-Bu)+H]+H)$^+$: m/z=442,1; найдено: 442,1.

Стадия 5. 4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-2-азетидин-3-ил-6-хлор-3-метоксибензонитрил

Раствор *трет*-бутил 3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-метоксифенил}азетидин-1-карбоксилата (1,7 г, 3,3 ммоль) в метиленхлориде (30 мл) обработали трифторуксусной кислотой (20 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который разбавили метанолом (50 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл). Этот водный раствор разбавили насыщенным солевым раствором (50 мл) и экстрагировали смесью 5:1 дихлорметана/изопропанола (5×100 мл). Объединенные органические экстракты высушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением заданного продукта (1,4 г, 97%). Продукт выделили в виде одного энантиомера. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.11 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.34 (br s, 2H), 6.24 (q, *J*=6.9 Гц, 1H), 4.40-4.26 (m, 1H), 3.90-3.68 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.72 (d, *J*=7.1 Гц, 3H). ЖХМС для $C_{19}H_{21}ClN_7O$ $(M+H)^+$: m/z=398,1; найдено: 398,1.

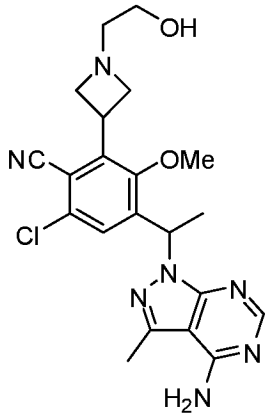
Пример 262. 4-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-метокси-2-(1-метилазетидин-3-ил)бензонитрил



Раствор 4-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-2азетидин-3-ил-6-хлор-3-метоксибензонитрила (хиральное промежуточное соединение из Примера 261) (50 мг, 0,13 ммоль) в метаноле (3 мл) обработали цианоборгидридом натрия (20 мг, 0,31 ммоль), затем формальдегидом (37% в воде) (37 мкл, 0,50 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут. Реакционную смесь погасили уксусной кислотой (170 мкл, 2,9 ммоль), разбавили метанолом и очистили препаративной ЖХМС

(колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 60 мл/мин.) с получением заданного продукта (30 мг, 58%). Продукт выделили в виде одного энантиомера. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.11 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.37 (br s, 2H), 6.23 (q, J=7.0 Гц, 1H), 4.10-3.96 (m, 1H), 3.95-3.85 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.05-2.94 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.72 (d, J=7.1 Гц, 3H). ЖХМС для $C_{20}H_{23}ClN_7O$ $(M+H)^+$: m/z=412,2; найдено: 412,1.

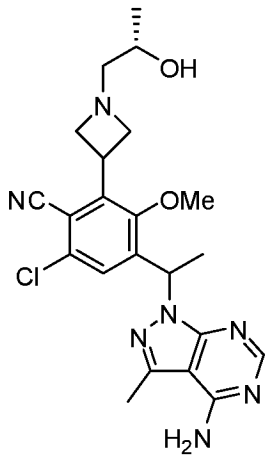
Пример 268. 4-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-2-[1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил]-3-метоксибензонитрил



Раствор 4-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-2-азетидин-3-ил-6-хлор-3-метоксибензонитрила (хиральное промежуточное соединение из Примера 261) (400 мг, 1,0 ммоль) в тетрагидрофуране (14 мл) обработали триэтиламином (350 мкл, 2,5 ммоль) и 2-бромэтанолом (85 мкл, 1,2 ммоль) и перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, разбавили метанолом и очистили препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 60 мл/мин.) с получением заданного продукта (0,14 г, 31%). Продукт выделили в виде одного энантиомера. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.11 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.24 (q, J=6.9 Гц, 1H), 4.41 (t, J=5.4 Гц, 1H), 4.12-4.03 (m, 1H), 3.97-3.88 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.38-3.34 (m, 2H), 3.09-3.01 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.41 (t, J=5.9 Гц, 2H), 1.72 (d, J=7.0 Гц, 3H). ЖХМС для $C_{21}H_{25}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z=442,2; найдено: 442,2.

Соединения Примера 268 и 269 синтезировали из того же хирального промежуточного соединения в Примере 261. Согласно определению кристаллической структуры в Примере 269, стереохимия у углерода в 1-положении этан-1,1-дииловой группы представляет собой S. Поскольку соединение Примера 268 синтезировали из того же хирального промежуточного соединения, что и Пример 269, специалисты в данной области могут ожидать, что углерод в 1-положении этан-1,1-дииловой группы Примера 268 также находится в S-конфигурации. Соответственно предполагается, что соединение Примера 268 представляет собой (S)-4-(1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-6-хлор-2-(1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил)-3-метоксибензонитрил.

Пример 269. 4-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-2-{1-[(2*S*)-2-гидроксипропил]азетидин-3-ил}-3-метоксибензонитрил



Раствор 4-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-2-азетидин-3-ил-6-хлор-3-метоксибензонитрила (хиральное промежуточное соединение из Примера 261) (2,5 г, 6,3 ммоль) в этаноле (130 мл) обработали (*S*)-(-)-метилоксираном (1,1 мл, 16 ммоль) и нагревали в микроволновом реакторе при 120°C в течение 25 минут. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очистили колоночной флэш-хроматографией, используя метанол в дихлорметане (0% - 10%; метанол содержал 0,5% триэтиламина), и препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 60 мл/мин.) с получением заданного продукта (0,76 г, 26%). Продукт выделили в виде одного

диастереомера. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.11 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.34 (br s, 2H), 6.23 (q, J=7.0 Гц, 1H), 4.35 (br s, 1H), 4.14-3.99 (m, 1H), 3.98-3.87 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.60-3.52 (m, 1H), 3.13-2.99 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.28 (d, J=5.9 Гц, 2H), 1.75-1.69 (m, 3H), 1.00 (d, J=6.2 Гц, 3H). ЖХМС для $C_{22}H_{27}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z=456,2; найдено: 456,2.

Определение кристаллической структуры для соединения Примера 269

C22,H26,N7,O2,CL1+H_2O

КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ: C22 H28 Cl F0 N7 O3, из ACN/воды, бесцветные, игольчатые, ~0,500×0,070×0,050 мм, моноклинные, C2, a=25,941(7) Å, b=4,9767(13) Å, c=17,787(5) Å, бета=101,967(4)°, объем=2246,3(10) Å^3, Z=4, T=-100,°C, формульный вес=473,96, плотность=1,401 г/см^3, μ(Mo)=0,21 мм$^{-1}$

ПОЛУЧЕНИЕ ДАННЫХ: Система Bruker SMART APEX-II CCD, излучение MoK-альфа, трубка со стандартным фокусом, мощность на аноде=50 кВ x 42 мА, расстояние от кристалла до пластины=5,0 см, 512×512 пикселей/кадр, центральная область луча=(256,13, 253,14), общее количество кадров=704, осцилляция/кадр=0,50°, экспозиция/кадр=120,1 с/кадр, интеграция SAINT, кристаллографические индексы (hkl) min/max=(-27, 34, -6, 6, -23, 11), ввод данных в программу Shelx=7578, уникальные данные=5186, диапазон два-тета=от 3,20 до 56,74°, полнота для два-тета 56,74=99,70%, R(int-xl)=0,0331, использовали поправку программы SADABS.

РЕШЕНИЕ И УТОЧНЕНИЕ: Структуру раскрыли с помощью XS(Shelxtl), уточнили с помощью программы Shelxtl, уточнение по полной матрице наименьших квадратов F^2, коэффициенты рассеяния из Таблиц Int. Tab., том C 4.2.6.8 и 6.1.1.4, количество данных=5186, количество условий=2, количество параметров=313, отношение данные/параметры=16,57, критерий соответствия F^2=1,02, индексы R [I>4сигма(I)] R1=0,0524, wR2=0,1033, индексы R (все данные) R1=0,0826, wR2=0,1162, максимальное верхнее и нижнее значение разницы=0,294 и -0,221 e/Å^3, уточненный параметр Флэка=0,05(8). Все атомы водорода, а исключением атомов водорода

NH2 и воды, были идеализированы с помощью модели колебания в продольной вертикальной плоскости.

РЕЗУЛЬТАТЫ: Асимметричная единица содержит одну молекулу и одну молекулы воды, как показано на Фигуре 1 тепловыми эллипсоидами, изображенными с вероятностью до 50%. Предсказанная структура подтверждена. Абсолютную конфигурацию определили на основании известной S-конфигурации у C21. Конфигурацию у C7 определили как S. Параметр Флэка также подтверждает, что эта конфигурация верна. На основании кристаллической структуры, соединение Примера 269 предположительно представляет собой 4-((S)-1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-6-хлор-2-(1-((S)-2-гидроксипропил)азетидин-3-ил)-3-метоксибензонитрил. Кристаллическая структура показана на ФИГ. 1.

Таблица A1. Атомные координаты (x 10^4) и параметры эквивалентного изотропного смещения (A^2x10^3. U(экв.) определили как одну треть от проекции ортогонализированного тензора Uij.

	x	y	z	U(экв.)
Cl(1)	8035(1)	8495(2)	305(1)	36(1)
N(1)	8519(1)	3404(5)	3463(1)	26(1)
O(1)	9561(1)	4043(4)	2906(1)	23(1)
C(12)	9008(1)	8170(6)	1221(2)	21(1)
C(10)	9211(1)	5217(6)	2312(2)	20(1)
O(2)	11255(1)	1950(5)	2364(1)	29(1)
N(4)	9120(1)	528(5)	4287(2)	30(1)

N(7)	10708(1)	7154(5)	1712(1)	24(1)
N(2)	8158(1)	5432(5)	3540(1)	24(1)
C(9)	8688(1)	4321(6)	2173(2)	20(1)
N(3)	9131(1)	1229(5)	5640(2)	30(1)
C(1)	8205(1)	5793(6)	4289(2)	24(1)
C(13)	8494(1)	7215(6)	1069(2)	22(1)
C(21)	11447(1)	3787(7)	1864(2)	27(1)
C(7)	8514(1)	2255(6)	2701(2)	21(1)
C(14)	8337(1)	5294(6)	1539(2)	23(1)
C(16)	9152(1)	10282(7)	751(2)	28(1)
C(11)	9384(1)	7106(6)	1834(2)	20(1)
C(20)	10994(1)	5251(7)	1322(2)	27(1)
C(6)	7877(1)	7848(6)	4574(2)	28(1)
C(4)	9278(1)	68(7)	5045(2)	32(1)
C(17)	9952(1)	8008(6)	1945(2)	23(1)
N(5)	8627(1)	4376(6)	6088(2)	30(1)
C(18)	10398(1)	6006(7)	2253(2)	27(1)
C(19)	10208(1)	8201(7)	1229(2)	27(1)
N(6)	9263(1)	12004(6)	392(2)	39(1)
C(2)	8582(1)	4004(5)	4710(2)	20(1)
C(15)	9743(1)	5706(7)	3568(2)	30(1)
C(8)	7972(1)	1060(6)	2388(2)	26(1)
C(3)	8776(1)	3257(7)	5486(2)	26(1)
C(5)	8770(1)	2522(6)	4155(2)	25(1)
C(22)	11791(1)	2363(8)	1403(2)	42(1)
O(3)	8003(1)	8621(5)	6617(1)	40(1)

Таблица A2. Длины [A] и углы [град.] связей

Cl(1)-C(13)	1,731(3)
N(1)-C(5)	1,340(4)
N(1)-N(2)	1,403(3)
N(1)-C(7)	1,468(4)
O(1)-C(10)	1,372(3)
O(1)-C(15)	1,437(4)
C(12)-C(13)	1,390(4)
C(12)-C(11)	1,406(4)
C(12)-C(16)	1,438(4)
C(10)-C(9)	1,400(4)
C(10)-C(11)	1,403(4)
O(2)-C(21)	1,434(4)
N(4)-C(5)	1,333(4)
N(4)-C(4)	1,345(4)
N(7)-C(20)	1,463(4)
N(7)-C(18)	1,491(4)
N(7)-C(19)	1,494(4)
N(2)-C(1)	1,325(4)
C(9)-C(14)	1,382(4)
C(9)-C(7)	1,524(4)
N(3)-C(4)	1,329(4)
N(3)-C(3)	1,355(4)
C(1)-C(2)	1,417(4)
C(1)-C(6)	1,485(4)
C(13)-C(14)	1,385(4)
C(21)-C(22)	1,509(4)
C(21)-C(20)	1,540(4)
C(7)-C(8)	1,522(4)
C(16)-N(6)	1,143(4)
C(11)-C(17)	1,513(4)
C(17)-C(18)	1,538(4)

C(17)-C(19)	1,558(4)
N(5)-C(3)	1,334(4)
C(2)-C(5)	1,398(4)
C(2)-C(3)	1,417(4)

C(5)-N(1)-N(2)	110,6(2)
C(5)-N(1)-C(7)	129,0(3)
N(2)-N(1)-C(7)	119,5(2)
C(10)-O(1)-C(15)	116,0(2)
C(13)-C(12)-C(11)	120,4(3)
C(13)-C(12)-C(16)	119,3(2)
C(11)-C(12)-C(16)	120,3(2)
O(1)-C(10)-C(9)	117,6(2)
O(1)-C(10)-C(11)	120,5(2)
C(9)-C(10)-C(11)	121,7(3)
C(5)-N(4)-C(4)	111,0(3)
C(20)-N(7)-C(18)	116,9(2)
C(20)-N(7)-C(19)	114,6(2)
C(18)-N(7)-C(19)	89,10(19)
C(1)-N(2)-N(1)	105,8(2)
C(14)-C(9)-C(10)	118,9(3)
C(14)-C(9)-C(7)	120,7(2)
C(10)-C(9)-C(7)	120,4(2)
C(4)-N(3)-C(3)	117,2(3)
N(2)-C(1)-C(2)	110,8(3)
N(2)-C(1)-C(6)	119,8(3)
C(2)-C(1)-C(6)	129,4(3)
C(14)-C(13)-C(12)	120,5(3)
C(14)-C(13)-Cl(1)	119,3(2)
C(12)-C(13)-Cl(1)	120,2(2)
O(2)-C(21)-C(22)	111,0(3)
O(2)-C(21)-C(20)	111,8(2)
C(22)-C(21)-C(20)	110,1(3)
N(1)-C(7)-C(8)	108,7(2)
N(1)-C(7)-C(9)	111,1(2)
C(8)-C(7)-C(9)	114,1(2)
C(9)-C(14)-C(13)	120,6(3)
N(6)-C(16)-C(12)	178,3(3)
C(10)-C(11)-C(12)	117,7(2)
C(10)-C(11)-C(17)	123,0(3)
C(12)-C(11)-C(17)	119,3(2)
N(7)-C(20)-C(21)	113,9(2)
N(3)-C(4)-N(4)	130,3(3)
C(11)-C(17)-C(18)	119,6(3)
C(11)-C(17)-C(19)	118,7(2)
C(18)-C(17)-C(19)	85,1(2)
N(7)-C(18)-C(17)	89,4(2)
N(7)-C(19)-C(17)	88,5(2)
C(5)-C(2)-C(3)	116,4(2)
C(5)-C(2)-C(1)	105,1(2)
C(3)-C(2)-C(1)	138,3(3)
N(5)-C(3)-N(3)	116,5(3)
N(5)-C(3)-C(2)	124,7(3)
N(3)-C(3)-C(2)	118,8(3)
N(4)-C(5)-N(1)	126,1(3)
N(4)-C(5)-C(2)	126,3(3)
N(1)-C(5)-C(2)	107,6(2)

Таблица A3. Параметры анизотропного смещения (A^2×10^3). Экспонента фактора анизотропного смещения принимает вид: -2 пи^2 [h^2 a*^2 U11 +...+2 h k a* b* U12]

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Cl(1)	28(1)	47(1)	29(1)	14(1)	0(1)	2(1)
N(1)	29(1)	25(1)	24(1)	4(1)	8(1)	2(1)
C(12)	24(1)	17(1)	22(1)	2(1)	3(1)	1(1)
C(10)	22(1)	18(1)	19(1)	0(1)	6(1)	8(1)
O(2)	32(1)	29(1)	27(1)	-3(1)	8(1)	-4(1)
N(4)	30(1)	23(1)	36(2)	6(1)	9(1)	4(1)
N(7)	22(1)	26(1)	27(1)	-3(1)	7(1)	-1(1)
N(2)	26(1)	20(1)	29(1)	2(1)	11(1)	1(1)
C(9)	23(1)	18(1)	21(1)	-1(1)	10(1)	6(1)
N(3)	31(1)	31(1)	28(2)	4(1)	2(1)	3(1)
C(1)	26(2)	21(2)	28(2)	1(1)	9(1)	-3(1)
C(13)	25(1)	25(2)	17(1)	6(1)	6(1)	8(1)
C(21)	23(1)	29(2)	32(2)	-2(2)	11(1)	-2(1)
C(7)	25(1)	18(1)	22(2)	0(1)	8(1)	4(1)
C(14)	23(1)	23(2)	25(2)	1(1)	8(1)	1(1)
C(16)	26(2)	31(2)	25(2)	4(1)	5(1)	2(1)
C(11)	22(1)	19(1)	21(1)	-4(1)	7(1)	-2(1)
C(20)	26(2)	30(2)	27(2)	-5(1)	9(1)	-7(1)
C(6)	30(2)	18(2)	39(2)	-2(1)	10(1)	-1(1)
C(4)	26(2)	30(2)	37(2)	5(2)	3(2)	6(1)
C(17)	22(1)	22(2)	25(2)	-3(1)	3(1)	-4(1)
N(5)	36(2)	32(2)	23(2)	0(1)	7(1)	-1(1)
C(18)	26(2)	33(2)	26(2)	1(1)	10(1)	3(1)
C(19)	27(1)	28(2)	25(2)	6(1)	5(1)	-3(1)
N(6)	42(2)	36(2)	39(2)	14(1)	8(1)	-2(1)
C(2)	18(1)	15(1)	25(2)	3(1)	3(1)	-5(1)
C(15)	30(2)	35(2)	22(2)	-8(1)	2(1)	1(1)
C(8)	31(2)	20(1)	29(2)	3(1)	11(1)	-1(1)
C(3)	27(1)	26(2)	26(2)	3(1)	5(1)	-4(1)
C(5)	27(2)	21(2)	26(2)	4(1)	5(1)	-3(1)
C(22)	37(2)	43(2)	48(2)	-7(2)	17(2)	4(2)
O(3)	31(1)	37(1)	52(2)	-4(1)	5(1)	3(1)

Таблица A4. Координаты водорода (x 10^4) и параметры изотропного смещения (A^2x10^3)

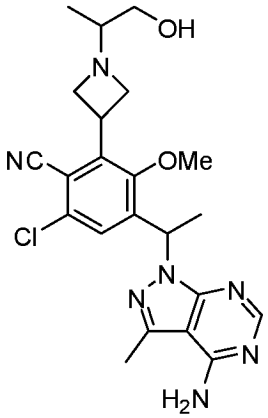
	x	y	z	U(екв.)
H(21A)	11662	5142	2184	33
H(7A)	8769	778	2769	25
H(14A)	7993	4654	1427	28
H(20A)	11136	6209	936	32
H(20B)	10747	3924	1059	32
H(6A)	7658	8739	4146	43
H(6B)	8102	9141	4882	43
H(6C)	7660	6994	4880	43
H(4A)	9529	-1277	5173	38
H(17A)	10005	9684	2240	28
H(18A)	10560	6271	2791	33
H(18B)	10299	4141	2151	33
H(19A)	10051	7013	811	32
H(19B)	10235	10021	1045	32
H(15A)	9984	4705	3948	45
H(15B)	9448	6265	3778	45
H(15C)	9918	7259	3420	45
H(8A)	7888	-221	2748	39
H(8B)	7971	182	1907	39
H(8C)	7713	2467	2310	39
H(22C)	12072	1453	1746	62
H(22D)	11937	3652	1104	62
H(22A)	11584	1079	1067	62
H(5)	8394(11)	5640(60)	6006(16)	11(7)
H(5')	8756(12)	3720(80)	6590(20)	43(10)
H(2")	11091(16)	700(100)	2100(30)	66(15)
H(3)	8231(15)	9740(80)	6910(20)	80(17)
H(3')	7658(11)	9010(80)	6510(20)	52(12)

Таблица A5. Торсионные углы [град.]

C(15)-O(1)-C(10)-C(9)	-109,6(3)
C(15)-O(1)-C(10)-C(11)	74,8(3)
C(5)-N(1)-N(2)-C(1)	1,3(3)
C(7)-N(1)-N(2)-C(1)	171,4(2)
O(1)-C(10)-C(9)-C(14)	-174,4(2)
C(11)-C(10)-C(9)-C(14)	1,1(4)
O(1)-C(10)-C(9)-C(7)	4,1(4)
C(11)-C(10)-C(9)-C(7)	179,6(2)
N(1)-N(2)-C(1)-C(2)	-1,2(3)
N(1)-N(2)-C(1)-C(6)	179,4(2)
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	3,0(4)
C(16)-C(12)-C(13)-C(14)	-176,2(3)
C(11)-C(12)-C(13)-Cl(1)	-179,0(2)
C(16)-C(12)-C(13)-Cl(1)	1,7(4)
C(5)-N(1)-C(7)-C(8)	109,1(3)
N(2)-N(1)-C(7)-C(8)	-58,9(3)
C(5)-N(1)-C(7)-C(9)	-124,6(3)
N(2)-N(1)-C(7)-C(9)	67,4(3)
C(14)-C(9)-C(7)-N(1)	-112,9(3)
C(10)-C(9)-C(7)-N(1)	68,6(3)
C(14)-C(9)-C(7)-C(8)	10,4(4)
C(10)-C(9)-C(7)-C(8)	-168,1(3)
C(10)-C(9)-C(14)-C(13)	-2,9(4)
C(7)-C(9)-C(14)-C(13)	178,6(3)
C(12)-C(13)-C(14)-C(9)	0,8(4)
Cl(1)-C(13)-C(14)-C(9)	-177,1(2)
C(13)-C(12)-C(16)-N(6)	98(12)
C(11)-C(12)-C(16)-N(6)	-82(12)
O(1)-C(10)-C(11)-C(12)	178,0(3)
C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	2,6(4)
O(1)-C(10)-C(11)-C(17)	-1,4(4)
C(9)-C(10)-C(11)-C(17)	-176,8(3)
C(13)-C(12)-C(11)-C(10)	-4,6(4)
C(16)-C(12)-C(11)-C(10)	174,6(3)
C(13)-C(12)-C(11)-C(17)	174,7(3)
C(16)-C(12)-C(11)-C(17)	-6,0(4)
C(18)-N(7)-C(20)-C(21)	-66,6(3)
C(19)-N(7)-C(20)-C(21)	-168,9(2)
O(2)-C(21)-C(20)-N(7)	68,8(3)
C(22)-C(21)-C(20)-N(7)	-167,3(3)
C(3)-N(3)-C(4)-N(4)	-1,9(5)
C(5)-N(4)-C(4)-N(3)	1,5(5)

C(10)-C(11)-C(17)-C(18)	33,6(4)
C(12)-C(11)-C(17)-C(18)	-145,8(3)
C(10)-C(11)-C(17)-C(19)	135,1(3)
C(12)-C(11)-C(17)-C(19)	-44,3(4)
C(20)-N(7)-C(18)-C(17)	-138,9(2)
C(19)-N(7)-C(18)-C(17)	-21,5(2)
C(11)-C(17)-C(18)-N(7)	141,1(2)
C(19)-C(17)-C(18)-N(7)	20,7(2)
C(20)-N(7)-C(19)-C(17)	140,7(2)
C(18)-N(7)-C(19)-C(17)	21,3(2)
C(11)-C(17)-C(19)-N(7)	-141,9(3)
C(18)-C(17)-C(19)-N(7)	-20,7(2)
N(2)-C(1)-C(2)-C(5)	0,6(3)
C(6)-C(1)-C(2)-C(5)	179,9(3)
N(2)-C(1)-C(2)-C(3)	-173,9(3)
C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	5,4(6)
C(4)-N(3)-C(3)-N(5)	179,0(3)
C(4)-N(3)-C(3)-C(2)	0,4(4)
C(5)-C(2)-C(3)-N(5)	-177,4(3)
C(1)-C(2)-C(3)-N(5)	-3,3(5)
C(5)-C(2)-C(3)-N(3)	1,2(4)
C(1)-C(2)-C(3)-N(3)	175,3(3)
C(4)-N(4)-C(5)-N(1)	-177,0(3)
C(4)-N(4)-C(5)-C(2)	0,4(4)
N(2)-N(1)-C(5)-N(4)	176,9(3)
C(7)-N(1)-C(5)-N(4)	8,0(5)
N(2)-N(1)-C(5)-C(2)	-1,0(3)
C(7)-N(1)-C(5)-C(2)	-169,9(3)
C(3)-C(2)-C(5)-N(4)	-1,7(4)
C(1)-C(2)-C(5)-N(4)	-177,6(3)
C(3)-C(2)-C(5)-N(1)	176,2(2)
C(1)-C(2)-C(5)-N(1)	0,2(3)

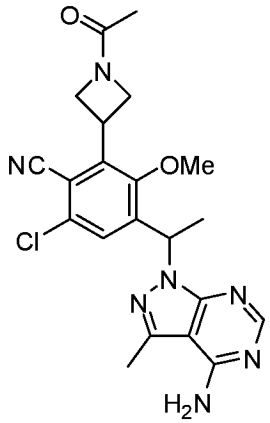
Примеры 272 и 273. Диастереоизомеры 4-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-2-[1-(2-гидрокси-1-метилэтил)азетидин-3-ил]-3-метоксибензонитрила



Раствор 4-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-2-азетидин-3-ил-6-хлор-3-метоксибензонитрила (40 мг, 0,10 ммоль) в метаноле (2 мл) обработали циноборгидридом натрия (16 мг, 0,25 ммоль), затем ацетолом (28 мкл, 0,40 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа.

Реакционную смесь погасили уксусной кислотой (100 мкл, 1,8 ммоль), разбавили метанолом и очистили препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 60 мл/мин.) с получением заданных продуктов в виде смеси диастереомеров. Эту смесь диастереомеров разделили хиральной ВЭЖХ (RT=3,70 мин. и 6,58 мин.; колонка Phenomenex Lux Cellulose C-4, 21,2×250 мм, размер частиц 5 мкм, элюируя 20% этанола в гексанах при 18 мл/мин., 5 мг/ввод) с получением заданного изомера пика 1 (соединение 272) (19 мг, 41%) и изомера пика 2 (соединение 273) (23 мг, 50%). Пик 1: ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.11 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.34 (br s, 2H), 6.24 (q, J=6.9 Гц, 1H), 4.43 (t, J=5.2 Гц, 1H), 4.07-3.82 (m, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.31-3.24 (m, 1H), 3.17-3.06 (m, 2H), 3.06-2.97 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.21-2.11 (m, 1H), 1.72 (d, J=7.1 Гц, 3H), 0.81 (d, J=6.3 Гц, 3H). ЖХМС для $C_{22}H_{27}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z=456,2; найдено: 456,2. Пик 2: ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.11 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.24 (q, J=7.0 Гц, 1H), 4.43 (t, J=5.5 Гц, 1H), 4.06-3.91 (m, 2H), 3.89-3.79 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.30-3.24 (m, 1H), 3.15-3.00 (m, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.21-2.10 (m, 1H), 1.72 (d, J=7.1 Гц, 3H), 0.82 (d, J=6.2 Гц, 3H). ЖХМС для $C_{22}H_{27}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z=456,2; найдено: 456,2.

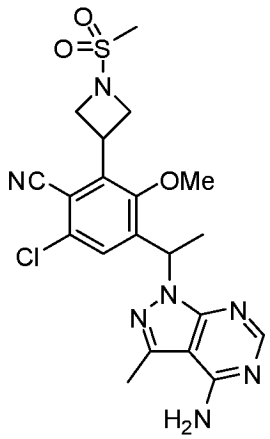
Пример 281. 2-(1-Ацетилазетидин-3-ил)-4-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-метоксибензонитрил



Раствор 4-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-2-азетидин-3-ил-6-хлор-3-метоксибензонитрила

(хиральное промежуточное соединение из Примера 261) (60 мг, 0,15 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) при 0°C обработали триэтиламином (53 мкл, 0,38 ммоль), затем ацетилхлоридом (13 мкл, 0,18 ммоль) и перемешивали при 20°C в течение ночи. Смесь разбавили метанолом и очистили препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 60 мл/мин.) с получением заданного продукта (39 мг, 59%). Продукт выделили в виде одного энантиомера. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.11 (s, 1H), 7.52 (d, J=2.5 Гц, 1H), 7.36 (br s, 2H), 6.26 (q, J=7.0 Гц, 1H), 4.57-4.36 (m, 3H), 4.30-4.21 (m, 1H), 4.18-4.08 (m, 1H), 3.71 (d, J=3.1 Гц, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.78-1.71 (m, 6H). ЖХМС для $C_{21}H_{23}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z=440,2; найдено: 440,1.

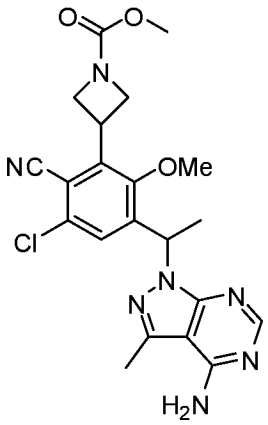
Пример 285. 4-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-метокси-2-[1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил]бензонитрил



Раствор 4-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-2-азетидин-3-ил-6-хлор-3-метоксибензонитрила (хиральное промежуточное соединение из Примера 261) (40 мг, 0,10 ммоль) в дихлорметане (1 мл) обработали триэтиламином (35 мкл, 0,25 ммоль), охладили до 0°C, обработали метансульфонилхлоридом (9,3 мкл, 0,12 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавили метанолом и очистили препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 60 мл/мин.) с получением заданного продукта (20 мг, 42%). Продукт

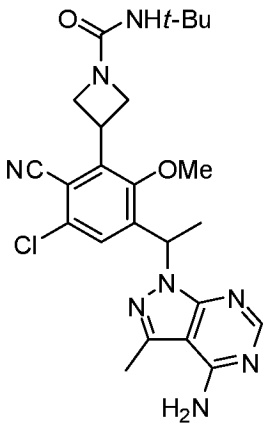
выделили в виде одного энантиомера. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.12 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.25 (q, J=7.0 Гц, 1H), 4.54-4.40 (m, 1H), 4.27-4.12 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.74 (d, J=7.1 Гц, 3H). ЖХМС для $C_{20}H_{23}ClN_7O_3S$ $(M+H)^+$: m/z=476,1; найдено: 476,1.

Пример 289. Метил 3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-метоксифенил}азетидин-1-карбоксилат



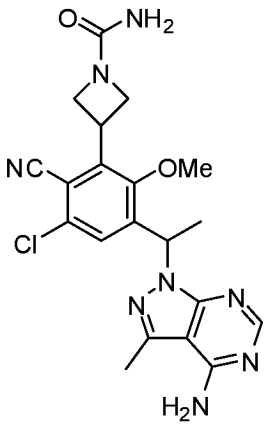
Раствор 4-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-2-азетидин-3-ил-6-хлор-3-метоксибензонитрила (хиральное промежуточное соединение из Примера 261) (20 мг, 0,05 ммоль) в дихлорметане (1 мл) обработали триэтиламином (20 мкл, 0,14 ммоль), затем метилхлорформиатом (4,7 мкл, 0,06 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавили метанолом и очистили препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 60 мл/мин.) с получением заданного продукта (12 мг, 52%). Продукт выделили в виде одного энантиомера. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.11 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.34 (br s, 2H), 6.25 (q, J=7.0 Гц, 1H), 4.53-4.38 (m, 1H), 4.36-4.17 (m, 4H), 3.71 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.73 (d, J=7.1 Гц, 3H). ЖХМС для $C_{21}H_{23}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z=456,2; найдено: 456,1.

Пример 292. 3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-метоксифенил}-*N*-(*трет*-бутил)азетидин-1-карбоксамид



Раствор 4-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-2-азетидин-3-ил-6-хлор-3-метоксибензонитрила (хиральное промежуточное соединение из Примера 261) (20 мг, 0,05 ммоль) в *N*,*N*-диметилформамиде (1 мл) обработали триэтиламином (20 мкл, 0,14 ммоль), затем 2-изоцианато-2-метилпропаном (7,2 мкл, 0,063 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавили метанолом и очистили препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 60 мл/мин.) с получением заданного продукта (16 мг, 64%). Продукт выделили в виде одного энантиомера. ЖХМС для $C_{24}H_{30}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z=497,2; найдено: 497,2.

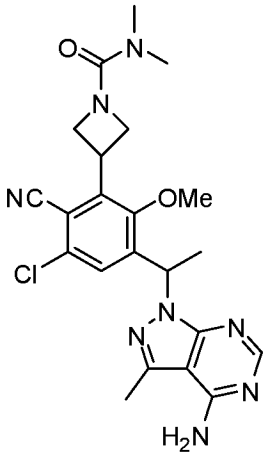
Пример 293. 3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-метоксифенил}азетидин-1-карбоксамид



Раствор 3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-метоксифенил}-*N*-(*трет*-бутил)азетидин-1-карбоксамида (хиральное промежуточное соединение из Примера 292) (16 мг, 0,032 ммоль) в

трифторуксусной кислоте (2 мл) нагревали в микроволновом реакторе при 120°C в течение 10 минут. Реакционную смесь разбавили метанолом и очистили препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью 60 мл/мин.) с получением заданного продукта (7 мг, 50%). Продукт выделили в виде одного энантиомера. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.12 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.28 (q, J=6.9 Гц, 1H), 5.70 (br s, 1H), 4.62-4.49 (m, 1H), 4.34-4.20 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.78-3.49 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.73 (d, J=7.0 Гц, 3H). ЖХМС для $C_{20}H_{22}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z=441,2; найдено: 441,1.

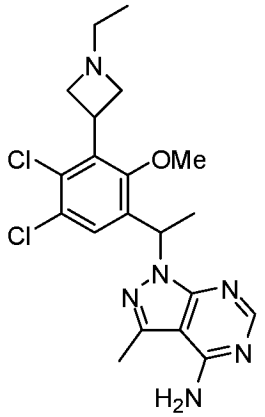
Пример 296. 3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-метоксифенил}-*N*,*N*-диметилазетидин-1-карбоксамид



Раствор 4-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-2-азетидин-3-ил-6-хлор-3-метоксибензонитрила (хиральное промежуточное соединение из Примера 261) (40 мг, 0,10 ммоль) в *N*,*N*-диметилформамиде (2 мл) обработали триэтиламином (40 мкл, 0,29 ммоль), затем п-нитрофенилхлорформиатом (23 мкл, 0,13 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавили метанолом и очистили препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 60 мл/мин.) с получением заданного продукта, который сразу использовали. Раствор п-нитрофенилкарбаматного промежуточного соединения в тетрагидрофуране (1 мл) обработали триэтиламином (15 мкл, 0,11 ммоль), затем 1,0 М раствором

диметиламина в тетрагидрофуране (150 мкл, 0,15 ммоль) и нагревали в закрытой пробирке при 60°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали, разбавили метанолом и очистили препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 60 мл/мин.) с получением заданного продукта (13 мг, 28%). Продукт выделили в виде одного энантиомера. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.11 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.36 (br s, 2H), 6.25 (q, *J*=7.0 Гц, 1H), 4.44-4.23 (m, 3H), 4.22-4.10 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.76 (s, 6H), 2.55 (s, 3H), 1.73 (d, *J*=7.1 Гц, 3H). ЖХМС для $C_{22}H_{26}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z=469,2; найдено: 469,1.

Пример 298. 1-{1-[4,5-Дихлор-3-(1-этилазетидин-3-ил)-2-метоксифенил]этил}-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин



Стадия 1. 1-(4,5-Дихлор-2-гидроксифенил)этанон

Раствор 3,4-дихлорфенола [AK Scientific] (30 г, 18 ммоль) в ацетилхлориде (19 мл, 270 ммоль) перемешивали при 60°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охладили до 20°C, обработали трихлоридом алюминия (37 г, 280 ммоль), который добавляли частями, и нагревали при 180°C в течение 30 минут. Реакционную смесь охладили до 20°C, и раствор затвердел, превратившись в твердый блок, который разламывался с трудом. Этот материал охладили до 0°C и медленно погасили, добавляя порциями 1 М HCl. Твердый блок материала медленно разрушился при достаточном количестве HCl, и эту гетерогенную смесь перемешивали при 20°C в течение ночи до однородности. Твердое вещество отфильтровали, промыли большим количеством воды и высушили под вакуумом с

получением заданного продукта (38 г, количественно) в виде желто-коричневого твердого вещества.

Стадия 2. 1-(4,5-Дихлор-2-гидрокси-3-йодфенил)этанон

Раствор 1-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)этанона (12 г, 59 ммоль) в уксусной кислоте (70 мл) обработали *N*-йодсукцинимидом (16 г, 71 ммоль) и перемешивали при 90°C в течение 18 часов. Реакционную смесь обработали дополнительным количеством *N*-йодсукцинимида (8 г, 36 ммоль) и перемешивали при 90°C в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали, разбавили этилацетатом и погасили насыщенным раствором бикарбоната натрия до прекращения выделения пузырьков. Органический слой отделили, а водный слой повторно экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои высушили и концентрировали с получением коричневого твердого вещества. Этот материал перекристаллизовали из метанола с получением заданного продукта (9,0 г, 46%) в виде желто-коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 13.36 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 2.65 (s, 3H). ЖХМС для $C_8H_6Cl_2IO_2$ $(M+H)^+$: m/z=330,9, 332,9; найдено: 330,8, 332,9.

Стадия 3. 1-(4,5-Дихлор-3-йод-2-метоксифенил)этанон

Раствор 1-(4,5-дихлор-2-гидрокси-3-йодфенил)этанона (16 г, 47 ммоль) и карбоната калия (17 г, 120 ммоль) в *N*,*N*-диметилформамиде (40 мл) обработали метилйодидом (6,4 мл, 100 ммоль) и перемешивали при 60°C в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом (2x). Объединенные органические слои высушили сульфатом магния, отфильтровали и концентрировали с получением неочищенного твердого вещества. Неочищенный материал очистили колоночной флэш-хроматографией, используя этилацетат в гексанах (5% - 30%), с получением заданного продукта (14 г, 84%) в виде оранжевого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7.69 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.60 (s, 3H). ЖХМС для $C_9H_8Cl_2IO_2$ $(M+H)^+$: m/z=344,9, 346,9; найдено: 344,8, 346,9.

Стадия 4. трет-Бутил 3-(3-ацетил-5,6-дихлор-2-метоксифенил)азетидин-1-карбоксилат

Цинк (4,5 г, 69 ммоль) суспендировали с 1,2-дибромэтаном (420 мкл, 4,9 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (54 мл). Смесь нагревали при 70°C в течение 10 минут, а затем охладили до комнатной температуры. По каплям добавили триметилхлорсилан (620 мкл, 4,9 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 1 часа. Затем добавили раствор *трет*-бутил 3-йодазетидин-1-карбоксилата (17 г, 61 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (30 мл) и нагревали смесь при 40°C в течение 1 часа, затем быстро добавили смесь 1-(4,5-дихлор-3-йод-2-метоксифенил)этанона (14 г, 41 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (710 мг, 0,77 ммоль) и три-(2-фурил)фосфина (360 мг, 1,6 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (120 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакционную смесь разделили между этилацетатом и насыщенным раствором хлорида аммония. Органический слой промыли водой, высушили сульфатом магния, отфильтровали и концентрировали до неочищенного остатка, который очистили колоночной флэш-хроматографией, используя этилацетат в гексанах (0% - 25%), с получением заданного продукта (12 г, 77%). ЖХМС для $C_{17}H_{21}Cl_2NO_4Na$ $(M+Na)^+$: m/z=396,1; найдено: 396,0.

Стадия 5. трет-Бутил 3-[2,3-дихлор-5-(1-гидроксиэтил)-6-метоксифенил]азетидин-1-карбоксилат

Раствор *трет*-бутил 3-(3-ацетил-5,6-дихлор-2-метоксифенил)азетидин-1-карбоксилата (9,6 г, 26 ммоль) в метаноле (240 мл) при 0°C обработали тетрагидроборатом натрия (1,9 г, 51 ммоль), который добавляли частями в течение 5 минут, и перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Реакционную смесь погасили уксусной кислотой (7,3 мл, 130 ммоль) при 0°C и обработали насыщенным раствором бикарбоната натрия (~50 мл). Реакционную смесь концентрировали для удаления большей части метанола (до ~60 мл), вылили в насыщенный раствор бикарбоната натрия (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×200 мл). Объединенные органические экстракты промыли водой и насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали с получением заданного продукта (9,6 г,

количественно), который использовали без дополнительной очистки. ЖХМС для $C_{13}H_{16}Cl_2NO_4$ ([M-(*t*-Bu)+H]+H)$^+$: m/z=320,0; найдено: 320,0.

Стадия 6. трет-Бутил 3-[2,3-дихлор-5-(1-хлорэтил)-6-метоксифенил]азетидин-1-карбоксилат

N,*N*-Диметилформамид (0,92 мл, 12 ммоль) добавили к твердому цианурхлориду (2,2 г, 12 ммоль) при комнатной температуре (ДМФ абсорбировался твердым веществом). Смесь оставили стоять в течение 10 минут, обработали метиленхлоридом (60 мл) и перемешивали в течение нескольких минут для разрушения твердого вещества. Реакционную смесь обработали раствором *трет*-бутил 3-[2,3-дихлор-5-(1-гидроксиэтил)-6-метоксифенил]азетидин-1-карбоксилата (3,0 г, 8,0 ммоль) в метиленхлориде (30 мл) и перемешивали при 35-40°C в течение 2 часов. Реакционную смесь обработали дополнительным количеством *N*,*N*-диметилформамида (1 мл) и перемешивали при 35-40°C в течение 4 часов. Для завершения реакции потребовалась еще одна обработка *N*,*N*-диметилформамидом (1 мл) при перемешивании при 35-40°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавили водой и дихлорметаном. Органическую фазу отделили и промыли насыщенным раствором бикарбоната натрия, водой и насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и концентрировали до неочищенного остатка. Неочищенный материал очистили колоночной флэш-хроматографией, используя этилацетат в гексанах (5% - 40%), с получением заданного продукта (2,8 г, 90%). ЖХМС для $C_{13}H_{15}Cl_3NO_3$ ([M-(*t*-Bu)+H]+H)$^+$: m/z=338,0, 340,0; найдено: 337,9, 339,9.

Стадия 7. трет-Бутил 3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[4,3-c]пиридин-1-ил)этил]-5,6-дихлор-2-метоксифенил}азетидин-1-карбоксилат

Раствор *трет*-бутил 3-[2,3-дихлор-5-(1-хлорэтил)-6-метоксифенил]азетидин-1-карбоксилата (1,0 г, 2,5 ммоль) и 3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина (0,43 г, 2,9 ммоль) в *N*,*N*-диметилформамиде (23 мл) обработали карбонатом цезия (1,2 г, 3,8 ммоль) и йодидом калия (42 мг, 0,25 ммоль) и нагревали при 100°C в течение 10 часов. Реакционную смесь разбавили этилацетатом (75 мл) и водой (75 мл). Водный слой отделили и

повторно экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои промыли водой, насыщенным раствором бикарбоната натрия и насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и концентрировали до неочищенного остатка. Неочищенный материал очистили колоночной флэш-хроматографией, используя метанол в дихлорметане (0% - 10%), с получением заданного продукта (0,97 г, 75%). ЖХМС для $C_{23}H_{29}Cl_2N_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z=507,2, 509,2; найдено: 507,0, 509,0.

Стадия 8. 1-[1-(3-Азетидин-3-ил-4,5-дихлор-2-метоксифенил)этил]-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

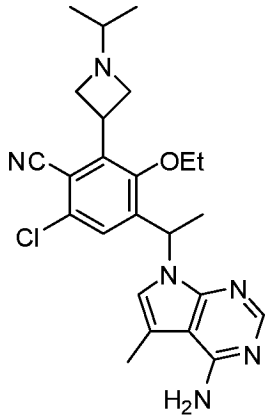
Раствор *трет*-бутил 3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-1-ил)этил]-5,6-дихлор-2-метоксифенил}азетидин-1-карбоксилата (0,97 г, 1,9 ммоль) в метиленхлориде (20 мл) обработали трифторуксусной кислотой (10 мл) и перемешивали при 20°C в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали, а остаток разбавили метанолом (~20 мл) и обработали насыщенным раствором бикарбоната натрия (до pH~8). Реакционную смесь концентрировали для удаления метанола. Маслянистое вещество, суспендированное в водном слое, экстрагировали в 5:1 смесь дихлорметана/изопропанола, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и концентрировали с получением заданного продукта (0,77 г, 99%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС для $C_{18}H_{21}Cl_2N_6O$ $(M+H)^+$: m/z=407,1, 409,1; найдено: 407,0, 409,0.

Стадия 9. 1-{1-[4,5-Дихлор-3-(1-этилазетидин-3-ил)-2-метоксифенил]этил}-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

Раствор 1-[1-(3-азетидин-3-ил-4,5-дихлор-2-метоксифенил)этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина (40 мг, 0,098 ммоль) в метаноле (2,6 мл) обработали цианоборгидридом натрия (15 мг, 0,25 ммоль), затем ацетальдегидом (22 мкл, 0,39 ммоль) и перемешивали при 20°C в течение 20 минут. Реакционную смесь погасили уксусной кислотой (130 мкл, 2,3 ммоль), разбавили метанолом и очистили препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом

ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 60 мл/мин.) с получением заданного продукта в виде смеси энантиомеров. Эту рацемическую смесь разделили хиральной ВЭЖХ (RT=18,6 мин. и 22,0 мин.; колонка Phenomenex Lux Cellulose C-4, 21,2×250 мм, размер частиц 5 микрон, элюируя 5% этанола в гексанах при 18 мл/мин., 2,5 мг/ввод) с получением заданного изомера пика 1 (11 мг, 26%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.11 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.33 (br s, 2H), 6.21 (q, J=6.9 Гц, 1H), 3.98-3.77 (m, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.79-2.72 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.35-2.22 (m, 2H), 1.70 (d, J=7.1 Гц, 3H), 0.86 (t, J=7.1 Гц, 3H). ЖХМС для $C_{20}H_{25}Cl_2N_6O$ $(M+H)^+$: m/z=435,1; найдено: 435,0.

Пример 307. 4-[1-(4-Амино-5-метил-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)этил]-6хлор-3-этокси-2-(1-изопропилазетидин-3-ил)бензонитрил



Стадия 1. трет-Бутил 3-{3-[1-(4-амино-5-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил}азетидин-1-карбоксилат

Заданное соединение получили по способу Примера 212, стадия 5 (хиральное промежуточное соединение), используя 5-метил-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-амин [ACES Pharma] вместо 3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина в качестве исходного материала, с выходом 18%. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8.13 (s, 1H), 6.93 (br s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.17 (q, J=7.1 Гц, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.40-4.27 (m, 4H), 4.27-4.18 (m, 1H), 4.03-3.92 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.74 (d, J=7.1 Гц, 3H), 1.43 (s,

9H), 1.40 (t, *J*=7.0 Гц, 3H). ЖХМС для $C_{26}H_{32}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z=511,2; найдено: 511,2.

Стадия 2. 4-[1-(4-Амино-5-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)этил]-2-азетидин-3-ил-6-хлор-3-этоксибензонитрил

Заданное соединение получили по способу Примера 212, стадия 6, используя *трет*-бутил 3-{3-[1-(4-амино-5-метил-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил}азетидин-1-карбоксилат вместо *трет*-бутил 3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил}азетидин-1-карбоксилата в качестве исходного материала, с выходом 99%. ЖХМС для $C_{21}H_{24}ClN_6O$ $(M+H)^+$: m/z=411,2; найдено: 411,1.

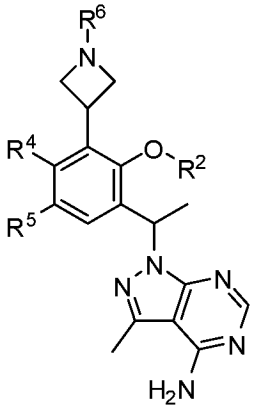
Стадия 3. 4-[1-(4-Амино-5-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-(1-изопропилазетидин-3-ил)бензонитрил

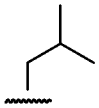
Заданное соединение получили по способу Примера 213, используя 4-[1-(4-амино-5-метил-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)этил]-2-азетидин-3-ил-6-хлор-3-этоксибензонитрил вместо 4-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-2-азетидин-3-ил-6-хлор-3-этоксибензонитрила и ацетон вместо формальдегида в качестве исходных материалов, с выходом 65%. Продукт выделили в виде одного энантиомера. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 7.95 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.16-7.13 (m, 1H), 6.58 (s, 2H), 6.11 (q, *J*=7.1 Гц, 1H), 4.04-3.67 (m, 5H), 3.04-2.92 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.27-2.12 (m, 1H), 1.69 (d, *J*=7.1 Гц, 3H), 1.30 (t, *J*=6.9 Гц, 3H), 0.85 (dd, *J*=6.1, 1.8 Гц, 6H). ЖХМС для $C_{24}H_{30}ClN_6O$ $(M+H)^+$: m/z=453,2; найдено: 453,3.

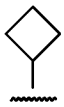
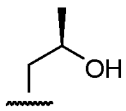
Синтезированные соединения

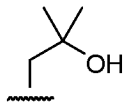
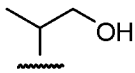
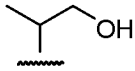
Экспериментальные способы для соединений Примеров 214-218, 221-235, 238, 240-246, 248-260, 263-267, 270, 271, 274-280, 282-284, 286-288, 290, 291, 294, 295, 297, 299-306, 308 и 309 представлены в Таблицах 4 и 5.

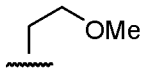
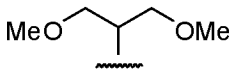
Таблица 4

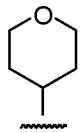
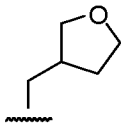


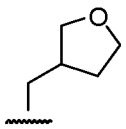
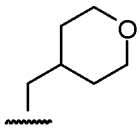
№ Примера	Название	R^2	R^4	R^5	R^6	Соль	Спо-соб[1]
214	4-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-(1-этилазетидин-3-ил)бензонитрил[3]	Et	CN	Cl		-	213
215	4-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-(1-изопропилазетидин-3-ил)бензонитрил[3]	Et	CN	Cl		-	213
216	4-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-(1-изобутилазетидин-3-ил)бензонитрил[3]	Et	CN	Cl		-	213

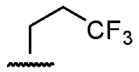
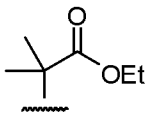
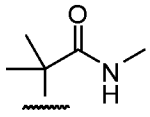
№ Примера	Название	R^2	R^4	R^5	R^6	Соль	Спо-соб[1]
217	4-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-2-[1-(циклопропилметил)азетидин-3-ил]-3-этоксибензонитрил[3]	Et	CN	Cl		-	213
218	4-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-2-(1-циклобутилазетидин-3-ил)-3-этоксибензонитрил[3]	Et	CN	Cl		-	213
221	4-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-{1-[(2*R*)-2-гидроксипропил]азетидин-3-ил}бензонитрил[5]	Et	CN	Cl		-	220

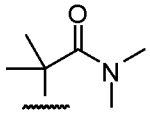
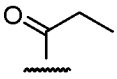
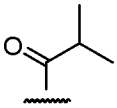
№ Примера	Название	R^2	R^4	R^5	R^6	Соль	Способ[1]
222	4-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-[1-(2-гидрокси-2-метилпропил)азетидин-3-ил]бензонитрил[3]	Et	CN	Cl		-	220
223	4-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-[1-(2-гидрокси-1-метилэтил)азетидин-3-ил]бензонитрил (из пика 1)[5]	Et	CN	Cl		-	272/273
224	4-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-[1-(2-гидрокси-1-метилэтил)азетидин-3-ил]бензонитрил (из пика 2)[5]	Et	CN	Cl		-	272/273

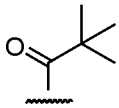
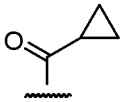
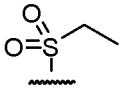
№ Примера	Название	R^2	R^4	R^5	R^6	Соль	Спо-соб[1]
225	4-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-[1-(2-метоксиэтил)азетидин-3-ил]бензонитрил[3]	Et	CN	Cl		-	213
226	4-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-{1-[2-метокси-1-(метоксиметил)этил]азетидин-3-ил}бензонитрил[3]	Et	CN	Cl		-	213
227	4-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-[1-(тетрагидрофуран-3-ил)азетидин-3-ил]бензонитрил (из пика 1)[5]	Et	CN	Cl		-	272/ 273

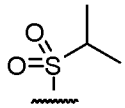
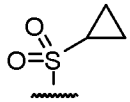
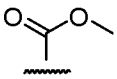
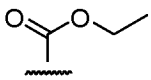
№ Примера	Название	R^2	R^4	R^5	R^6	Соль	Способ[1]
228	4-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-[1-(тетрагидрофуран-3-ил)азетидин-3-ил]бензонитрил (из пика 2)[5]	Et	CN	Cl		-	272/273
229	4-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-[1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)азетидин-3-ил]бензонитрил[3]	Et	CN	Cl		-	213
230	4-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-[1-(тетрагидрофуран-3-илметил)азетидин-3-ил]бензонитрил (из пика 1)[5]	Et	CN	Cl		-	272/273

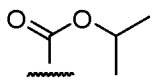
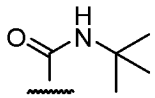
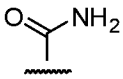
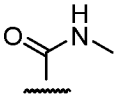
№ Примера	Название	R^2	R^4	R^5	R^6	Соль	Спо-соб[1]
231	4-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-[1-(тетрагидрофуран-3-илметил)азетидин-3-ил]бензонитрил (из пика 2)[5]	Et	CN	Cl		-	272/ 273
232	4-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-[1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-илметил)азетидин-3-ил]бензонитрил[3]	Et	CN	Cl		-	213
233	4-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-ил]бензонитрил[3]	Et	CN	Cl		-	219

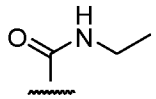
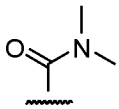
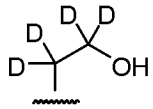
№ Примера	Название	R^2	R^4	R^5	R^6	Соль	Спо-соб[1]
234	4-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-[1-(3,3,3-трифторпропил)азетидин-3-ил]бензонитрил[3]	Et	CN	Cl		-	213
235	4-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-2-[1-(цианометил)азетидин-3-ил]-3-этоксибензонитрил[3]	Et	CN	Cl		-	219
238	Этил 2-(3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил}азетидин-1-ил)-2-метилпропаноат[3]	Et	CN	Cl		-	236
240	2-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил}азетидин-1-ил)-*N*,2-диметилпропанамид[3]	Et	CN	Cl		-	239

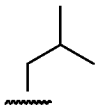
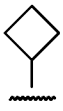
№ Примера	Название	R^2	R^4	R^5	R^6	Соль	Спо-соб[1]
241	2-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил}азетидин-1-ил)-*N*,*N*,2-триметилпропанамид[3]	Et	CN	Cl		-	239
242	2-(1-Ацетилазетидин-3-ил)-4-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этоксибензонитрил[3]	Et	CN	Cl		-	281
243	4-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-(1-пропионилазетидин-3-ил)бензонитрил[3]	Et	CN	Cl		ТФК	281
244	4-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-(1-изобутирилазетидин-3-ил)бензонитрил[3]	Et	CN	Cl		-	281

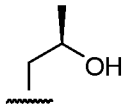
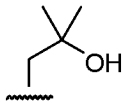
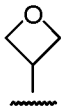
№ Примера	Название	R^2	R^4	R^5	R^6	Соль	Спо-соб[1]
245	4-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-2-[1-(2,2-диметилпропаноил)азетидин-3-ил]-3-этоксибензонитрил[3]	Et	CN	Cl		-	281
246	4-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-2-[1-(циклопропилкарбонил)азетидин-3-ил]-3-этоксибензонитрил[3]	Et	CN	Cl		-	281
248	4-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-[1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил]бензонитрил[3]	Et	CN	Cl		-	285
249	4-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-[1-(этилсульфонил)азетидин-3-ил]бензонитрил[3]	Et	CN	Cl		-	285

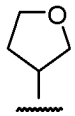
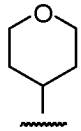
№ Примера	Название	R^2	R^4	R^5	R^6	Соль	Спо-соб[1]
250	4-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-[1-(изопропилсульфонил)азетидин-3-ил]бензонитрил[3]	Et	CN	Cl		-	285
251	4-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-2-[1-(циклопропил-сульфонил)азетидин-3-ил]-3-этоксибензонитрил[3]	Et	CN	Cl		ТФК	285
252	Метил 3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил}азетидин-1-карбоксилат[3]	Et	CN	Cl		-	289
253	Этил 3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил}азетидин-1-карбоксилат[3]	Et	CN	Cl		-	289

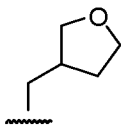
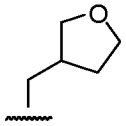
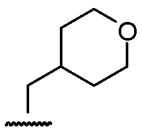
№ Примера	Название	R^2	R^4	R^5	R^6	Соль	Спо-соб[1]
254	Изопропил 3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил}азетидин-1-карбоксилат[3]	Et	CN	Cl		-	289
255	3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил}-*N*-(трет-бутил)азетидин-1-карбоксамид[3]	Et	CN	Cl		-	292
256	3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил}азетидин-1-карбоксамид[3]	Et	CN	Cl		ТФК	293
257	3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил}-*N*-метилазетидин-1-карбоксамид[3]	Et	CN	Cl		-	292

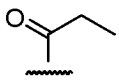
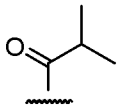
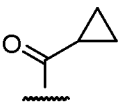
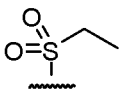
№ Примера	Название	R^2	R^4	R^5	R^6	Соль	Способ[1]
258	3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил}-*N*-этилазетидин-1-карбоксамид[3]	Et	CN	Cl		-	292
259	3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил}-*N*,*N*-диметилазетидин-1-карбоксамид[3]	Et	CN	Cl		-	296
260	4-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-[1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил]бензонитрил-*d*4[3]	Et	CN	Cl		-	219
263	4-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-2-(1-этилазетидин-3-ил)-3-метокси-бензонитрил[3]	Me	CN	Cl		-	262

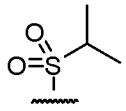
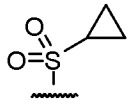
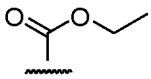
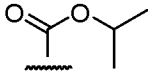
№ Примера	Название	R^2	R^4	R^5	R^6	Соль	Спо-соб[1]
264	4-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-2-(1-изопропил-азетидин-3-ил)-3-метоксибензо-нитрил[3]	Me	CN	Cl		-	262
265	4-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-2-(1-изобутил-азетидин-3-ил)-3-метоксибензо-нитрил[3]	Me	CN	Cl		-	262
266	4-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-2-[1-(циклопропил-метил)азетидин-3-ил]-3-метокси-бензонитрил[3]	Me	CN	Cl		-	262
267	4-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-2-(1-циклобутил-азетидин-3-ил)-3-метоксибензо-нитрил[3]	Me	CN	Cl		-	262

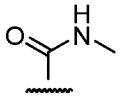
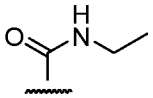
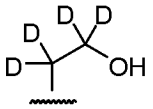
№ Примера	Название	R^2	R^4	R^5	R^6	Соль	Спо-соб[1]
270	4-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-2-{1-[(2*R*)-2-гидроксипропил]азетидин-3-ил}-3-метоксибензо-нитрил[5]	Me	CN	Cl		-	269
271	4-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-2-[1-(2-гидрокси-2-метилпропил)азетидин-3-ил]-3-метоксибензо-нитрил[3]	Me	CN	Cl		-	269
274	4-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-метокси-2-(1-оксетан-3-илазетидин-3-ил)бензонитрил[3]	Me	CN	Cl		-	262

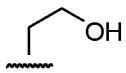
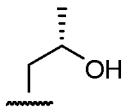
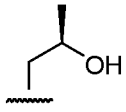
№ Примера	Название	R^2	R^4	R^5	R^6	Соль	Спо-соб[1]
275	4-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-метокси-2-[1-(тетрагидрофуран-3-ил)азетидин-3-ил]бензонитрил (из пика 1)[5]	Me	CN	Cl		-	272/273
276	4-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-метокси-2-[1-(тетрагидрофуран-3-ил)азетидин-3-ил]бензонитрил (из пика 2)[5]	Me	CN	Cl		-	272/273
277	4-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-метокси-2-[1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)азетидин-3-ил]бензонитрил[3]	Me	CN	Cl		-	262

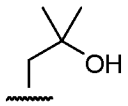
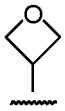
№ Примера	Название	R^2	R^4	R^5	R^6	Соль	Спо-соб[1]
278	4-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-метокси-2-[1-(тетрагидрофуран-3-илметил)азетидин-3-ил]бензонитрил (из пика 1)[5]	Me	CN	Cl		-	272/273
279	4-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-метокси-2-[1-(тетрагидрофуран-3-илметил)азетидин-3-ил]бензонитрил (из пика 2)[5]	Me	CN	Cl		-	272/273
280	4-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-метокси-2-[1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-илметил)азетидин-3-ил]бензонитрил[3]	Me	CN	Cl		-	262

№ Примера	Название	R^2	R^4	R^5	R^6	Соль	Способ[1]
282	4-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-метокси-2-(1-пропионилазетидин-3-ил)бензонитрил[3]	Me	CN	Cl		-	281
283	4-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-2-(1-изобутирил-азетидин-3-ил)-3-метоксибензо-нитрил[3]	Me	CN	Cl		-	281
284	4-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-2-[1-(циклопро-пилкарбонил)азетидин-3-ил]-3-метоксибензо-нитрил[3]	Me	CN	Cl		-	281
286	4-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-2-[1-(этилсульфонил)азетидин-3-ил]-3-метоксибензо-нитрил[3]	Me	CN	Cl		-	285

№ Примера	Название	R^2	R^4	R^5	R^6	Соль	Спо-соб[1]
287	4-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-2-[1-(изопропил-сульфонил)азетидин-3-ил]-3-метокси-бензонитрил[3]	Me	CN	Cl		-	285
288	4-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-2-[1-(циклопропил-сульфонил)азетидин-3-ил]-3-метокси-бензонитрил[3]	Me	CN	Cl		-	285
290	Этил 3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-метоксифенил}азетидин-1-карбоксилат[3]	Me	CN	Cl		-	289
291	Изопропил 3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-метоксифенил}азетидин-1-карбоксилат[3]	Me	CN	Cl		-	289

№ Примера	Название	R^2	R^4	R^5	R^6	Соль	Способ[1]
294	3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-метоксифенил}-*N*-метилазетидин-1-карбоксамид[3]	Me	CN	Cl		-	292
295	3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-метоксифенил}-*N*-этилазетидин-1-карбоксамид[3]	Me	CN	Cl		-	292
297	4-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-2-[1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил]-3-метокси-бензонитрил-*d*4[3]	Me	CN	Cl		-	268

№ Примера	Название	R^2	R^4	R^5	R^6	Соль	Способ[1]
299	1-{1-[4,5-дихлор-3-(1-изопропилазетидин-3-ил)-2-метоксифенил]этил}-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амин (пик 1) [3]	Me	Cl	Cl		-	298
300	2-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5,6-дихлор-2-метоксифенил}азетидин-1-ил)этано (пик 1) [3]	Me	Cl	Cl		-	298 и 219
301	(2*S*)-1-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5,6-дихлор-2-метоксифенил}азетидин-1-ил)пропан-2-ол (пик 1) [5]	Me	Cl	Cl		-	298 и 220
302	(2*R*)-1-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5,6-дихлор-2-метоксифенил}азетидин-1-ил)пропан-2-ол (пик 1) [5]	Me	Cl	Cl		-	298 и 220

№ Примера	Название	R^2	R^4	R^5	R^6	Соль	Способ[1]
303	1-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5,6-дихлор-2-метоксифенил}азетидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (пик 2) [3]	Me	Cl	Cl		-	298 и 220
304	1-{1-[4,5-Дихлор-2-метокси-3-(1-оксетан-3-илазетидин-3-ил)фенил]этил}-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амин (пик 1) [3]	Me	Cl	Cl		-	298 и 213
305	(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5,6-дихлор-2-метоксифенил}азетидин-1-ил)ацетонитрил (пик 2) [3]	Me	Cl	Cl		-	298 и 219

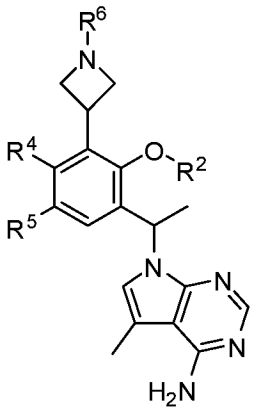
№ Примера	Название	R^2	R^4	R^5	R^6	Соль	Спо-соб[1]
306	1-{1-[3-(1-Ацетилазетидин-3-ил)-4,5-дихлор-2-метоксифенил]этил}-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амин (пик 2) [3]	Me	Cl	Cl		-	298 и 281

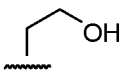
[1]Синтезировали по экспериментальному способу указанного соединения;

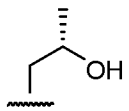
[3]Соединение выделили в виде одного энантиомера;

[5]Соединение выделили в виде одного диастереомера.

Таблица 5



№ Примера	Название	R^2	R^4	R^5	R^6	Соль	Спо-соб[1]
308	4-[1-(4-Амино-5-метил-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-[1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил]бензонитрил[3]	Et	CN	Cl		-	307 и 219

№ Примера	Название	R^2	R^4	R^5	R^6	Соль	Спо-соб[1]
309	4-[1-(4-Амино-5-метил-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-{1-[(2*S*)-2-гидроксипропил]азетидин-3-ил}бензонитрил[5]	Et	CN	Cl		-	220 и 219

[1]Синтезировали по экспериментальному способу указанного соединения;

[3]Соединение выделили в виде одного энантиомера;

[5]Соединение выделили в виде одного диастереомера.

Аналитические данные

Данные ^{1}H ЯМР (спектрометр Varian Inova 500, спектрометр Mercury 400 или спектрометр Varian (или Mercury) 300) и масс-спектральные данные ЖХМС (МС) для Примеров 214-218, 221-235, 238, 240-246, 248-260, 263-267, 270, 271, 274-280, 282-284, 286-288, 290, 291, 294, 295, 297, 299, 300-306, 308 и 309 представлены ниже в Таблице 6.

Таблица 6

№ Примера	МС $[M+H]^+$	Растворитель	МГц	^{1}H ЯМР спектры
214	440,2	ДМСО-d_6	400	δ 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.23 (q, *J*=7.0 Гц, 1H), 4.09-3.98 (m, 1H), 3.93-3.84 (m, 2H), 3.84-3.75 (m, 1H), 3.74-3.65 (m, 1H), 3.01-2.89 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.33 (q, *J*=7.2 Гц, 2H), 1.71 (d, *J*=7.0 Гц, 3H), 1.33 (t, *J*=6.9 Гц, 3H), 0.86 (t, *J*=7.2 Гц, 3H).

№ Примера	МС $[M+H]^+$	Растворитель	МГц	^{1}H ЯМР спектры
215	454,3	ДМСО-d_6	400	δ 8.11 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.23 (q, *J*=7.0 Гц, 1H), 4.02-3.91 (m, 1H), 3.90-3.76 (m, 3H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.05-2.92 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.25-2.14 (m, 1H), 1.71 (d, *J*=7.0 Гц, 3H), 1.33 (t, *J*=6.9 Гц, 3H), 0.90-0.78 (m, 6H).
216	468,3	ДМСО-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.22 (q, *J*=7.0 Гц, 1H), 4.09 (br s, 1H), 3.92 (brs, 2H), 3.83-3.76 (m, 1H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.01 (br s, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.16 (br s, 2H), 1.71 (d, *J*=7.0 Гц, 3H), 1.54 (br s, 1H), 1.32 (t, *J*=6.9 Гц, 3H), 0.83 (d, *J*=6.6 Гц, 6H).
217	466,3	ДМСО-d_6	400	δ 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.23 (q, *J*=7.0 Гц, 1H), 4.12-4.01 (m, 1H), 3.96-3.87 (m, 2H), 3.84-3.75 (m, 1H), 3.74-3.64 (m, 1H), 3.08-2.96 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.20 (d, *J*=6.7 Гц, 2H), 1.71 (d, *J*=7.1 Гц, 3H), 1.32 (t, *J*=6.9 Гц, 3H), 0.77-0.66 (m, 1H), 0.40-0.33 (m, 2H), 0.07-0.00 (m, 2H).
218	466,2	ДМСО-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.34 (br s, 2H), 6.22 (q, *J*=6.9 Гц, 1H), 4.10-3.95 (m, 1H), 3.85-3.61 (m, 4H), 3.13-2.92 (m, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.92-1.81 (m, 2H), 1.79-1.50 (m, 7H), 1.32 (t, *J*=6.9 Гц, 3H).

№ Примера	МС $[M+H]^+$	Растворитель	МГц	^{1}H ЯМР спектры
221	470,2	ДМСО-d_6	400	δ 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.23 (q, *J*=7.1 Гц, 1H), 4.35 (d, *J*=4.5 Гц, 1H), 4.12-3.98 (m, 1H), 3.98-3.88 (m, 2H), 3.84-3.74 (m, 1H), 3.73-3.64 (m, 1H), 3.61-3.51 (m, 1H), 3.07 (q, *J*=8.4 Гц, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.28 (d, *J*=5.9 Гц, 2H), 1.71 (d, *J*=7.1 Гц, 3H), 1.32 (t, *J*=6.9 Гц, 3H), 1.00 (d, *J*=6.2 Гц, 3H).
222	484,3	ДМСО-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.23 (q, *J*=6.9 Гц, 1H), 4.16-3.88 (m, 4H), 3.86-3.61 (m, 2H), 3.19-3.04 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.26 (s, 2H), 1.71 (d, *J*=7.0 Гц, 3H), 1.32 (t, *J*=6.9 Гц, 3H), 1.04 (s, 6H).
223	470,2	ДМСО-d_6	400	δ 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.23 (q, *J*=7.0 Гц, 1H), 4.44 (br s, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.94-3.89 (m, 1H), 3.88-3.82 (m, 1H), 3.82-3.75 (m, 1H), 3.74-3.65 (m, 1H), 3.17-3.07 (m, 2H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.20-2.13 (m, 1H), 1.71 (d, *J*=7.0 Гц, 3H), 1.37-1.29 (m, 3H), 0.86-0.78 (m, 3H).
224	470,2	ДМСО-d_6	400	δ 8.11 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.23 (q, *J*=6.6 Гц, 1H), 4.43 (br s, 1H), 4.05-3.90 (m, 2H), 3.87-3.75 (m, 2H), 3.73-3.64 (m, 1H), 3.16-3.02 (m, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.23-2.11 (m, 1H), 1.71 (d, *J*=6.9 Гц, 3H), 1.37-1.29 (m, 3H), 0.86-0.79 (m, 3H).

№ Примера	МС $[M+H]^+$	Растворитель	МГц	^{1}H ЯМР спектры
225	470,2	ДМСО-d_6	400	δ 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.23 (q, *J*=7.0 Гц, 1H), 4.12-4.01 (m, 2H), 3.95-3.84 (m, 2H), 3.83-3.74 (m, 1H), 3.74-3.64 (m, 1H), 3.31-3.26 (m, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.13-3.02 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.71 (d, *J*=7.0 Гц, 3H), 1.32 (t, *J*=7.0 Гц, 3H).
226	514,2	ДМСО-d_6	400	δ 8.11 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.33 (br s, 2H), 6.23 (q, *J*=7.0 Гц, 1H), 4.08-3.98 (m, 1H), 3.91-3.82 (m, 2H), 3.82-3.74 (m, 1H), 3.74-3.64 (m, 1H), 3.28-3.15 (m, 12H), 2.54 (s, 3H), 1.71 (d, *J*=7.0 Гц, 3H), 1.32 (t, *J*=6.9 Гц, 3H).
227	482,2	ДМСО-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.33 (br s, 2H), 6.23 (q, *J*=7.0 Гц, 1H), 4.11-3.97 (m, 1H), 3.94-3.77 (m, 3H), 3.76-3.58 (m, 3H), 3.56-3.43 (m, 2H), 3.10-2.97 (m, 2H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.71 (d, *J*=7.0 Гц, 3H), 1.67-1.56 (m, 2H), 1.34 (t, *J*=6.9 Гц, 3H).
228	482,3	ДМСО-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.36 (br s, 2H), 6.23 (q, *J*=6.9 Гц, 1H), 4.11-3.97 (m, 1H), 3.93-3.57 (m, 6H), 3.56-3.40 (m, 2H), 3.12-3.04 (m, 1H), 3.03-2.96 (m, 1H), 2.95-2.87 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.79-1.56 (m, 5H), 1.34 (t, *J*=6.9 Гц, 3H).

№ Примера	МС $[M+H]^+$	Растворитель	МГц	^{1}H ЯМР спектры
229	496,3	ДМСО-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.34 (br s, 2H), 6.23 (q, *J*=6.9 Гц, 1H), 4.14-3.95 (m, 1H), 3.94-3.63 (m, 6H), 3.29-3.17 (m, 2H), 3.12-2.96 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.23-2.09 (m, 1H), 1.71 (d, *J*=7.0 Гц, 3H), 1.65-1.52 (m, 2H), 1.33 (t, *J*=6.9 Гц, 3H), 1.19-1.08 (m, 2H).
230	496,2	ДМСО-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.36 (br s, 2H), 6.22 (q, *J*=6.8 Гц, 1H), 4.16-3.99 (m, 1H), 3.98-3.51 (m, 7H), 3.30-3.24 (m, 1H), 3.10-2.98 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.33 (d, *J*=7.4 Гц, 2H), 2.21-2.09 (m, 1H), 1.97-1.83 (m, 1H), 1.71 (d, *J*=7.0 Гц, 3H), 1.52-1.37 (m, 1H), 1.33 (t, *J*=6.9 Гц, 3H).
231	496,3	ДМСО-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.22 (q, *J*=6.7 Гц, 1H), 4.14-4.00 (m, 1H), 3.96-3.86 (m, 2H), 3.84-3.52 (m, 5H), 3.29-3.22 (m, 1H), 3.12-2.96 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.33 (d, *J*=7.3 Гц, 2H), 2.22-2.09 (m, 1H), 1.99-1.83 (m, 1H), 1.71 (d, *J*=7.0 Гц, 3H), 1.53-1.38 (m, 1H), 1.33 (t, *J*=6.8 Гц, 3H).

№ Примера	МС $[M+H]^+$	Растворитель	МГц	^{1}H ЯМР спектры
232	510,3	ДМСО-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.22 (q, *J*=7.0 Гц, 1H), 4.15-4.00 (m, 1H), 3.96-3.84 (m, 2H), 3.83-3.73 (m, 3H), 3.72-3.62 (m, 1H), 3.30-3.18 (m, 2H), 3.08-2.94 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.22 (d, *J*=6.3 Гц, 2H), 1.71 (d, *J*=7.0 Гц, 3H), 1.55 (d, *J*=11.7 Гц, 3H), 1.32 (t, *J*=6.9 Гц, 3H), 1.17-1.01 (m, 2H).
233	494,1	ДМСО-d_6	400	δ 8.11 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.29 (br s, 2H), 6.23 (q, *J*=7.0 Гц, 1H), 4.26-4.15 (m, 1H), 4.03-3.94 (m, 2H), 3.86-3.65 (m, 2H), 3.42 (q, *J*=9.1 Гц, 2H), 3.20 (q, *J*=10.2 Гц, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.71 (d, *J*=7.1 Гц, 3H), 1.33 (t, *J*=6.9 Гц, 3H).
234	508,2	ДМСО-d_6	400	δ 8.11 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.23 (q, *J*=6.9 Гц, 1H), 4.13-4.02 (m, 1H), 3.98-3.87 (m, 2H), 3.84-3.75 (m, 1H), 3.74-3.65 (m, 1H), 3.13-3.03 (m, 2H), 2.61-2.51 (m, 5H), 2.38-2.23 (m, 2H), 1.71 (d, *J*=7.0 Гц, 3H), 1.33 (t, *J*=6.9 Гц, 3H).
235	451,1	ДМСО-d_6	400	δ 8.11 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.31 (br s, 2H), 6.23 (q, *J*=7.0 Гц, 1H), 4.22-4.11 (m, 1H), 3.91 (q, *J*=6.8 Гц, 2H), 3.84-3.74 (m, 1H), 3.72-3.61 (m, 3H), 3.32-3.21 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.72 (d, *J*=7.0 Гц, 3H), 1.31 (t, *J*=6.9 Гц, 3H).

№ Примера	МС $[M+H]^+$	Растворитель	МГц	^{1}H ЯМР спектры
238	526,2	ДМСО-d_6	400	δ 8.11 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.22 (q, *J*=7.0 Гц, 1H), 4.09-3.95 (m, 3H), 3.85-3.75 (m, 3H), 3.74-3.64 (m, 1H), 3.53-3.41 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.71 (d, *J*=7.1 Гц, 3H), 1.31 (t, *J*=7.0 Гц, 3H), 1.10 (s, 6H), 0.95 (t, *J*=7.1 Гц, 3H).
240	511,3	ДМСО-d_6	400	δ 8.11 (s, 1H), 7.77 (q, *J*=4.4 Гц, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.23 (q, *J*=7.0 Гц, 1H), 4.08-3.98 (m, 1H), 3.85-3.75 (m, 1H), 3.74-3.62 (m, 3H), 3.38-3.34 (m, 1H), 3.31-3.27 (m, 1H), 2.57 (d, *J*=4.7 Гц, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.71 (d, *J*=7.1 Гц, 3H), 1.32 (t, *J*=7.0 Гц, 3H), 1.02 (s, 6H).
241	511,3	ДМСО-d_6	400	δ 8.11 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.01 (s, 2H), 6.26 (q, *J*=7.0 Гц, 1H), 4.12-4.00 (m, 1H), 3.88-3.79 (m, 2H), 3.69-3.62 (m, 2H), 3.48-3.35 (m, 2H), 3.15 (br s, 6H), 2.57 (s, 3H), 1.76 (d, *J*=7.1 Гц, 3H), 1.36 (t, *J*=7.0 Гц, 3H), 1.15 (d, *J*=1.7 Гц, 6H).
242	454,2	ДМСО-d_6	400	δ 8.11 (s, 1H), 7.54 (d, *J*=2.1 Гц, 1H), 7.33 (br s, 2H), 6.25 (q, *J*=7.0 Гц, 1H), 4.57-4.35 (m, 3H), 4.28-4.19 (m, 1H), 4.18-4.08 (m, 1H), 3.85-3.74 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.76 (d, *J*=2.3 Гц, 3H), 1.72 (d, *J*=7.0 Гц, 3H), 1.37 (t, *J*=6.9 Гц, 3H).

№ Примера	МС $[M+H]^+$	Растворитель	МГц	^{1}H ЯМР спектры
243	468,2	ДМСО-d_6	300	δ 8.28 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.28 (q, *J*=6.9 Гц, 1H), 4.58-4.35 (m, 3H), 4.31-4.06 (m, 2H), 3.88-3.70 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.12-1.99 (m, 2H), 1.75 (d, *J*=7.0 Гц, 3H), 1.38 (t, *J*=6.9 Гц, 3H), 0.95 (t, *J*=7.5 Гц, 3H).
244	482,3	ДМСО-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.34 (br s, 2H), 6.25 (q, *J*=6.9 Гц, 1H), 4.62-4.36 (m, 3H), 4.30-4.06 (m, 2H), 3.87-3.74 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.46-2.39 (m, 1H), 1.72 (d, *J*=7.0 Гц, 3H), 1.38 (t, *J*=6.9 Гц, 3H), 1.01-0.92 (m, 6H).
245	496,1	ДМСО-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.25 (q, *J*=6.9 Гц, 1H), 4.70 (br s, 2H), 4.50-4.36 (m, 1H), 4.22 (br s, 2H), 3.86-3.74 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.72 (d, *J*=7.1 Гц, 3H), 1.38 (t, *J*=6.9 Гц, 3H), 1.11 (s, 9H).
246	480,2	ДМСО-d_6	300	δ 8.12 (s, 1H), 7.55 (d, *J*=3.1 Гц, 1H), 7.36 (br s, 2H), 6.25 (q, *J*=7.0 Гц, 1H), 4.72-4.62 (m, 1H), 4.61-4.42 (m, 2H), 4.31-4.10 (m, 2H), 3.87-3.74 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.73 (d, *J*=7.0 Гц, 3H), 1.61-1.48 (m, 1H), 1.38 (t, *J*=6.9 Гц, 3H), 0.76-0.63 (m, 4H).

№ Примера	МС $[M+H]^+$	Растворитель	МГц	^{1}H ЯМР спектры
248	490,1	ДМСО-d_6	300	δ 8.12 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.24 (q, *J*=6.9 Гц, 1H), 4.54-4.39 (m, 1H), 4.25-4.11 (m, 4H), 3.88-3.65 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.73 (d, *J*=7.1 Гц, 3H), 1.34 (t, *J*=6.9 Гц, 3H).
249	504,2	ДМСО-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.23 (q, *J*=6.7 Гц, 1H), 4.56-4.38 (m, 1H), 4.29-4.10 (m, 4H), 3.88-3.65 (m, 2H), 3.15 (q, *J*=7.4 Гц, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.73 (d, *J*=7.0 Гц, 3H), 1.34 (t, *J*=6.9 Гц, 3H), 1.20 (t, *J*=7.3 Гц, 3H).
250	518,2	ДМСО-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.23 (q, *J*=6.9 Гц, 1H), 4.55-4.40 (m, 1H), 4.26-4.10 (m, 4H), 3.88-3.65 (m, 2H), 3.31-3.26 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.73 (d, *J*=7.0 Гц, 3H), 1.34 (t, *J*=6.9 Гц, 3H), 1.23 (d, *J*=6.8 Гц, 6H).
251	516,2	ДМСО-d_6	300	δ 8.27 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.27 (q, *J*=6.9 Гц, 1H), 4.58-4.42 (m, 1H), 4.31-4.13 (m, 4H), 3.90-3.64 (m, 2H), 2.84-2.69 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.75 (d, *J*=7.0 Гц, 3H), 1.34 (t, *J*=6.9 Гц, 3H), 1.01-0.96 (m, 2H), 0.93-0.88 (m, 2H).

№ Примера	МС $[M+H]^+$	Растворитель	МГц	^{1}H ЯМР спектры
252	470,1	ДМСО-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.34 (br s, 2H), 6.24 (q, *J*=7.0 Гц, 1H), 4.52-4.37 (m, 1H), 4.35-4.19 (m, 4H), 3.79 (q, *J*=6.8 Гц, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.72 (d, *J*=7.0 Гц, 3H), 1.37 (t, *J*=6.9 Гц, 3H).
253	484,2	ДМСО-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.34 (br s, 2H), 6.24 (q, *J*=7.0 Гц, 1H), 4.52-4.37 (m, 1H), 4.35-4.17 (m, 4H), 4.00 (q, *J*=7.1 Гц, 2H), 3.79 (q, *J*=6.9 Гц, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.72 (d, *J*=7.0 Гц, 3H), 1.37 (t, *J*=6.9 Гц, 3H), 1.15 (t, *J*=7.1 Гц, 3H).
254	498,3	ДМСО-d_6	300	δ 8.27 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.27 (q, *J*=6.8 Гц, 1H), 4.80-4.66 (m, 1H), 4.49-4.35 (m, 1H), 4.33-4.14 (m, 4H), 3.87-3.69 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.74 (d, *J*=7.0 Гц, 3H), 1.37 (t, *J*=6.9 Гц, 3H), 1.15 (d, *J*=6.2 Гц, 6H).
255	511,3	ДМСО-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.31 (br s, 2H), 6.24 (q, *J*=7.0 Гц, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.35-4.24 (m, 1H), 4.24-4.15 (m, 2H), 4.07-3.94 (m, 2H), 3.83-3.68 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.72 (d, *J*=7.0 Гц, 3H), 1.36 (t, *J*=6.9 Гц, 3H), 1.21 (s, 9H).

№ Примера	МС $[M+H]^+$	Растворитель	МГц	^{1}H ЯМР спектры
256	455,2	ДМСО-d_6	400	δ 8.15 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.25 (q, *J*=7.0 Гц, 1H), 5.96 (br s, 2H), 4.40-4.30 (m, 1H), 4.24-4.16 (m, 2H), 4.15-4.01 (m, 2H), 3.85-3.68 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.73 (d, *J*=7.0 Гц, 3H), 1.36 (t, *J*=6.9 Гц, 3H).
257	469,2	ДМСО-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.37 (q, *J*=4.2 Гц, 1H), 6.24 (q, *J*=7.0 Гц, 1H), 4.43-4.29 (m, 1H), 4.24-4.15 (m, 2H), 4.13-3.99 (m, 2H), 3.85-3.68 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.51 (d, *J*=4.7 Гц, 3H), 1.72 (d, *J*=7.0 Гц, 3H), 1.36 (t, *J*=6.9 Гц, 3H).
258	483,2	ДМСО-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.44 (t, *J*=5.6 Гц, 1H), 6.24 (q, *J*=6.9 Гц, 1H), 4.43-4.28 (m, 1H), 4.26-4.14 (m, 2H), 4.12-3.98 (m, 2H), 3.86-3.67 (m, 2H), 3.04-2.92 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.72 (d, *J*=7.0 Гц, 3H), 1.36 (t, *J*=6.9 Гц, 3H), 0.97 (t, *J*=7.1 Гц, 3H).
259	483,2	ДМСО-d_6	400	δ 8.11 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.24 (q, *J*=6.9 Гц, 1H), 4.42-4.32 (m, 1H), 4.31-4.24 (m, 2H), 4.22-4.12 (m, 2H), 3.85-3.71 (m, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.55 (s, 3H), 1.72 (d, *J*=7.1 Гц, 3H), 1.36 (t, *J*=7.0 Гц, 3H).

№ Примера	МС [M+H]$^+$	Растворитель	МГц	^{1}H ЯМР спектры
260	460,2	ДМСО-d_6	400	δ 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.23 (q, *J*=7.0 Гц, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.11-4.01 (m, 1H), 3.95-3.87 (m, 2H), 3.84-3.74 (m, 1H), 3.74-3.64 (m, 1H), 3.12-3.01 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.71 (d, *J*=7.1 Гц, 3H), 1.33 (t, *J*=6.9 Гц, 3H).
263	426,2	ДМСО-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38 (br s, 2H), 6.24 (q, *J*=7.0 Гц, 1H), 4.11-3.97 (m, 1H), 3.95-3.84 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.00-2.88 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.39-2.27 (m, 2H), 1.72 (d, *J*=7.1 Гц, 3H), 0.86 (t, *J*=7.1 Гц, 3H).
264	440,2	ДМСО-d_6	400	δ 8.11 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.28-6.19 (m, 1H), 4.02-3.92 (m, 1H), 3.91-3.82 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.03-2.89 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.24-2.14 (m, 1H), 1.72 (d, *J*=6.9 Гц, 3H), 0.84 (d, *J*=5.9 Гц, 6H).
265	454,2	ДМСО-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.34 (br s, 2H), 6.23 (q, *J*=7.0 Гц, 1H), 4.14-4.01 (m, 1H), 3.96-3.84 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.04-2.92 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.13 (d, *J*=6.9 Гц, 2H), 1.72 (d, *J*=7.1 Гц, 3H), 1.60-1.45 (m, 1H), 0.83 (d, *J*=6.6 Гц, 6H).

№ Примера	МС $[M+H]^+$	Растворитель	МГц	^{1}H ЯМР спектры
266	452,2	ДМСО-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.37 (br s, 2H), 6.24 (q, *J*=7.0 Гц, 1H), 4.15-4.00 (m, 1H), 3.98-3.87 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.06-2.95 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.28-2.12 (m, 2H), 1.72 (d, *J*=7.1 Гц, 3H), 0.78-0.64 (m, 1H), 0.42-0.32 (m, 2H), 0.08 - -0.01 (m, 2H).
267	452,2	ДМСО-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.38 (br s, 2H), 6.23 (q, *J*=6.9 Гц, 1H), 4.10-3.95 (m, 1H), 3.83-3.70 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.10-2.92 (m, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.92-1.79 (m, 2H), 1.78-1.50 (m, 7H).
270	456,2	ДМСО-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.34 (br s, 2H), 6.24 (q, *J*=7.0 Гц, 1H), 4.36 (d, *J*=4.5 Гц, 1H), 4.13-4.00 (m, 1H), 3.99-3.87 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.61-3.52 (m, 1H), 3.11-3.01 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.28 (d, *J*=5.4 Гц, 2H), 1.72 (d, *J*=7.1 Гц, 3H), 1.00 (d, *J*=6.2 Гц, 3H).
271	470,3	ДМСО-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.33 (br s, 2H), 6.23 (q, *J*=7.0 Гц, 1H), 4.16-3.91 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 3.17-3.05 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.26 (s, 2H), 1.72 (d, *J*=7.1 Гц, 3H), 1.04 (s, 6H).

№ Примера	МС $[M+H]^+$	Растворитель	МГц	^{1}H ЯМР спектры
274	454,1	ДМСО-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.24 (q, *J*=7.0 Гц, 1H), 4.55-4.48 (m, 2H), 4.37-4.29 (m, 2H), 4.21-4.07 (m, 1H), 3.93-3.83 (m, 2H), 3.69-3.58 (m, 4H), 3.24-3.12 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.72 (d, *J*=7.1 Гц, 3H).
275	468,2	ДМСО-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.24 (q, *J*=7.1 Гц, 1H), 4.11-3.97 (m, 1H), 3.95-3.82 (m, 2H), 3.75-3.58 (m, 6H), 3.56-3.41 (m, 2H), 3.08-2.97 (m, 2H), 2.94-2.87 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.72 (d, *J*=7.1 Гц, 3H), 1.68-1.56 (m, 1H).
276	468,2	ДМСО-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.24 (q, *J*=6.9 Гц, 1H), 4.11-3.98 (m, 1H), 3.94-3.83 (m, 2H), 3.74-3.58 (m, 6H), 3.52 (dd, *J*=8.9, 5.1 Гц, 1H), 3.44 (dd, *J*=8.9, 2.5 Гц, 1H), 3.11-2.95 (m, 2H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.72 (d, *J*=7.0 Гц, 3H), 1.67-1.56 (m, 1H).
277	482,2	ДМСО-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.37 (br s, 2H), 6.24 (q, *J*=6.9 Гц, 1H), 4.12-3.98 (m, 1H), 3.94-3.83 (m, 2H), 3.83-3.73 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.29-3.18 (m, 2H), 3.09-2.96 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.21-2.10 (m, 1H), 1.72 (d, *J*=7.0 Гц, 3H), 1.64-1.53 (m, 2H), 1.24-1.08 (m, 2H).

№ Примера	МС $[M+H]^+$	Растворитель	МГц	^{1}H ЯМР спектры
278	482,2	ДМСО-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.37 (br s, 2H), 6.23 (q, *J*=7.0 Гц, 1H), 4.14-3.99 (m, 1H), 3.98-3.85 (m, 2H), 3.75-3.52 (m, 6H), 3.29 (dd, *J*=8.3, 6.4 Гц, 1H), 3.09-2.95 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.36-2.29 (m, 2H), 2.23-2.07 (m, 1H), 1.96-1.83 (m, 1H), 1.72 (d, *J*=7.1 Гц, 3H), 1.52-1.37 (m, 1H).
279	482,2	ДМСО-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.38 (br s, 2H), 6.23 (q, *J*=6.9 Гц, 1H), 4.14-3.99 (m, 1H), 3.96-3.85 (m, 2H), 3.75-3.51 (m, 6H), 3.32-3.26 (m, 1H), 3.09-2.98 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.35-2.30 (m, 2H), 2.23-2.08 (m, 1H), 1.97-1.83 (m, 1H), 1.72 (d, *J*=7.1 Гц, 3H), 1.54-1.35 (m, 1H).
280	496,2	ДМСО-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.36 (br s, 2H), 6.23 (q, *J*=7.0 Гц, 1H), 4.14-4.00 (m, 1H), 3.96-3.86 (m, 2H), 3.83-3.74 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.29-3.19 (m, 2H), 3.05-2.94 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.20 (d, *J*=6.3 Гц, 2H), 1.72 (d, *J*=7.0 Гц, 3H), 1.59-1.45 (m, 3H), 1.17-1.01 (m, 2H).

№ Примера	МС $[M+H]^+$	Растворитель	МГц	^{1}H ЯМР спектры
282	454,1	ДМСО-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.26 (q, *J*=6.9 Гц, 1H), 4.58-4.37 (m, 3H), 4.31-4.21 (m, 1H), 4.19-4.09 (m, 1H), 3.71 (d, *J*=3.3 Гц, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.11-2.00 (m, 2H), 1.73 (d, *J*=7.1 Гц, 3H), 0.95 (t, *J*=7.5 Гц, 3H).
283	468,2	ДМСО-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.26 (q, *J*=7.0 Гц, 1H), 4.64-4.37 (m, 3H), 4.31-4.19 (m, 1H), 4.19-4.08 (m, 1H), 3.72 (d, *J*=3.9 Гц, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.46-2.39 (m, 1H), 1.73 (d, *J*=7.0 Гц, 3H), 1.02-0.92 (m, 6H).
284	466,2	ДМСО-d_6	300	δ 8.12 (s, 1H), 7.53 (d, *J*=2.0 Гц, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.26 (q, *J*=7.0 Гц, 1H), 4.73-4.62 (m, 1H), 4.61-4.42 (m, 2H), 4.31-4.22 (m, 1H), 4.22-4.11 (m, 1H), 3.73 (d, *J*=2.3 Гц, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.74 (d, *J*=7.0 Гц, 3H), 1.55 (d, *J*=5.6 Гц, 1H), 0.74-0.64 (m, 4H).
286	490,1	ДМСО-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.24 (q, *J*=7.0 Гц, 1H), 4.54-4.40 (m, 1H), 4.25-4.13 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.19-3.10 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.73 (d, *J*=7.1 Гц, 3H), 1.24-1.17 (m, 3H).

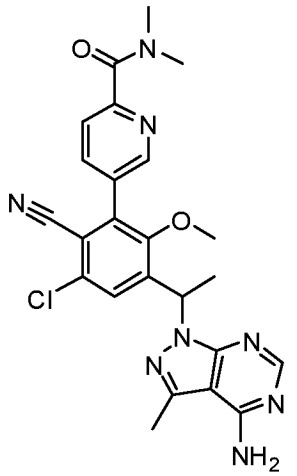
№ Примера	МС $[M+H]^+$	Растворитель	МГц	^{1}H ЯМР спектры
287	504,2	ДМСО-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.39 (br s, 2H), 6.24 (q, *J*=7.0 Гц, 1H), 4.55-4.40 (m, 1H), 4.23-4.15 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.30-3.22 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.74 (d, *J*=7.1 Гц, 3H), 1.24 (d, *J*=6.8 Гц, 6H).
288	502,1	ДМСО-d_6	300	δ 8.12 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.42 (br s, 2H), 6.25 (q, *J*=7.0 Гц, 1H), 4.56-4.42 (m, 1H), 4.29-4.17 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 2.83-2.72 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.74 (d, *J*=7.0 Гц, 3H), 1.03-0.95 (m, 2H), 0.93-0.88 (m, 2H).
290	470,2	ДМСО-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.25 (q, *J*=6.9 Гц, 1H), 4.52-4.37 (m, 1H), 4.36-4.16 (m, 4H), 4.00 (q, *J*=7.1 Гц, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.73 (d, *J*=7.1 Гц, 3H), 1.15 (t, *J*=7.1 Гц, 3H).
291	484,2	ДМСО-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.25 (q, *J*=7.0 Гц, 1H), 4.81-4.66 (m, 1H), 4.52-4.36 (m, 1H), 4.25 (d, *J*=8.4 Гц, 4H), 3.70 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.73 (d, *J*=7.1 Гц, 3H), 1.16 (d, *J*=6.3 Гц, 6H).
294	455,1	ДМСО-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.36 (br s, 2H), 6.36 (q, *J*=4.4 Гц, 1H), 6.25 (q, *J*=7.0 Гц, 1H), 4.44-4.30 (m, 1H), 4.25-4.14 (m, 2H), 4.13-3.99 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.51 (d, *J*=4.6 Гц, 3H), 1.73 (d, *J*=7.0 Гц, 3H).

№ Примера	МС $[M+H]^+$	Растворитель	МГц	^{1}H ЯМР спектры
295	469,1	ДМСО-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.33 (br s, 2H), 6.44 (t, *J*=5.5 Гц, 1H), 6.25 (q, *J*=7.0 Гц, 1H), 4.44-4.30 (m, 1H), 4.26-4.15 (m, 2H), 4.12-3.99 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.03-2.92 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.73 (d, *J*=7.1 Гц, 3H), 0.97 (t, *J*=7.1 Гц, 3H).
297	469,1	ДМСО-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.37 (br s, 2H), 6.24 (q, *J*=7.0 Гц, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.14-3.99 (m, 1H), 3.99-3.86 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.11-3.00 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.72 (d, *J*=7.1 Гц, 3H).
299	449,0	ДМСО-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.21 (q, *J*=7.0 Гц, 1H), 3.99-3.84 (m, 2H), 3.84-3.69 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.97-2.87 (m, 1H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.14-2.07 (m, 1H), 1.70 (d, *J*=7.1 Гц, 3H), 0.85 (d, *J*=5.9 Гц, 6H).
300	451,2	ДМСО-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.32 (br s, 2H), 6.21 (q, *J*=7.0 Гц, 1H), 4.56 (br s, 1H), 4.12-3.89 (m, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.46-3.36 (m, 2H), 3.28-3.04 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.71 (d, *J*=7.1 Гц, 3H).
301	465,0			-
302	465,0			-

№ Примера	МС $[M+H]^+$	Растворитель	МГц	^{1}H ЯМР спектры
303	479,1	ДМСО-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.32 (br s, 2H), 6.21 (q, *J*=7.0 Гц, 1H), 4.45-3.83 (m, 4H), 3.58 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.45-2.28 (m, 2H), 1.71 (d, *J*=7.0 Гц, 3H), 1.06 (s, 6H).
304	463,0	ДМСО-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.33 (br s, 2H), 6.21 (q, *J*=7.0 Гц, 1H), 4.54-4.46 (m, 2H), 4.35-4.27 (m, 2H), 4.01-3.80 (m, 3H), 3.62-3.53 (m, 4H), 3.14-3.06 (m, 1H), 3.03-2.93 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.70 (d, *J*=7.1 Гц, 3H).
305	446,1	ДМСО-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.32 (br s, 2H), 6.22 (q, *J*=6.9 Гц, 1H), 4.04-3.84 (m, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.17-3.08 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.71 (d, *J*=7.0 Гц, 3H).
306	449,1	ДМСО-d_6	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.32 (br s, 2H), 6.22 (q, *J*=7.0 Гц, 1H), 4.55-4.41 (m, 2H), 4.40-4.29 (m, 1H), 4.26-4.14 (m, 1H), 4.11-4.02 (m, 1H), 3.65 (d, *J*=3.3 Гц, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.78-1.75 (m, 3H), 1.72 (d, *J*=6.2 Гц, 3H).

№ Примера	МС $[M+H]^+$	Раствори-тель	МГц	^{1}H ЯМР спектры
308	455,3	ДМСО-d_6	300	δ 7.95 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.17-7.13 (m, 1H), 6.58 (s, 2H), 6.11 (q, *J*=7.1 Гц, 1H), 4.41 (t, *J*=5.4 Гц, 1H), 4.13-3.99 (m, 1H), 3.97-3.86 (m, 2H), 3.84-3.67 (m, 2H), 3.13-3.00 (m, 2H), 2.41 (t, *J*=6.0 Гц, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.69 (d, *J*=7.1 Гц, 3H), 1.30 (t, *J*=6.9 Гц, 3H).
309	469,2	ДМСО-d_6	300	δ 7.95 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.16-7.13 (m, 1H), 6.58 (s, 2H), 6.11 (q, *J*=7.0 Гц, 1H), 4.36 (d, *J*=4.5 Гц, 1H), 4.15-4.00 (m, 1H), 3.99-3.87 (m, 2H), 3.84-3.67 (m, 2H), 3.63-3.50 (m, 1H), 3.18-2.99 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.28 (d, *J*=5.9 Гц, 2H), 1.69 (d, *J*=7.1 Гц, 3H), 1.29 (t, *J*=6.9 Гц, 3H), 1.00 (d, *J*=6.2 Гц, 3H).

Пример 313. 5-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-метоксифенил}-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамид



Стадия 1: 5-Бром-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамид

5-Бромпиридин-2-карбоновую кислоту (20 г, 100 ммоль, номер по каталогу Frontier Scientific B1704) перемешали в метиленхлориде (30 мл) и охладили до 0 °C. Медленно добавили 2,0

М оксалилхлорид в метиленхлориде (100 мл), затем *N,N*-диметилформамид (0,8 мл). Смесь перемешивали в течение 30 минут при 0 °С, а затем при комнатной температуре в течение ночи. Смесь выпарили, повторно растворили в метиленхлориде (130 мл) и медленно добавили к смеси диметиламина гидрохлорида (9,8 мл, 120 ммоль) и триэтиламина (56,1 мл, 400 ммоль) в метиленхлориде (130 мл), охлажденной до 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Эту смесь разбавили метиленхлоридом (200 мл) и промыли насыщенным раствором бикарбоната натрия, насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и выпарили. Продукт очистили колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, используя градиент этилацетата в гексанах (0-60%), с получением 5-бром-*N,N*-диметилпиридин-2-карбоксамида, (22,0 г, 100%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_8H_{10}BrN_2O$ $(M+H)^+$: m/z=229,0, 231,0; найдено: 228,9, 230,9.

Стадия 2: {6-[(диметиламино)карбонил]пиридин-3-ил}бороновая кислота

Смесь 5-бром-*N,N*-диметилпиридин-2-карбоксамида (23 г, 98 ммоль), 4,4,5,5,4',4',5',5'-октаметил-[2,2']bi[[1,3,2]диоксабороланила] (27 г, 110 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II), комплекса с дихлорметаном (Aldrich, номер по каталогу 379670) (1:1) (4,8 г, 5,9 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцена (Aldrich, номер по каталогу 177261) (3,3 г, 5,9 ммоль) и ацетата калия (30 г, 300 ммоль) в 1,4-диоксане (600 мл) дегазировали азотом и нагревали при 120°С в течение 16 часов. Смесь охладили до комнатной температуры и разбавили этилацетатом (600 мл) и водой (600 мл). Водный слой концентрировали in vacuo с получением твердого остатка. Твердое вещество растворили в ацетонитриле и отфильтровали для удаления остаточных нерастворимых солей. Ацетонитрил удалили in vacuo с получением {6-[(диметиламино)карбонил]пиридин-3-ил}бороновой кислоты (12 г, 60%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_8H_{12}BN_2O_3$ $(M+H)^+$: m/z=195,1; найдено: 195,1.

Стадия 3. 4-Ацетил-2-бром-6-хлор-3-метоксибензонитрил

1-(3-Бром-5-хлор-4-фтор-2-гидроксифенил)этанон (2,0 г, 7,5 ммоль, Пример 43, стадия 1) смешали с цианидом калия (0,58 г, 9,0 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (16 мл) и нагревали до 85°C на масляной бане. После нагревания в течение 18 часов, реакционную смесь оставили остывать до комнатной температуры и добавили йодметан (0,90 мл, 11 ммоль) и карбонат калия (2,1 г, 15 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 65°C и контролировали по ЖХ/МС. После нагревания в течение 3 часов, реакция завершилась, и реакционную смесь оставили остывать до комнатной температуры, затем растворили в этилацетате и промыли водой, насыщенным солевым раствором и высушили над сульфатом магния. Полученный раствор концентрировали с получением неочищенного продукта в виде темного маслянистого вещества. Продукт очистили колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом гексана:этилацетата, с получением 4-ацетил-2-бром-6-хлор-3-метоксибензонитрила (1,65 г, 75%) в виде твердого остатка. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{10}H_8BrClNO_2$ $(M+H)^+$: m/z=287,9, 289,9; найдено: 288,1, 290,0.

Стадия 4: 5-(3-Ацетил-5-хлор-6-циано-2-метоксифенил)-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамид

Карбонат натрия (3,0 г, 20 ммоль) в воде (20 мл) добавили к смеси 4-ацетил-2-бром-6-хлор-3-метоксибензонитрила (2,5 г, 8,7 ммоль) и {6-[(диметиламино)карбонил]пиридин-3-ил}бороновой кислоты (1,9 г, 10, ммоль, Пример 310, стадия 2) в ацетонитриле (100 мл). Реакционную смесь дегазировали с помощью N_2 и добавили [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II), комплекс с дихлорметаном (1:1) (400 мг, 0,4 ммоль), и снова дегазировали реакционную смесь с помощью N_2. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 4 часов, и реакция завершилась, по данным ЖХ/МС. Реакционную смесь оставили остывать до комнатной температуры и разделили между водой и EtOAc. Объединенный органический слой промыли насыщенным солевым раствором, высушили над $MgSO_4$, отфильтровали, концентрировали с получением неочищенного продукта. Продукт очистили колоночной флэш-хроматографией на

силикагеле, элюируя градиентом гексана:этилацетата, с получением 5-(3-ацетил-5-хлор-6-циано-2-метоксифенил)-*N,N*-диметилпиридин-2-карбоксамида в виде желтого маслянистого вещества (2,2 г, 71%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{18}H_{17}ClN_3O_3$ $(M+H)^+$: m/z=358,1; найдено: 358,1.

Стадия 5: 5-[3-Хлор-2-циано-5-(1-гидроксиэтил)-6-метоксифенил]-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамид

Тетрагидроборат натрия (320 мг, 8,4 ммоль) добавили к смеси 5-(3-ацетил-5-хлор-6-циано-2-метоксифенил)-*N,N*-диметилпиридин-2-карбоксамида (2 г, 6 ммоль) в метаноле (100 мл), охлажденной до 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, погасили водой и разделили между водой и EtOAc. Объединенный органический слой промыли насыщенным солевым раствором, высушили над $MgSO_4$, отфильтровали и концентрировали с получением неочищенного 5-[3-хлор-2-циано-5-(1-гидроксиэтил)-6-метоксифенил]-*N,N*-диметилпиридин-2-карбоксамида в виде прозрачного маслянистого вещества (2,0 г, 100%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{18}H_{19}ClN_3O_3$ $(M+H)^+$: m/z=360,1; найдено: 360,1.

Стадия 6: 5-[3-Хлор-5-(1-хлорэтил)-2-циано-6-метоксифенил]-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамид

Тионилхлорид (800 мкл, 10 ммоль) по каплям добавили к раствору 5-[3-хлор-2-циано-5-(1-гидроксиэтил)-6-метоксифенил]-*N,N*-диметилпиридин-2-карбоксамида (2 г, 6 ммоль), метиленхлорида (100 мл) и *N,N*-диметилформамида (100 мкл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 часов, и реакция завершилась, по данным ЖХ/МС. Реакционную смесь разделили между EtOAc и водой. Объединенный органический слой промыли насыщенным раствором $NaHCO_3$, насыщенным солевым раствором, высушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали с получением неочищенного 5-[3-хлор-5-(1-хлорэтил)-2-циано-6-метоксифенил]-*N,N*-диметилпиридин-2-карбоксамида в виде маслянистого вещества (1,8 г, 80%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{18}H_{18}Cl_2N_3O_2$ $(M+H)^+$: m/z=378,1; найдено: 378,1.

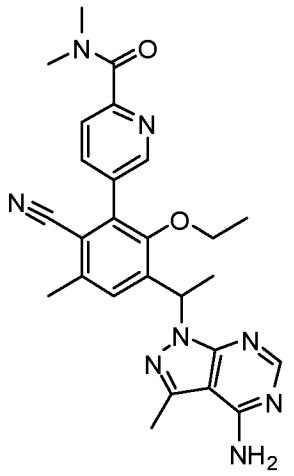
Стадия 7: 5-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-

d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-метоксифенил}-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамид

Карбонат цезия (3000 мг, 10 ммоль) добавили к смеси 3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (1100 мг, 7,1 ммоль) и 5-[3-хлор-5-(1-хлорэтил)-2-циано-6-метоксифенил]-*N,N*-диметилпиридин-2-карбоксамида (1,8 г, 4,8 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 часов и оставили остывать до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавили EtOAc, промыли водой, насыщенным солевым раствором, высушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Его очистили колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, элюруя градиентом (гексаны/10% EtOH в EtOAc, 0-100%), с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого маслянистого вещества (2,0 г, 80%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{24}H_{24}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z=491,1; найдено: 491,2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8.74 (d, *J*=1.4 Гц, 1H), 8.15 (d, *J*=2.2 Гц, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.77 (d, *J*=8.1 Гц, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.43 (q, *J*=7.0 Гц, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.89 (d, *J*=7.1 Гц, 3H).

Энантиомеры разделили хиральной колоночной ВЭЖХ, используя: колонку Phenomenex Lux-Cellulose 1, 21,1×250 мм, размер частиц 5 микрон, 15% этанола в гексанах при 18 мл/мин., ~ 5 мг/ввод, с получением следующего: время удерживания первого пика: 2,09 мин., 5-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-метоксифенил}-*N,N*-диметилпиридин-2-карбоксамид; время удерживания второго пика: 3,92 мин., 5-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-метоксифенил}-*N,N*-диметилпиридин-2-карбоксамид.

Пример 314. 5-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-циано-2-этокси-5-метилфенил}-*N,N*-диметилпиридин-2-карбоксамид



Стадия 1: 4-Ацетил-5-гидрокси-2-метилбензонитрил

1-(4-Бром-2-гидрокси-5-метилфенил)этанон (8,5 г, 37 ммоль, номер по каталогу Alfa Aesar H29125) смешали с цианидом цинка (8,7 г, 74 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (75 мл), дегазировали азотом и добавили трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (номер по каталогу Aldrich 328774) (1,0 г, 1,1 ммоль) и (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-диил)бис(дифенилфосфин) (номер по каталогу Aldrich 526460) (1,5 г, 2,6 ммоль). Реакционную смесь снова дегазировали азотом и нагревали до 120 °C, и контролировали по ЖХ/МС. После нагревания в течение 18 часов, реакция завершилась, реакционную смесь оставили остывать до комнатной температуры, растворили в этилацетате и промыли водой (2X), насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом магния и концентрировали с получением неочищенного продукта в виде темно-янтарного маслянистого вещества. Продукт очистили колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом гексана:этилацетата, с получением 4-ацетил-5-гидрокси-2-метилбензонитрила в виде твердого вещества (6,3 г, 98%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{10}H_{10}NO_2$ $(M+H)^+$: m/z=176,1; найдено: 176,2.

Стадия 2: 4-Ацетил-3-гидрокси-2-йод-6-метилбензонитрил

4-Ацетил-5-гидрокси-2-метилбензонитрил (6,7 г, 38 ммоль) растворили в уксусной кислоте (80 мл) и добавили *N*-йодсукцинимид (10, г, 46 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C на масляной бане и контролировали по ЖХ/МС. После нагревания в течение 4 часов, реакция завершилась. Смесь оставили остывать и

концентрировали in vacuo с получением темного маслянистого вещества. Маслянистое вещество растворили в этилацетате и промыли водой, бикарбонатом натрия (3X, до слегка щелочной реакции), насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом магния и концентрировали с получением неочищенного продукта в виде темного маслянистого вещества. Продукт очистили колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом гексана:этилацетата, с получением 4-ацетил-3-гидрокси-2-йод-6-метилбензонитрила в виде бледно-желтого твердого вещества (7,2 г, 62%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{10}H_9INO_2$ $(M+H)^+$: m/z=301,9; найдено: 301,9.

Стадия 3: 4-Ацетил-2-йод-3-этокси-6-метилбензонитрил

4-Ацетил-3-гидрокси-2-йод-6-метилбензонитрил (5,0 г, 17 ммоль) растворили в *N,N*-диметилформамиде (50,0 мл) и добавили карбонат калия (4,6 г, 33 ммоль) и этилйодид (2,1 мл, 33 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 60°C и контролировали по ЖХ/МС. После нагревания в течение 2 часов, реакция завершилась. Смесь оставили остывать, разбавили этилацетатом (300 мл) и отфильтровали для удаления оставшихся твердых веществ. Органический слой промыли водой (3X), насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом магния и концентрировали с получением неочищенного продукта в виде темного твердого вещества. Продукт очистили колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом гексана:этилацетата, с получением 4-ацетил-3-этокси-2-йод-6-метилбензонитрила в виде бледно-желтого кристаллического вещества (5,0 г, 96%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{12}H_{13}INO_2$ $(M+H)^+$: m/z=329,9; найдено: 330,0.

Стадия 4: 5-(3-Ацетил-6-циано-2-этокси-5-метилфенил)-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамид

Карбонат натрия (3 г, 30 ммоль) в воде (20 мл) добавили к смеси 4-ацетил-3-этокси-2-йод-6-метилбензонитрила (3 г, 9 ммоль) и {6-[(диметиламино)карбонил]пиридин-3-ил}бороновой кислоты (1700 мг, 8,8 ммоль, Пример 313, стадия 2) в ацетонитриле (100 мл). Смесь дегазировали азотом и добавили [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II), комплекс с

дихлорметаном (1:1) (400 мг, 0,4 ммоль). Реакционную смесь снова дегазировали азотом и нагревали до 100°C в течение 4 часов. Реакционную смесь оставили остывать до комнатной температуры, разбавили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой промыли насыщенным солевым раствором, высушили над $MgSO_4$, отфильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Продукт очистили колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом (гексан/EtOAc, 0-100%), с получением продукта 5-(3-ацетил-6-циано-2-этокси-5-метилфенил)-*N,N*-диметилпиридин-2-карбоксамида в виде желтого твердого вещества (2,3 г, 75%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{20}H_{22}N_3O_3$ $(M+H)^+$: m/z=352,1; найдено: 352,2.

Стадия 5: 5-[2-Циано-6-этокси-5-(1-гидроксиэтил)-3-метилфенил]-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамид

Тетрагидроборат натрия (370 мг, 9,8 ммоль) добавили к смеси 5-(3-ацетил-6-циано-2-этокси-5-метилфенил)-*N,N*-диметилпиридин-2-карбоксамида (2,3 г, 6,5 ммоль) в метаноле (100 мл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Реакционную смесь разделили между водой и EtOAc. Объединенный органический слой промыли насыщенным солевым раствором, высушили над $MgSO_4$, отфильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта 5-[2-циано-6-этокси-5-(1-гидроксиэтил)-3-метилфенил]-*N,N*-диметилпиридин-2-карбоксамида в виде прозрачного маслянистого вещества (2,3 г, 99%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{20}H_{24}N_3O_3$ $(M+H)^+$: m/z=354,1; найдено: 354,2.

Стадия 6: 5-[3-(1-Хлорэтил)-6-циано-2-этокси-5-метилфенил]-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамид

Тионилхлорид (900 мкл, 10 ммоль) по каплям добавили к раствору 5-[2-циано-6-этокси-5-(1-гидроксиэтил)-3-метилфенил]-*N,N*-диметилпиридин-2-карбоксамида (2,3 г, 6,5 ммоль) в метиленхлориде (100 мл) и *N,N*-диметилформамиде (100 мкл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемемешивали в течение 3 часов, разбавили метиленхлоридом (100 мл) и промыли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Объединенный органический слой промыли насыщенным солевым раствором, высушили над $MgSO_4$,

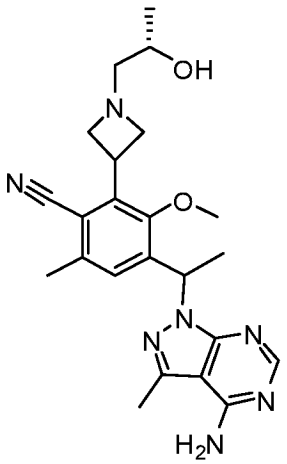
отфильтровали и концентрировали с получением неочищенного 5-[3-(1-хлорэтил)-6-циано-2-этокси-5-метилфенил]-*N,N*-диметилпиридин-2-карбоксамида (2,2 г, 91%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{20}H_{23}ClN_3O_2$ $(M+H)^+$: m/z=372,1; найдено: 372,2.

Стадия 7: 5-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-циано-2-этокси-5-метилфенил}-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамид

Карбонат цезия (4000 мг, 10 ммоль) добавили к смеси 3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (1300 мг, 8,5 ммоль) и 5-[3-(1-хлорэтил)-6-циано-2-этокси-5-метилфенил]-*N,N*-диметилпиридин-2-карбоксамида (2,1 г, 5,6 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 часов и контролировали по ЖХ/МС. Реакционную смесь разбавили EtOAc, промыли водой, насыщенным солевым раствором, высушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Продукт очистили колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом (гексан/10% EtOH в EtOAc, градиент 0-100%), с получением указанного в заголовке соединения (2,1 г, 77%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{26}H_{29}N_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z=485,2; найдено: 485,2. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.70-8.63 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.06 (dd, *J*=8.0, 2.2 Гц, 1H), 7.69 (d, *J*=8.1 Гц, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.34 (q, *J*=7.0 Гц, 1H), 3.59-3.47 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.79 (d, *J*=7.1 Гц, 3H), 0.90 (t, *J*=7.0 Гц, 3H). Энантиомеры разделили хиральной колоночной ВЭЖХ, используя: колонку AD 20 X 25 см, элюируя смесью гексана: 30% этанола при 13 мл/мин., ~ 5 мг/ввод, с получением: время удерживания первого пика: 1,63 минуты, 5-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-циано-2-этокси-5-метилфенил}-*N,N*-диметилпиридин-2-карбоксамид; время удерживания второго пика: 4,13 минуты, 5-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-циано-2-этокси-5-метилфенил}-*N,N*-диметилпиридин-2-карбоксамид.

Пример 315. 4-[-1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-2-{1-[(2S)-2-гидроксипропил]азетидин-3-

ил}-3-метокси-6-метилбензонитрил



Стадия 1: 4-Ацетил-5-гидрокси-2-метилбензонитрил

1-(4-Бром-2-гидрокси-5-метилфенил)этанон (8,5 г, 37 ммоль, номер по каталогу Alfa Aesar H29125) смешали с цианидом цинка (8,7 г, 74 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (75 мл), дегазировали азотом и добавили трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (1,0 г, 1,1 ммоль) и (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-диил)бис(дифенилфосфин) (1,5 г, 2,6 ммоль). Реакционную смесь снова дегазировали азотом и нагревали до 120 °C, и контролировали по ЖХ/МС. После нагревания в течение 18 часов, реакция завершилась, реакционную смесь оставили остывать до комнатной температуры, растворили в этилацетате и промыли водой (2X), насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом магния и концентрировали с получением неочищенного продукта в виде темно-янтарного маслянистого вещества. Продукт очистили колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом гексана:этилацетата, с получением 4-ацетил-5-гидрокси-2-метилбензонитрила в виде твердого вещества (6,3 г, 98%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{10}H_{10}NO_2$ $(M+H)^+$: m/z=176,1; найдено: 176,2.

Стадия 2: 4-Ацетил-3-гидрокси-2-йод-6-метилбензонитрил

4-Ацетил-5-гидрокси-2-метилбензонитрил (6,7 г, 38 ммоль) растворили в уксусной кислоте (80 мл) и добавили *N*-йодсукцинимид (10, г, 46 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C на масляной бане и контролировали по ЖХ/МС. После нагревания в течение 4 часов, реакция завершилась. Смесь оставили остывать и концентрировали in vacuo с получением темного маслянистого

вещества. Это маслянистое вещество растворили в этилацетате и промыли водой, бикарбонатом натрия (3x, до слабощелочной реакции), насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом магния и концентрировали с получением неочищенного продукта в виде темного маслянистого вещества. Продукт очистили колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом гексана:этилацетата, с получением 4-ацетил-3-гидрокси-2-йод-6-метилбензонитрила в виде бледно-желтого твердого вещества (7,2 г, 62%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{10}H_9INO_2$ $(M+H)^+$: m/z=301,9; найдено: 301,9.

Стадия 3: 4-Ацетил-2-йод-3-метокси-6-метилбензонитрил

4-Ацетил-3-гидрокси-2-йод-6-метилбензонитрил (5,0 г, 17 ммоль) растворили в *N,N*-диметилформамиде (50 мл) и добавили карбонат калия (4,6 г, 33 ммоль) и метилйодид (2,1 мл, 33 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 60°C и контролировали по ЖХ/МС. После нагревания в течение 2 часов, реакция завершилась. Смесь оставили остывать, разбавили этилацетатом (300 мл) и отфильтровали для удаления оставшихся твердых веществ. Органический слой промыли водой (3X), насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом магния и концентрировали с получением неочищенного продукта в виде темного твердого вещества. Продукт очистили колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом гексана:этилацетата, с получением 4-ацетил-3-метокси-2-йод-6-метилбензонитрила в виде бледно-желтого кристаллического вещества (5,0 г, 96%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{11}H_{11}INO_2$ $(M+H)^+$: m/z=315,9; найдено: 316,0.

Стадия 4: трет-Бутил 3-(3-ацетил-6-циано-2-метокси-5-метилфенил)азетидин-1-карбоксилат

Цинк (1,70 г, 26,0 ммоль) и целит (высушенный в печи, 500 мг) совместно измельчили в колбе до однородности твердых веществ, колбу нагревали термофеном под высоким вакуумом в течение 5 минут, а затем заполнили азотом. Твердые вещества суспендировали в *N,N*-диметилацетамиде (4,2 мл) и добавили 1,2-дибромэтан (0,13 мл, 1,5 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 30 минут, а затем охладили до комнатной

температуры. По каплям добавили триметилхлорсилан (0,16 мл, 1,3 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 2 часов при комнатной температуре. Затем медленно добавили раствор *трет*-бутил 3-йодазетидин-1-карбоксилата (2,70 г, 9,52 ммоль) в *N,N*-диметилацетамиде (4,35 мл), и полученную смесь нагревали при 50°C в течение 2 часов. Цинк-йодный реагент оставили остывать до комнатной температуры, набрали в шприц и напрямую отфильтровали через ПТФЭ фильтр (оснащенный иглой) в суспензию трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (0,111 г, 0,121 ммоль) и три-(2-фурил)фосфина (0,056 г, 0,24 ммоль), и 4-ацетил-2-йод-3-метокси-6-метилбензонитрила (2,0 г, 6,3 ммоль) в *N,N*-диметилацетамиде (19,6 мл), предварительно дегазированную продуванием N_2. Реакционную смесь снова дегазировали азотом и нагревали до 70 °C. После нагревания в течение 30 минут, реакция завершилась, по данным ЖХ/МС. Смесь оставили остывать, растворили в этилацетате и промыли водой, насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом магния и концентрировали с получением неочищенного продукта в виде маслянистого вещества. Продукт очистили колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом гексана:этилацетата, с получением *трет*-бутил 3-(3-ацетил-6-циано-2-метокси-5-метилфенил)азетидин-1-карбоксилата в виде прозрачного маслянистого вещества (1,8 г, 82%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{15}H_{17}N_2O_4$ $(M+H)^+$: m/z=289,1; найдено: 289,1.

Стадия 5: трет-Бутил 3-[2-циано-5-(1-гидроксиэтил)-6-метокси-3-метилфенил]азетидин-1-карбоксилат

трет-Бутил 3-(3-ацетил-6-циано-2-метокси-5-метилфенил)азетидин-1-карбоксилат (2,2 г, 6,4 ммоль) растворили в метаноле (20 мл) и охладили на ледяной бане. Частями добавили тетрагидроборат натрия (0,26 г, 7,0 ммоль) и контролировали реакцию по ЖХ/МС. После перемешивания в течение 1 часа, реакция завершилась. Смесь разбавили этилацетатом и водой. Объединенный органический слой промыли водой, насыщенным раствором бикарбоната натрия, насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом магния и концентрировали с получением неочищенного

трет-бутил 3-[2-циано-5-(1-гидроксиэтил)-6-метокси-3-метилфенил]азетидин-1-карбоксилата в виде желтого пенистого вещества (2,1 г, 99%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{15}H_{19}N_2O_4$ $(M+H)^+$: m/z=291,1; найдено: 291,1.

Стадия 6: трет-Бутил 3-[3-(1-хлорэтил)-6-циано-2-метокси-5-метилфенил]азетидин-1-карбоксилат

трет-Бутил 3-[2-циано-5-(1-гидроксиэтил)-6-метокси-3-метилфенил]азетидин-1-карбоксилат (2,1 г, 6,4 ммоль) растворили в метиленхлориде (50,0 мл) и *N,N*-диметилформамиде (0,59 мл), охладили на ледяной бане и медленно добавили тионилхлорид (0,56 мл, 7,7 ммоль). После перемешивания в течение 2 часов реакция завершилась, по данным ЖХ/МС, и смесь разделили между этилацетатом и водой. Объединенный органический слой промыли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом магния и концентрировали с получением неочищенного *трет*-бутил 3-[3-(1-хлорэтил)-6-циано-2-метокси-5-метилфенил]азетидин-1-карбоксилата в виде маслянистого вещества (2,2 г, 100%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{15}H_{18}ClN_2O_3$ $(M+H)^+$: m/z=309,1; найдено: 309,1.

Стадия 7: трет-Бутил 3-{3-[-1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-циано-2-метокси-5-метилфенил}азетидин-1-карбоксилат

трет-Бутил 3-[3-(1-хлорэтил)-6-циано-2-метокси-5-метилфенил]азетидин-1-карбоксилат (2,3 г, 6,3 ммоль) растворили в *N,N*-диметилформамиде (68 мл) с карбонатом цезия (4,1 г, 13 ммоль) и 3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амином (1,4 г, 9,4 ммоль) и нагревали на масляной бане до 80 °C. Реакционную смесь перемешивали в течение 18 часов и оставили остывать до комнатной температуры. Реакционную смесь растворили в этилацетате, отфильтровали, промыли водой, насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом магния и концентрировали с получением неочищенного продукта. Продукт очистили колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом (гексан:10% этанол в этилацетате), с получением *трет*-бутил 3-{3-[-1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-циано-2-метокси-5-метилфенил}азетидин-1-карбоксилата в виде

полутвердого вещества (1,5 г, 50%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{25}H_{32}N_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z=478,2; найдено: 478,2. Энантиомеры разделили хиральной колоночной ВЭЖХ, используя: колонку Phenomenex LUX Cellulose, 21,1×250 мм, 5 микрон, 15% этанола в гексане, 18 мл/мин., ~ 5 мг/ввод, с получением: время удерживания первого пика: 2,1 минуты, *трет*-бутил 3-{3-[-1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-циано-2-метокси-5-метилфенил}азетидин-1-карбоксилат; время удерживания второго пика: 3,9 минуты, *трет*-бутил 3-{3-[-1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-циано-2-метокси-5-метилфенил}азетидин-1-карбоксилат.

Стадия 8: 4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-2-азетидин-3-ил-3-метокси-6-метилбензонитрила бис(трифторацетат)

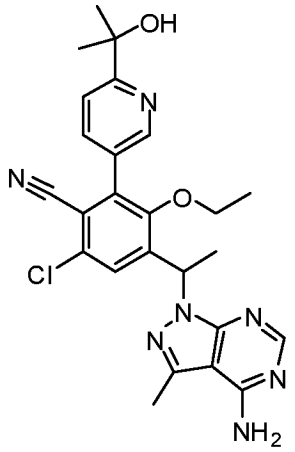
трет-Бутил 3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-циано-2-метокси-5-метилфенил}азетидин-1-карбоксилат (0,35 г, 0,73 ммоль) (стадия 7, пик 1) растворили в метиленхлориде (3,0 мл) и трифторуксусной кислоте (1,0 мл) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 1 часа, реакция завершилась, по данным ЖХ/МС. Реакционную смесь концентрировали in vacuo с получением 4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-2-азетидин-3-ил-3-метокси-6-метилбензонитрила бис(трифторацетата) в виде вязкого маслянистого вещества янтарного цвета (0,50 г, 100%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{20}H_{24}N_7O$ $(M+H)^+$: m/z=378,2; найдено: 378,2.

Стадия 9: 4-[-1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-2-{1-[(2S)-2-гидроксипропил]азетидин-3-ил}-3-метокси-6-метилбензонитрил

4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-2-азетидин-3-ил-3-метокси-6-метилбензонитрила бис(трифторацетат) (0,074 г, 0,10 ммоль) растворили в этаноле (3,0 мл) и добавили DIPEA (0,071 мл, 0,41 ммоль) и (*S*)-(-)-метилоксиран (0,0071 г, 0,12 ммоль). Реакционную смесь нагревали в закрытой пробирке до 90°C и контролировали по ЖХ/МС. После нагревания в течение 6 часов, реакционную смесь очистили без

выделения продукта с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке C-18, элюируя градиентом воды:ацетонитрила, буферированным при pH 10, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого аморфного вещества (0,018 г, 40%). Продукт выделили в виде одного энантиомера. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{23}H_{30}N_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z=436,2; найдено: 436,3. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.09 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.22 (q, *J*=7.1 Гц, 1H), 4.34 (d, *J*=4.5 Гц, 1H), 4.09-3.83 (m, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.58-3.51 (m, 1H), 3.12-2.95 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.27 (d, *J*=5.9 Гц, 2H), 1.71 (d, *J*=7.1 Гц, 3H), 1.00 (d, *J*=6.2 Гц, 3H).

Пример 316. 4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-[6-(1-гидрокси-1-метилэтил)пиридин-3-ил]бензонитрил



Стадия 1. 5-Бром-N-метокси-N-метилпиридин-2-карбоксамид

N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорид (500 мг, 5 ммоль) добавили к смеси *N,N,N',N'*-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-ил)уронияя гексафторфосфата (1400 мг, 3,7 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламина (1000 мкл, 7 ммоль) и 5-бромпиридин-2-карбоновой кислоты (500 мг, 2 ммоль, номер по каталогу Frontier Scientific B1704) в *N,N*-диметилформамиде (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, и, по данным ЖХ/МС, реакция завершилась. Реакционную смесь разделили между водой и EtOAc. Объединенный органический слой промыли насыщенным солевым раствором, высушили над $MgSO_4$, отфильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Продукт очистили колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом гексана: EtOAc (0-30%), с

получением 5-бром-*N*-метокси-*N*-метилпиридин-2-карбоксамида в виде прозрачного маслянистого вещества (0,50 г, 60%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_8H_{10}BrN_2O_2$ $(M+H)^+$: m/z=244,9, 246,9; найдено: 244,9, 246,9.

Стадия 2. 1-(5-Бромпиридин-2-ил)этанон

3,0 М метилмагния хлорид в ТГФ (0,5 мл) по каплям добавили к смеси 5-бром-*N*-метокси-*N*-метилпиридин-2-карбоксамида (200 мг, 0,8 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) при 0 °С. После перемешивания в течение 1 часа при комнатной температуре, реакцию погасили 1 н. раствором NH_4Cl и экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой промыли насыщенным солевым раствором и высушили над $MgSO_4$, концентрировали с получением неочищенного продукта 1-(5-бромпиридин-2-ил)этанона (0,15 г, 90%). Расчетное значение по ЖХМС для C_7H_7BrNO $(M+H)^+$: m/z=199,9, 201,9; найдено: 199,9, 201,9.

Стадия 3. 2-(5-Бромпиридин-2-ил)пропан-2-ол

3,0 М метилмагния хлорид в ТГФ (0,3 мл) по каплям добавили к смеси 1-(5-бромпиридин-2-ил)этанона (100 мг, 0,5 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) при 0 °С. После перемешивания в течение 1 часа при комнатной температуре, реакцию погасили 1 н. NH_4Cl и экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой промыли насыщенным солевым раствором и высушили над $MgSO_4$, концентрировали с получением неочищенного 2-(5-бромпиридин-2-ил)пропан-2-ола (0,1 г, 100%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_8H_{11}BrNO$ $(M+H)^+$: m/z=215,9, 217,9; найдено: 215,8, 217,8.

Стадия 4. [6-(1-Гидрокси-1-метилэтил)пиридин-3-ил]бороновая кислота

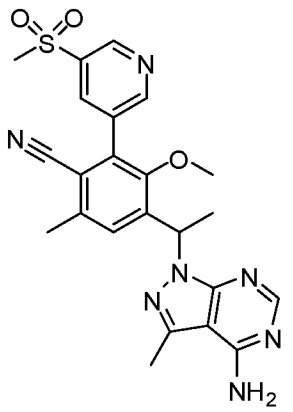
Смесь 2-(5-бромпиридин-2-ил)пропан-2-ола (70 мг, 0,3 ммоль), 4,4,5,5,4',4',5',5'-октаметил-[2,2']би[[1,3,2]диоксабороланила] (90, мг, 0,36 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II), комплекса с дихлорметаном (1:1) (10 мг, 0,01 ммоль) и ацетата калия (100 мг, 1 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) нагревали при 120°С в течение ночи. Реакция завершилась, по данным ЖХ/МС, смесь концентрировали in vacuo с получением неочищенной [6-(1-

гидрокси-1-метилэтил)пиридин-3-ил]бороновой кислоты. Расчетное значение по ЖХМС для $C_8H_{13}BNO_3$ $(M+H)^+$: m/z=182,1; найдено: 182,1.

Стадия 5. 4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-[6-(1-гидрокси-1-метилэтил)пиридин-3-ил]бензонитрила бис(2,2,2-трифторацетат)

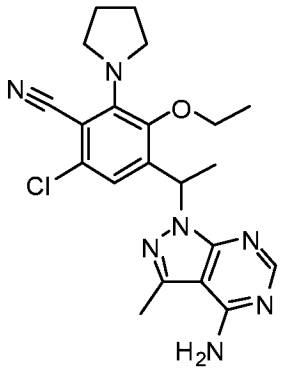
Карбонат натрия (10 мг, 0,09 ммоль) в воде (0,5 мл) добавили к смеси 4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-2-бром-6-хлор-3-этоксибензонитрила (20 мг, 0,04 ммоль, рацемическое промежуточное соединение из Примера 43, стадия 5) и [6-(1-гидрокси-1-метилэтил)пиридин-3-ил]бороновой кислоты (12 мг, 0,069 ммоль, Пример 306, стадия 4) в ацетонитриле (1 мл). Реакционную смесь дегазировали с помощью N_2 и добавили [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II), комплекс с дихлорметаном (1:1) (2 мг, 0,002 ммоль). Реакционную смесь снова дегазировали с помощью N_2 и нагревали до 100°C в течение 1 часа. Реакционную смесь оставили остывать до комнатной температуры и очистили без выделения продукта с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке C-18, элюируя градиентом воды:ацетонитрила, буферированным с помощью ТФК, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого аморфного вещества. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{25}H_{27}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z=492,1; найдено: 492,1. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.60 (d, *J*=2.0 Гц, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.96 (dd, *J*=8.2, 2.3 Гц, 1H), 7.80 (d, *J*=8.3 Гц, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.36 (q, *J*=7.0 Гц, 1H), 3.52-3.40 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.80 (d, *J*=7.0 Гц, 3H), 1.48 (d, *J*=2.3 Гц, 6H), 0.88 (t, *J*=7.0 Гц, 3H).

Пример 317. 4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-3-метокси-6-метил-2-[5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил]бензонитрил



Используя такие же способы, как для Примера 314, но используя метилйодид вместо этилйодида на стадии 3, получили 4-ацетил-2-йод-3-метокси-6-метилбензонитрил, а используя 3-(метилсульфонил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин вместо {6-[(диметиламино)карбонил]пиридин-3-ил}бороновой кислоты (рацемическое промежуточное соединение из стадии 4), получили указанное в заголовке соединение, 4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-3-метокси-6-метил-2-[5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил]бензонитрил. Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{23}H_{24}N_7O_3S$ $(M+H)^+$: m/z=478,1; найдено: 478,2. ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 9.24 (d, *J*=2.2 Гц, 1H), 9.03 (d, *J*=2.0 Гц, 1H), 8.59 (t, *J*=2.1 Гц, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.56 (q, *J*=7.1 Гц, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.98 (d, *J*=7.1 Гц, 3H).

Пример 318. 4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-пирролидин-1-илбензонитрил



Стадия 1. 4-Ацетил-6-хлор-3-этокси-2-йодбензонитрил

4-Ацетил-6-хлор-3-этокси-2-йодбензонитрил получили по таким

же способам, как описаны в Примере 43, стадия 1 и стадия 2, но используя *N*-йодсукцинимид. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{11}H_{10}ClINO_2$ $(M+H)^+$: m/z=349,9; найдено: 350,0

Стадия 2. 4-Ацетил-6-хлор-3-этокси-2-пирролидин-1-илбензонитрил

4-Ацетил-6-хлор-3-этокси-2-йодбензонитрил (0,20 г, 0,57 ммоль) смешали с пирролидином (0,052 мл, 0,63 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2,0 мл) с карбонатом цезия (0,19 г, 0,57 ммоль) и нагревали до 120°C в закрытой пробирке. После нагревания в течение 18 часов, реакционную смесь оставили остывать, растворили в этилацетате, промыли водой, насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом магния и концентрировали с получением неочищенного продукта в виде темного маслянистого вещества. Продукт очистили колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом гексана:этилацетата, с получением 4-ацетил-6-хлор-3-этокси-2-пирролидин-1-илбензонитрила в виде маслянистого вещества (0,045 г, 27%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{15}H_{18}ClN_2O_2$ $(M+H)^+$: m/z=293,1; найдено 293,1.

Стадия 3. 6-Хлор-3-этокси-4-(1-гидроксиэтил)-2-пирролидин-1-илбензонитрил

4-Ацетил-6-хлор-3-этокси-2-пирролидин-1-илбензонитрил (0,045 г, 0,15 ммоль) растворили в метаноле (3 мл) и охладили на ледяной бане. Добавили тетрагидроборат натрия (0,0058 г, 0,15 ммоль) и контролировали реакцию по ЖХ/МС. После перемешивания в течение 1 часа, реакционную смесь растворили в этилацетате и промыли водой, бикарбонатом натрия, насыщенным солевым раствором и высушили над сульфатом магния с получением неочищенного 6-хлор-3-этокси-4-(1-гидроксиэтил)-2-пирролидин-1-илбензонитрила в виде прозрачного маслянистого вещества (0,045 г, 100%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{15}H_{20}ClN_2O_2$ $(M+H)^+$: m/z=295,1; найдено 295,1.

Стадия 4. 6-Хлор-4-(1-хлорэтил)-3-этокси-2-пирролидин-1-илбензонитрил

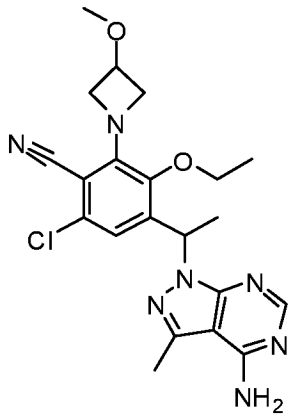
6-Хлор-3-этокси-4-(1-гидроксиэтил)-2-пирролидин-1-илбензонитрил (0,045 г, 0,15 ммоль) растворили в метиленхлориде

(3,0 мл) и *N,N*-диметилформамиде (0,002 мл, 0,03 ммоль) и охладили на ледяной бане. Добавили тионилхлорид (0,017 мл, 0,23 ммоль) и контролировали реакцию по ЖХ/МС. После перемешивания в течение 2 часов, реакция завершилась. Реакционную смесь затем растворили в этилацетате, промыли раствором бикарбоната натрия, насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом магния и концентрировали с получением неочищенного 6-хлор-4-(1-хлорэтил)-3-этокси-2-пирролидин-1-илбензонитрила в виде желтого маслянистого вещества (0,048 г, 100%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{15}H_{19}Cl_2N_2O$ $(M+H)^+$: m/z=313,1; найдено 313,1.

Стадия 5. 4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-пирролидин-1-илбензонитрил

6-Хлор-4-(1-хлорэтил)-3-этокси-2-пирролидин-1-илбензонитрил (0,048 г, 0,15 ммоль, рацемическая смесь) смешали с 3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амином (0,034 г, 0,23 ммоль) и карбонатом цезия (0,10 г, 0,31 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3,0 мл) и нагревали на масляной бане до 85 °C. После нагревания в течение 18 часов, реакция завершилась. Неочищенную реакционную смесь очистили без выделения продукта с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке C-18, элюируя градиентом воды:ацетонитрила, буферированным при pH 10, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого аморфного вещества (0,012 г, 18%). Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{21}H_{25}ClN_7O$ $(M+H)^+$: m/z=426,1; найдено 426,1. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.11 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.25 (q, *J*=7.1 Гц, 1H), 3.71 (dp, *J*=15.7, 8.1, 7.2 Гц, 4H), 3.49-3.35 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.00-1.76 (m, 4H), 1.70 (d, *J*=7.1 Гц, 3H), 1.34 (t, *J*=7.0 Гц, 3H).

Пример 319. 4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-(3-метоксиазетидин-1-ил)бензонитрил



Стадия 1. 4-Ацетил-6-хлор-3-этокси-2-(3-метоксиазетидин-1-ил)бензонитрил

К смеси 4-ацетил-6-хлор-3-этокси-2-йодбензонитрила (50 мг, 0,1 ммоль, Пример 318, стадия 1), 3-метоксиазетидина гидрохлорида (21 мг, 0,17 ммоль, номер по каталогу Chem-Impex 20140) и карбоната цезия (70, мг, 0,21 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) добавили (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-диил)бис(дифенилфосфин) (40 мг, 0,07 ммоль). Реакционную смесь дегазировали с помощью N_2. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 часов и контролировали по ЖХ/МС. Реакционную смесь оставили остывать до комнатной температуры, разбавили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промыли насыщенным солевым раствором, высушили над MgSO4, отфильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Продукт очистили колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом (гексаны:EtOAc, 0-70%), с получением 4-ацетил-6-хлор-3-этокси-2-(3-метоксиазетидин-1-ил)бензонитрила в виде прозрачного маслянистого вещества (0,030 г, 70%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{15}H_{18}ClN_2O_3$ $(M+H)^+$: m/z=309,1; найдено: 309,1.

Стадия 2. 6-Хлор-3-этокси-4-(1-гидроксиэтил)-2-(3-метоксиазетидин-1-ил)бензонитрил

4-Ацетил-6-хлор-3-этокси-2-(3-метоксиазетидин-1-ил)бензонитрил (30 мг, 0,1 ммоль) растворили в метаноле (5 мл), охладили до 0°C и добавили тетрагидроборат натрия (5,5 мг, 0,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при 0 °C. Реакционную смесь разделили между EtOAc и водой. Объединенный органический слой промыли водой и насыщенным раствором $NaHCO_3$,

насыщенным солевым раствором, высушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали с получением неочищенного 6-хлор-3-этокси-4-(1-гидроксиэтил)-2-(3-метоксиазетидин-1-ил)бензонитрила (0,030 г, 100%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{15}H_{20}ClN_2O_3$ $(M+H)^+$: m/z=311,1; найдено: 311,1.

Стадия 3. 6-Хлор-4-(1-хлорэтил)-3-этокси-2-(3-метоксиазетидин-1-ил)бензонитрил

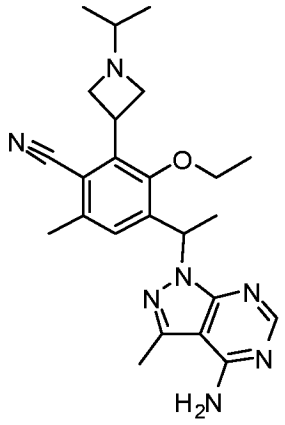
6-Хлор-3-этокси-4-(1-гидроксиэтил)-2-(3-метоксиазетидин-1-ил)бензонитрил (30 мг, 0,1 ммоль) (рацемическая смесь) растворили в метиленхлориде (5 мл) и *N,N*-диметилформамиде (100 мкл, 1 ммоль). По каплям добавили тионилхлорид (18 мкл, 0,24 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавили EtOAc, промыли водой и насыщенным раствором $NaHCO_3$, насыщенным солевым раствором, высушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали с получением неочищенного 6-хлор-4-(1-хлорэтил)-3-этокси-2-(3-метоксиазетидин-1-ил)бензонитрила (0,030 г, 100%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{15}H_{19}Cl_2N_2O_3$ $(M+H)^+$: m/z=329,1; найдено: 329,1.

Стадия 4. 4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-(3-метоксиазетидин-1-ил)бензонитрил

Карбонат цезия (50 мг, 0,2 ммоль) добавили к смеси 3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (16 мг, 0,10 ммоль) и 6-хлор-4-(1-хлорэтил)-3-этокси-2-(3-метоксиазетидин-1-ил)бензонитрила (30 мг, 0,09 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл, 40 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 80°C в течение ночи. Смесь разбавили EtOAc, промыли водой, насыщенным солевым раствором, высушили над Na_2SO_4, отфильтровали и концентрировали неочищенный продукт. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ на колонке C-18, элюируя градиентом воды:ацетонитрила, буферированным при pH 10, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого аморфного вещества (0,007 г, 20%). Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{21}H_{25}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z=442,1; найдено: 442,1. ^{1}H ЯМР

(400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.11 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.18 (d, J=7.1 Гц, 1H), 4.58-4.44 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 4.13-4.01 (m, 2H), 3.81-3.62 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.69 (d, J=7.1 Гц, 3H), 1.35 (t, J=7.0 Гц, 3H).

Пример 320. 4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-3-этокси-2-(1-изопропилазетидин-3-ил)-6-метилбензонитрил



Стадия 1: 4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-2-азетидин-3-ил-3-этокси-6-метилбензонитрила бис(трифторацетат)

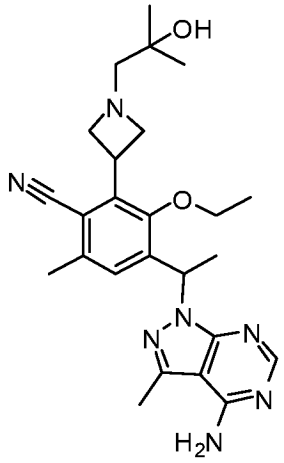
Используя способы, описанные в Примере 315, но используя этилйодид вместо метилйодида на стадии 3, получили промежуточное соединение 4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-2-азетидин-3-ил-3-этокси-6-метилбензонитрила бис(трифторацетат). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{21}H_{26}N_7O$ $(M+H)^+$: m/z=392,2; найдено: 392,2.

Стадия 2. 4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-3-этокси-2-(1-изопропилазетидин-3-ил)-6-метилбензонитрил

К смеси 4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-2-азетидин-3-ил-3-этокси-6-метилбензонитрила (70 мг, 0,2 ммоль) в метаноле (50 мл) добавили ацетон (0,1 мл, 2 ммоль) и цианоборгидрид натрия (17 мг, 0,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, и реакция завершилась, по данным ЖХ/МС. Реакцию погасили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой промыли насыщенным солевым раствором, высушили над $MgSO_4$, отфильтровали и

концентрировали с получением неочищенного продукта. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ на колонке С-18, элюируя градиентом воды:ацетонитрила, буферированным при pH 10, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого аморфного вещества (0,030 г, 40%). Продукт выделили в виде рацемической смеси. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{24}H_{32}N_7O$ $(M+H)^+$: m/z=434,2; найдено: 434,3. ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8.17 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.37 (q, *J*=7.1 Гц, 1H), 4.17-3.98 (m, 4H), 3.90-3.71 (m, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.46 (s, 4H), 1.84 (d, *J*=7.1 Гц, 3H), 1.42 (t, *J*=7.0 Гц, 3H), 1.03 (dd, *J*=6.2, 1.4 Гц, 6H).

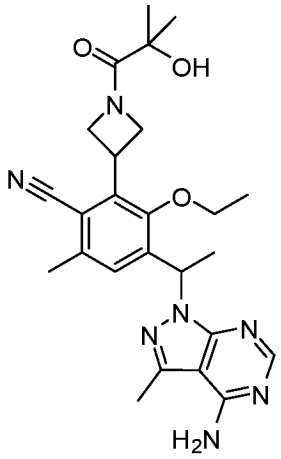
Пример 321. 4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-3-этокси-2-[1-(2-гидрокси-2-метилпропил)азетидин-3-ил]-6-метилбензонитрил



4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-2-азетидин-3-ил-3-этокси-6-метилбензонитрил (0,055 г, 0,14 ммоль, хиральное промежуточное соединение из Примера 320, стадия 1) смешали с тетрагидрофураном (22 мл), DIPEA (0,049 мл, 0,28 ммоль) и 2,2-диметил-оксираном (0,018 мл, 0,21 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагрели до 95°C и оставили перемешиваться в течение ночи. Реакционную смесь оставили остывать до комнатной температуры и очистили без выделения продукта с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке С-18, элюируя градиентом воды:ацетонитрила, буферированным при pH 10, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого аморфного вещества (0,035 г, 50%). Продукт выделили в виде одного энантиомера. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{25}H_{34}N_7O_2$

$(M+H)^+$: m/z=464,3; найдено: 464,3. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.09 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.21 (q, J=6.8 Гц, 1H), 4.00 (m, 4H), 3.81-3.54 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.27 (bs, 2H), 1.70 (d, J=7.1 Гц, 3H), 1.30 (t, J=6.9 Гц, 3H), 1.04 (s, 6H).

Пример 322. 4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-3-этокси-2-[1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)азетидин-3-ил]-6-метилбензонитрил



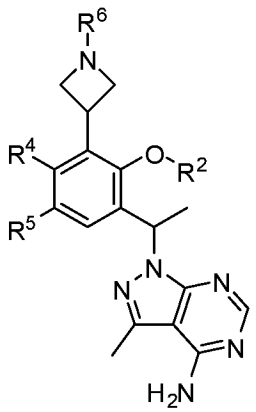
4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-2-азетидин-3-ил-3-этокси-6-метилбензонитрил (0,075 г, 0,10 ммоль, хиральное промежуточное соединение из Примера 320, стадия 1) растворили в *N*,*N*-диметилформамиде (3,0 мл) и добавили DIPEA (0,089 мл, 0,51 ммоль) и 2-гидрокси-2-метил-пропановую кислоту (0,013 г, 0,12 ммоль) и *N*,*N*,*N'*,*N'*-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат (0,058 г, 0,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов, и реакция завершилась, по данным ЖХ/МС. Продукт очистили без выделения, с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке C-18, элюируя градиентом воды:ацетонитрила, буферированным при pH 10, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого аморфного вещества (0,025 г, 51%). Продукт выделили в виде одного энантиомера. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{25}H_{32}N_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z=478,2; найдено: 478,2. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.10 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.24 (q, J=6.8 Гц, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.90-4.75 (m, 1H), 4.73-4.58 (m, 1H), 4.39 (p, J=8.5 Гц, 1H), 4.30-4.05 (m, 2H), 3.75 (d, J=7.1 Гц, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.72 (d, J=6.9 Гц, 3H), 1.35

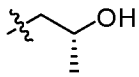
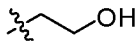
(t, J=6.1 Гц, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.23 (s, 3H).

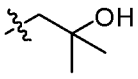
Синтезированные соединения

Экспериментальные способы для соединений Примеров 326-344 представлены в Таблицах 7 и 8.

Таблица 7



№ Примера	Название	R^2	R^4	R^5	R^6	Соль	Способ[1]
326	4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-3-этокси-2-{1-[(2S)-2-гидроксипропил]азетидин-3-ил}-6-метилбензонитрил[3]	Et	CN	CH_3			321
327	4-[-1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-3-этокси-2-[1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил]-6-метилбензонитрил[3]	Et	CN	CH_3			320

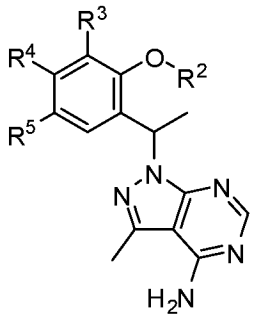
№ Примера	Название	R^2	R^4	R^5	R^6	Соль	Спо-соб[1]
328	4-[-1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-2-[1-(2-гидрокси-2-метилпропил)азетидин-3-ил]-3-метокси-6-метилбензонитрил[3]	CH_3	CN	CH_3			315

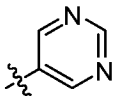
[1]Синтезировали по экспериментальному способу указанного соединения;

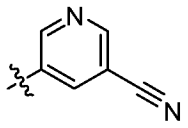
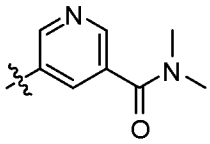
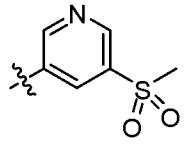
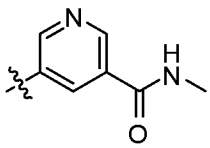
[2]Соединение выделили в виде рацемической смеси;

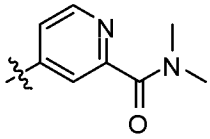
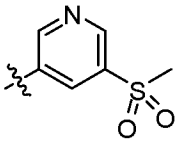
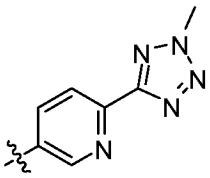
[3]Соединение выделили в виде одного энантиомера.

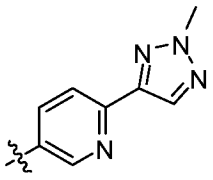
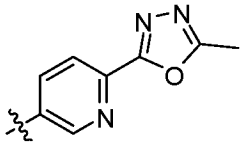
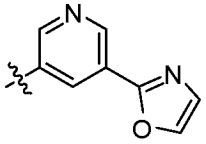
Таблица 8

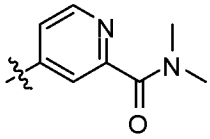
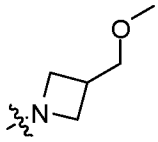
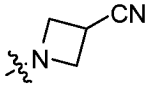
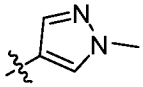


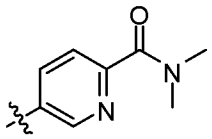
№ Примера	Название	R^2	R^4	R^5	R^3	Соль	Спо-соб[1]
329	4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-пиримидин-5-илбензонитрил[2]	Et	CN	Cl		ТФК	43

№ Примера	Название	R^2	R^4	R^5	R^3	Соль	Спо-соб[1]
330	5-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил}никотинонитрил[3]	Et	CN	Cl		ТФК	43
331	5-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил}-N,N-диметилникотинамид[3]	Et	CN	Cl			43
332	4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-метокси-2-[5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил]бензонитрил[3]	Me	CN	Cl			313
333	5-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил}-N-метилпиридин-2-карбоксамид[2]	Et	CN	Cl			43

№ Примера	Название	R^2	R^4	R^5	R^3	Соль	Спо-соб[1]
334	4-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил}-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамид[3]	Et	CN	Cl			43
335	4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-3-этокси-6-метил-2-[5-(метил-сульфонил)пиридин-3-ил]бензонитрил[3]	Et	CN	CH_3			314
336	4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-[6-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)пиридин-3-ил]бензонитрил[2]	Et	CN	Cl			43

№ Примера	Название	R^2	R^4	R^5	R^3	Соль	Спо-соб[1]
337	4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-[6-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил]бензонитрил[2]	Et	CN	Cl			43
338	4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-[6-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-3-ил]бензонитрил[2]	Et	CN	Cl			43
339	4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-[5-(1,3-оксазол-2-ил)пиридин-3-ил]бензонитрил[2]	Et	CN	Cl			43

№ Примера	Название	R^2	R^4	R^5	R^3	Соль	Спо-соб[1]
340	4-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-циано-2-этокси-5-метилфенил}-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамид[3]	Et	CN	CH_3			314
341	4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-[3-(метоксиметил)азетидин-1-ил]бензонитрил[2]	Et	CN	Cl			321
342	1-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил}азетидин-3-карбонитрил[2]	Et	CN	Cl			319
343	4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-3-этокси-6-метил-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензонитрил[2]	Et	CN	CH_3			314

№ Примера	Название	R^2	R^4	R^5	R^3	Соль	Спо-соб[1]
344	5-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-циано-2-метокси-5-метилфенил}-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамид[3]	Me	CN	CH_3			317

[1]Синтезировали по экспериментальному способу указанного соединения;

[2]Соединение выделили в виде рацемической смеси;

[3]Соединение выделили в виде одного энантиомера.

Аналитические данные

Данные ^{1}H ЯМР (спектрометр Varian Inova 500, спектрометр Mercury 400 или спектрометр Varian (или Mercury) 300) и масс-спектральные данные ЖХМС (МС) для соединений Примеров 326-344 представлены в Таблице 9.

Таблица 9

№ Примера	МС $[M+H]^+$	Растворитель	МГц	^{1}H ЯМР спектры
329	435,1	ДМСО-d_6	500	^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 9.33 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.36 (q, *J*=7.0 Гц, 1H), 3.56 (td, *J*=14.1, 7.0 Гц, 1H), 3.39 (dq, *J*=14.1, 6.9 Гц, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.81 (d, *J*=7.0 Гц, 3H), 0.94 (t, *J*=7.0 Гц, 3H).
330	459,1	ДМСО-d_6	500	^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 9.18 (d, *J*=1.9 Гц, 1H), 9.03 (d, *J*=2.0 Гц, 1H), 8.63 (t, *J*=2.0 Гц, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.38 (q, *J*=7.0 Гц, 1H), 3.56-3.44 (m, 1H), 3.43-3.33 (m, 1H), 2.61 (s, 3H),

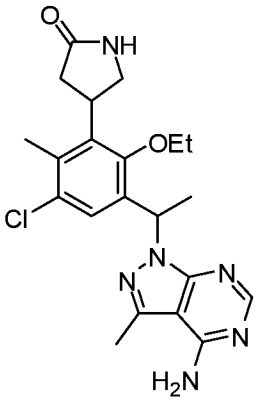
				1.83 (d, *J*=7.0 Гц, 3H), 0.92 (t, *J*=7.0 Гц, 3H).
331	505,2	ДМСО-d_6	300	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8.77 (d, *J*=2.2 Гц, 1H), 8.73 (d, *J*=1.9 Гц, 1H), 8.10 (d, *J*=3.9 Гц, 2H), 7.74 (s, 1H), 6.33 (d, *J*=7.4 Гц, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.79 (d, *J*=7.0 Гц, 3H), 0.91 (t, *J*=7.0 Гц, 3H).
332	498,1	ДМСО-d_6	500	^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 9.21 (d, *J*=2.2 Гц, 1H), 9.11 (d, *J*=1.9 Гц, 1H), 8.58 (t, *J*=2.0 Гц, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.34 (q, *J*=7.0 Гц, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.81 (d, *J*=7.1 Гц, 3H).
333	491,1	CD_3OD	300	^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8.80 (d, *J*=1.9 Гц, 1H), 8.27 (d, *J*=8.1 Гц, 1H), 8.19 (d, *J*=10.3 Гц, 2H), 7.80 (s, 1H), 6.47 (q, *J*=7.2 Гц, 1H), 3.64-3.38 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 1.93 (d, *J*=7.1 Гц, 3H), 1.01 (t, *J*=7.0 Гц, 3H).
334	505,2	CD_3OD	300	^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8.80 (d, *J*=5.0 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.80 (d, *J*=3.4 Гц, 2H), 7.71 (d, *J*=4.9 Гц, 1H), 6.47 (m, *J*=7.1 Гц, 1H), 3.69-3.42 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.92 (d, *J*=7.1 Гц, 3H), 1.07 (t, *J*=6.9 Гц, 3H).
335	492,2	ДМСО-d_6	300	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 9.16 (d, *J*=2.2 Гц, 1H), 9.07 (d, *J*=2.0 Гц, 1H), 8.54 (t, *J*=2.1 Гц, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.34 (q, *J*=7.1 Гц, 1H), 3.57-3.42 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.30-3.19 (m, 1H),

				2.56 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.79 (d, *J*=7.1 Гц, 3H), 0.90 (t, *J*=6.9 Гц, 3H).
336	516,1	ДМСО-d_6	300	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8.99 (d, *J*=1.5 Гц, 1H), 8.42 (d, *J*=8.2 Гц, 1H), 8.31 (dd, *J*=8.2, 2.2 Гц, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.35 (q, *J*=6.8 Гц, 1H), 4.45 (s, 3H), 3.64-3.47 (m, 1H), 3.44-3.33 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.80 (d, *J*=7.1 Гц, 3H), 0.94 (t, *J*=6.9 Гц, 3H).
337	515,2	ДМСО-d_6	400	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.78 (dd, *J*=2.2, 0.9 Гц, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.12-8.08 (m, 2H), 8.04 (dd, *J*=8.2, 0.8 Гц, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.35 (q, *J*=7.1 Гц, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.44 (ddd, *J*=57.4, 9.1, 7.0 Гц, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.80 (d, *J*=7.1 Гц, 3H), 0.93 (t, *J*=7.0 Гц, 3H).
338	516,2	CD_3OD	300	^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8.93 (d, *J*=1.3 Гц, 1H), 8.39 (d, *J*=8.2 Гц, 1H), 8.29 (dd, *J*=8.2, 2.2 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.49 (q, *J*=7.0 Гц, 1H), 3.72-3.55 (m, 1H), 3.55-3.40 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 1.94 (d, *J*=7.1 Гц, 3H), 1.04 (t, *J*=7.0 Гц, 3H).
339	501,2	ДМСО-d_6	400	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9.27 (d, *J*=2.1 Гц, 1H), 8.88 (d, *J*=2.1 Гц, 1H), 8.56 (t, *J*=2.1 Гц, 1H), 8.36 (d, *J*=0.7 Гц, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.49 (d, *J*=0.7 Гц, 1H), 6.36 (q, *J*=7.0 Гц, 1H), 3.55 (dd, *J*=9.1, 7.0 Гц, 1H), 3.47-3.33 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.80 (d, *J*=7.1 Гц, 3H), 0.91 (t, *J*=7.0 Гц, 3H).
340	485,2	CD_3OD	300	^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8.77 (dd,

				J=5.1, 0.8 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.76 (dd, *J*=1.6, 0.8 Гц, 1H), 7.69 (dd, *J*=5.1, 1.7 Гц, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.46 (q, *J*=7.1 Гц, 1H), 3.63-3.39 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.92 (d, *J*=7.1 Гц, 3H), 1.04 (t, *J*=7.0 Гц, 3H).
341	456,2	ДМСО-d_6	500	^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8.11 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.18 (q, *J*=6.9 Гц, 1H), 4.37 (q, *J*=8.4 Гц, 2H), 4.08-3.97 (m, 2H), 3.82-3.62 (m, 2H), 3.51 (d, *J*=6.5 Гц, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.90-2.77 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.69 (d, *J*=7.0 Гц, 3H), 1.34 (t, *J*=7.0 Гц, 3H).
342	437,1	CD_3OD	300	^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8.13 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.30 (q, *J*=7.2 Гц, 1H), 4.63 (t, *J*=8.6 Гц, 2H), 4.46 (ddd, *J*=8.3, 6.0, 1.9 Гц, 2H), 3.94-3.56 (m, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.78 (d, *J*=7.1 Гц, 3H), 1.41 (t, *J*=7.0 Гц, 3H).
326	450,3	ДМСО-d_6	300	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8.09 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.21 (q, *J*=6.8 Гц, 1H), 4.41 (bs, 1H), 4.02 (m, *J*=20.9 Гц, 3H), 3.81-3.47 (m, 3H), 3.14 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.34 (s, 5H), 1.70 (d, *J*=7.1 Гц, 3H), 1.31 (t, *J*=6.9 Гц, 3H), 1.00 (d, *J*=6.2 Гц, 3H).
343	417,3	CD_3OD	300	^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8.12 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.39 (q, *J*=7.1 Гц, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.60-3.41 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.84 (d, *J*=7.0 Гц, 3H), 1.14 (t, *J*=7.0 Гц, 3H).

327	436,2	ДМСО-d_6	300	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8.09 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.21 (d, *J*=7.0 Гц, 1H), 4.39 (t, *J*=5.4 Гц, 1H), 4.10-3.81 (m, 3H), 3.69 (dt, *J*=15.5, 7.8 Гц, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.12-2.97 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.45-2.38 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.70 (d, *J*=7.1 Гц, 3H), 1.31 (t, *J*=6.9 Гц, 3H).
344	471,2	ДМСО-d_6	300	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8.67 (d, *J*=1.5 Гц, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.06 (dd, *J*=8.0, 2.2 Гц, 1H), 7.69 (d, *J*=8.0 Гц, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.32 (q, *J*=7.0 Гц, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.79 (d, *J*=7.0 Гц, 3H).
328	450,2	ДМСО-d_6	300	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8.08 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.21 (q, *J*=6.9 Гц, 1H), 4.04 (s, 1H), 4.03-3.91 (m, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.15-3.02 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.25 (s, 2H), 1.70 (d, *J*=7.1 Гц, 3H), 1.03 (s, 6H).

Примеры 310 и 311. Диастереоизомеры 4-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}пирролидин-2-она



Стадия 1. *1-(5-Хлор-2-этокси-3-йод-4-метилфенил)этанол*

Заданное соединение получили по способу Примера 212, стадия 4 (рацемическая смесь), используя 1-(5-хлор-2-этокси-3-йод-4-метилфенил)этанон вместо *трет*-бутил 3-(3-ацетил-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил)азетидин-1-карбоксилата в качестве исходного материала, с выходом 94% в виде смеси энантиомеров 96:4 (RT=3,56 мин. и 4,28 мин.; колонка Chiral Technologies ChiralPak AD-H, 20×250 мм, размер частиц 5 микрон, элюируя 5% этанола в гексанах при 1 мл/мин.). ЖХМС для $C_{11}H_{13}ClIO$ $(M-(OH))^+$: m/z=323,0; найдено: 322,9.

Стадия 2. *1-[1-(5-Хлор-2-этокси-3-йод-4-метилфенил)этил]-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин*

Заданное соединение получили по способу Примера 212, стадия 5, используя 1-(5-хлор-2-этокси-3-йод-4-метилфенил)этанол (смесь 96:4 из стадии 1) вместо *трет*-бутил 3-[3-хлор-2-циано-6-этокси-5-(1-гидроксиэтил)фенил]азетидин-1-карбоксилата в качестве исходного материала, с выходом 32% в виде одного энантиомера (заданный пик 1, время удерживания=3,39 мин.; колонка ChiralPak IA, 20×250 мм, размер частиц 5 микрон, элюируя 3% этанола в гексанах при 18 мл/мин.). ЖХМС для $C_{17}H_{20}ClIN_5O$ $(M+H)^+$: m/z=472,0; найдено: 472,0.

Стадия 3. *Метил (2E)-3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}акрилат*

Суспензию 1-[1-(5-хлор-2-этокси-3-йод-4-метилфенил)этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина (один изомер пика 1 из стадии 2) (0,61 г, 1,3 ммоль) в ацетонитриле (7,4 мл) в закрытой пробирке дегазировали азотом и обработали трифенилфосфином (0,048 г, 0,18 ммоль), метилакрилатом (0,41 мл, 4,5 ммоль) и ацетатом палладия (0,029 г, 0,13 ммоль), затем триэтиламином (0,54 мл, 3,9 ммоль) и нагревали при 100°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, отфильтровали, а твердые вещества промыли ацетонитрилом. Фильтрат концентрировали до остатка. Неочищенный материал очистили колоночной флэш-хроматографией, используя этилацетат (содержащий 3% метанола) в гексанах (0% - 100%), с получением

заданного продукта (0,40 г, 72%). ЖХМС для $C_{21}H_{25}ClN_5O_3$ $(M+H)^+$: m/z=430,2; найдено: 430,2.

Стадия 4. *Диастереоизомеры метил 3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}-4-нитробутаноата*

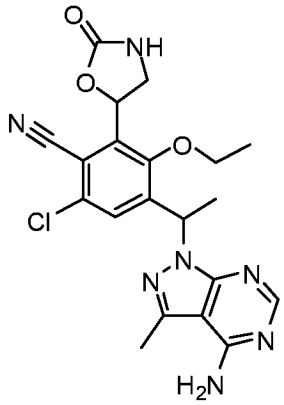
Раствор метил (2*E*)-3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}акрилата (0,40 г, 0,93 ммоль) в нитрометане (6,3 мл) обработали 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-еном (0,14 мл, 0,93 ммоль) и перемешивали при 90°C в течение 22 часов. Реакционную смесь концентрировали, разбавили метанолом и очистили препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты, со скоростью потока 60 мл/мин.). Фракции ЖХМС концентрировали для удаления ацетонитрила, обработали твердым бикарбонатом натрия и экстрагировали в этилацетат. Этилацетат концентрировали с получением заданного продукта (0,22 г, 48%) в виде смеси диастереоизомеров. ЖХМС для $C_{22}H_{28}ClN_6O_5$ $(M+H)^+$: m/z=491,2; найдено: 491,2.

Стадия 5. *Диастереоизомеры 4-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}пирролидин-2-она*

Раствор метил 3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}-4-нитробутаноата (0,089 г, 0,18 ммоль) в метаноле (1,3 мл) обработали гексагидратом хлорида никеля (0,087 г, 0,36 ммоль) и перемешивали в течение 5 минут. Реакционную смесь охладили до 0 °C, обработали четырьмя порциями тетрагидробората натрия (0,073 г, 1,9 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 1,5 часов, охладили до комнатной температуры, разбавили насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и дихлорметаном (25 мл) и отфильтровали через Целит. Целит промыли дихлорметаном, а фильтрат перенесли в делительную воронку. Органический слой отделили, промыли насыщенным солевым раствором, высушили над

сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали до остатка. Неочищенный остаток разбавили метанолом и очистили препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 60 мл/мин.) с получением заданного диастереоизомера пика 1 (16 мг, 21%) и диастереомера пика 2 (19 мг, 24%). Пик 1 (соединение 310): ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.10 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.21 (q, J=7.1 Гц, 1H), 4.38-4.22 (m, 1H), 3.93-3.80 (m, 1H), 3.79-3.67 (m, 1H), 3.65-3.55 (m, 1H), 3.28-3.20 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.29 (dd, J=17.5, 8.3 Гц, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.70 (d, J=7.0 Гц, 3H), 1.40 (t, J=6.9 Гц, 3H). ЖХМС для $C_{21}H_{26}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z=429,2; найдено: 429,2. Пик 2 (соединение 311): ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.11 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.20 (q, J=7.1 Гц, 1H), 4.38-4.22 (m, 1H), 3.90-3.68 (m, 2H), 3.65-3.56 (m, 1H), 3.28-3.17 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.32 (dd, J=17.3, 8.5 Гц, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.69 (d, J=7.0 Гц, 3H), 1.39 (t, J=6.9 Гц, 3H). ЖХМС для $C_{21}H_{26}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z=429,2; найдено: 429,2.

Пример 323. 4-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-(2-оксо-1,3-оксазолидин-5-ил)бензонитрил



Стадия 1. *4-Ацетил-6-хлор-3-этокси-2-винилбензонитрил*

Смесь 4-ацетил-6-хлор-3-этокси-2-йодбензонитрила (1,3 г, 3,6 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (740 мкл, 4,3 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II), комплекса с дихлорметаном (1:1) (100 мг, 0,20 ммоль) и карбоната калия (1,5 г, 11 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (10 мл) нагревали при

80°C в течение ночи. Смесь охладили до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом. Экстракты промыли насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. В результате очистки на силикагеле, используя этилацетат в гексанах (0-20%), получили заданное соединение, 780 мг, 87%. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{13}H_{13}ClNO_2$ $(M+H)^+$: m/z=250,1; найдено: 250,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 7.78 (s, 1 H), 6.83 (m, 1 H), 6.10 (m, 1 H), 5.83 (m, 1 H), 3.84 (m, 2 H), 2.58 (s, 3 H), 1.22 (m, 3 H).

Стадия 2. *трет-Бутил [2-(3-ацетил-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил)-2-гидроксиэтил]карбамат*

0,2 М Тетраоксид осмия в воде (0,5 мл) добавили к раствору *трет*-бутил [(4-хлорбензоил)окси]карбамата (см. Lawrence Harris, J. Org.Chem, 2011, 76, 358-372) (0,91 г, 3,3 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) и перемешивали в течение 10 минут. 4-Ацетил-6-хлор-3-этокси-2-винилбензонитрил (0,56 г, 2,2 ммоль), в виде раствора в ацетонитриле (10 мл), добавили к раствору карбамата, а затем добавили воду (2 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение 3 часов при комнатной температуре. Реакцию погасили насыщенным 10 М раствором дисульфита дикалия в воде (12 мл) и перемешивали в течение 5 минут. Добавили воду и экстрагировали реакционную смесь этилацетатом. Экстракты промыли насыщенным раствором бикарбоната натрия, насыщенным солевым раствором и высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и выпарили. В результате очистки на силикагеле, используя этилацетат в гексане (0-100%), получили заданное соединение в виде рацемической смеси, 610 мг, 72%. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{18}H_{24}ClN_2O_5$ $(M+H)^+$: m/z=383,1; найдено: 383,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 7.62 (s, 1 H), 7.03 (br s, 1 H), 5.68 (br s, 1 H), 3.96 (m, 1 H), 3.69 (m, 1 H), 3.31 (m, 1 H), 3.19 (m, 1 H), 2.60 (s, 3 H), 1.30 (m, 12 H).

Стадия 3. *4-Ацетил-6-хлор-3-этокси-2-(2-оксо-1,3-оксазолидин-5-ил)бензонитрил*

трет-Бутил [2-(3-ацетил-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил)-2-гидроксиэтил]карбамат (290 мг, 0,76 ммоль) (рацемическая смесь

из стадии 2) обрабатывали 4,0 М хлороводородом в 1,4-диоксане (6,1 мл) в течение 15 минут и выпарили смесь. Остаток растворили в тетрагидрофуране (2,3 мл) и *N,N*-диизопропилэтиламине (0,66 мл, 3,8 ммоль). Добавили *N,N*-карбонилдиимидазол (250 мг, 1,5 ммоль) и нагревали реакционную смесь с дефлегматором при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь выпарили. В результате очистки на силикагеле, используя этилацетат в гексане (0-100%), получили заданное соединение в виде рацемической смеси, 110 мг, 47%. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{14}H_{14}ClN_2O_4$ $(M+H)^+$: m/z=309,1; найдено: 309,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8.00 (br s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 5.99 (m, 1 H), 3.89 (m, 1 H), 3.81 (m, 2 H), 3.52 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 1.23 (m, 3 H).

Стадия 4. *6-Хлор-3-этокси-4-(1-гидроксиэтил)-2-(2-оксо-1,3-оксазолидин-5-ил)бензонитрил*

Тетрагидроборат натрия (19 мг, 0,50 ммоль) добавили к смеси 4-ацетил-6-хлор-3-этокси-2-(2-оксо-1,3-оксазолидин-5-ил)бензонитрила (100 мг, 0,34 ммоль) (рацемическая смесь из стадии 3) в метаноле (1,6 мл, 38 ммоль) при 0°C и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 10 минут, и выпарили. Остаток разбавили этилацетатом, промыли 1 н. HCl, насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали с получением заданного соединения в виде смеси четырех диастереомеров, 58 мг, 55%. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{14}H_{16}ClN_2O_4$ $(M+H)^+$: m/z=311,1; найдено: 311,1.

Стадия 5. *6-Хлор-4-(1-хлорэтил)-3-этокси-2-(2-оксо-1,3-оксазолидин-5-ил)бензонитрил*

К смеси 6-хлор-3-этокси-4-(1-гидроксиэтил)-2-(2-оксо-1,3-оксазолидин-5-ил)бензонитрила (58 мг, 0,19 ммоль) (смесь четырех диастереомеров из стадии 4), *N,N*-диметилформамида (36 мкл) в метиленхлориде (1 мл) добавили тионилхлорид (40, мкл, 0,56 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 минут. Смесь разбавили метиленхлоридом, промыли насыщенным раствором бикарбоната натрия, водой, насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и

концентрировали с получением заданного соединения в виде смеси четырех диастереомеров, 55 мг, 91%. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{14}H_{15}Cl_2N_2O_3$ $(M+H)^+$: m/z=329,0; найдено: 329,1.

Стадия 6. *4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-(2-оксо-1,3-оксазолидин-5-ил)бензонитрил*

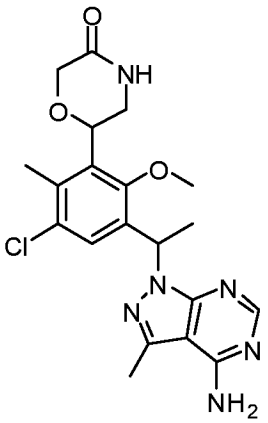
Карбонат цезия (0,11 г, 0,34 ммоль) добавили к смеси 3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина (30 мг, 0,20 ммоль) (смесь четырех диастереомеров из стадии 5) в *N,N*-диметилформамиде (0,91 мл) и перемешивали в течение 10 минут. К этой смеси добавили 6-хлор-4-(1-хлорэтил)-3-этокси-2-(2-оксо-1,3-оксазолидин-5-ил)бензонитрил (56 мг, 0,17 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (1,0 мл) и перемешивали реакционную смесь при 90°C в течение 1 часа. В результате очистки препаративной ЖХМС (pH 10), используя ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 30 мл/мин.), получили заданные соединения в виде Пика 1 (рацемическая смесь двух диастереомеров). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{20}H_{21}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z=442,1; найдено: 442,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8.17 (s, 1 H), 8.00 (br s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 6.25 (m, 1 H), 5.92 (m, 1 H), 3.90 (m, 3 H), 3.57 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 1.75 (m, 3 H), 1.40 (m, 3 H); Пик 2 (рацемическая смесь 2 диастереомеров):

Расчетное значение по ЖХМС для $C_{20}H_{21}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z=442,1; найдено: 442,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8.12 (s, 1 H), 8.00 (br s, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 6.23 (m, 1 H), 5.96 (m, 1 H), 3.85 (m, 3 H), 3.58 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 1.75 (m, 3 H), 1.40 (m, 3 H).

В результате хиральной очистки Пика 2 (рацемическая смесь двух диастереомеров) на колонке Phenomenex Lux Cellulose-1, 21,2×250 мм, размер частиц 5 микрон, при 18 мл/мин., используя 20% этанол в гексанах, получили Пик 3 и Пик 4. Пик 3, время удерживания=12,22 минуты (один энантиомер): Расчетное значение по ЖХМС для $C_{20}H_{21}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z=442,1; найдено: 442,1. ^{1}H ЯМР

(400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8.12 (s, 1 H), 7.98 (br s, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 6.23 (m, 1 H), 5.96 (m, 1 H), 3.85 (m, 3 H), 3.58 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 1.75 (m, 3 H), 1.40 (m, 3 H). Пик 4, время удерживания=16,25 минуты (один энантиомер). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{20}H_{21}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z=442,1; найдено: 442,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 8.12 (s, 1 H), 7.98 (br s, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 6.23 (m, 1 H), 5.96 (m, 1 H), 3.85 (m, 3 H), 3.58 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 1.75 (m, 3 H), 1.40 (m, 3 H).

Пример 324. 6-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}морфолин-3-он



Стадия 1. *1-(5-Хлор-2-метокси-4-метил-3-винилфенил)этанон*

Смесь 1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этанона (2,6 г, 9,5 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (1,9 мл, 11 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II), комплекса с дихлорметаном (1:1) (400 мг, 0,5 ммоль) и карбоната калия (4,0 г, 29 ммоль) в 1,4-диоксане (60 мл) и воде (30 мл). Полученную смесь нагревали при 80°C в течение 3 часов. Смесь охладили до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом. В результате очистки на силикагеле, используя этилацетат в гексанах (0-20%), получили заданное соединение, 2,0 г, 94%. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{12}H_{14}ClO_2$ $(M+H)^+$: m/z=225,1; найдено: 225,1.

Стадия 2. *трет-Бутил [2-(3-ацетил-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)-2-гидроксиэтил]карбамат*

0,2 М Тетраоксид осмия в воде (1 мл) добавили к раствору

трет-бутил [(4-хлорбензоил)окси]карбамата (2,0 г, 7,2 ммоль) (см. Lawrence Harris, J. Org.Chem, 2011, 76, 358-372) в ацетонитриле (22 мл) и перемешивали в течение 10 минут. 1-(5-Хлор-2-метокси-4-метил-3-винилфенил)этанон (1,1 г, 4,8 ммоль) в виде раствора в ацетонитриле (22 мл) добавили к раствору карбамата, затем добавили воду (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Реакцию погасили насыщенным 10 М раствором дисульфита дикалия в воде (25 мл) и перемешивали в течение 5 минут. К реакционной смеси добавили воду и экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты промыли насыщенным раствором бикарбоната натрия, насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом натрия и выпарили под пониженным давлением. В результате очистки на силикагеле, используя этилацетат в гексане (0-100%), получили заданное соединение в виде рацемической смеси, 1,2 г, 69%. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{17}H_{24}ClNO_5Na$ $(M+Na)^+$: m/z=380,1; найдено: 380,1. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6): δ 7.48 (s, 1 H), 6.80 (m, 1 H), 5.50 (br s, 1 H), 5.20 (br s, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.32 (m, 1 H), 3.22 (m, 1 H), 2.59 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H), 1.32 (s, 9 H).

В результате хиральной очистки на ChiralPak AD-H, 20×250 мм (Chiral Technologies), размер частиц 5 микрон, со скоростью потока 18 мл/мин., используя 8% этанола в гексанах, получили Пик 1 (один энантиомер) (время удерживания=9,86 минуты) и Пик 2 (один энантиомер (время удерживания=11,47 минуты).

Стадия 3. *N-[2-(3-Ацетил-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)-2-гидроксиэтил]-2-хлорацетамид*

трет-Бутил [2-(3-ацетил-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)-2-гидроксиэтил]карбамат (170 мг, 0,47 ммоль) (Пик 1 из стадии 2) обрабатывали 4,0 М хлороводородом в 1,4-диоксане (12 мл) в течение 15 минут. Растворители выпарили, добавили метиленхлорид (6 мл) и триэтиламн (200 мкл, 1,4 ммоль) и охладили смесь до 0 °C. Медленно добавили хлорацетилхлорид (45 мкл, 0,56 ммоль) и перемешивали в течение 10 минут при 0 °C. Растворители выпарили до сухости. Добавили воду и экстрагировали смесь этилацетатом.

Объединенные экстракты промыли насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного остатка в виде одного энантиомера. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{14}H_{17}Cl_2NO_4Na$ $(M+Na)^+$: m/z=356,1; найдено: 356,1.

Стадия 4. *6-(3-Ацетил-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)морфолин-3-он*

К раствору *N*-[2-(3-ацетил-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)-2-гидроксиэтил]-2-хлорацетамида (170 мг, 0,50 ммоль) (один энантиомер из стадии 3) в тетрагидрофуране (4 мл), охлажденному до 0 °C, добавили смесь гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле; 39 мг, 1,0 ммоль) и перемешивали в течение 1 часа. Реакцию погасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты промыли насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного остатка в виде одного энантиомера, 61 мг, 41%. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{14}H_{17}ClNO_4$ $(M+H)^+$: m/z=298,1; найдено: 298,1.

Стадия 5. *6-[3-Хлор-5-(1-гидроксиэтил)-6-метокси-2-метилфенил]морфолин-3-он*

К раствору 6-(3-ацетил-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)морфолин-3-она (27 мг, 0,090 ммоль) (один энантиомер из стадии 4) в метаноле (2 мл) добавили тетрагидроборат натрия (6,8 мг, 0,18 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 1 часа. В результате очистки препаративной ЖХМС (pH 10) получили заданное соединение в виде рацемической смеси двух диастереомеров, 20 мг, 76%. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{14}H_{17}ClNO_3$ $(M-OH)^+$: m/z=282,1; найдено: 282,1.

Стадия 6. *6-[3-Хлор-5-(1-хлорэтил)-6-метокси-2-метилфенил]морфолин-3-он*

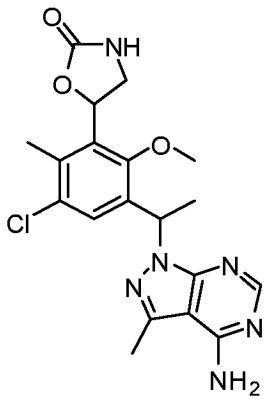
Смесь тионилхлорида (15 мкл, 0,21 ммоль) и *N*,*N*-диметилформамида (10,0 мкл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Добавили раствор 6-[3-хлор-5-(1-гидроксиэтил)-6-метокси-2-метилфенил]морфолин-3-она (19,0 мг, 0,0634 ммоль) (рацемическая смесь двух диастереомеров из стадии

5) в метиленхлориде (1,0 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавили метиленхлоридом, промыли насыщенным раствором бикарбоната натрия, водой, насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали с получением заданного соединения в виде рацемической смеси двух диастереомеров, 19 мг, 94%. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{14}H_{17}ClNO_3$ $(M-Cl)^+$: m/z=282,1; найдено: 282,1.

Стадия 7. *6-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}морфолин-3-он*

Смесь 6-[3-хлор-5-(1-хлорэтил)-6-метокси-2-метилфенил]морфолин-3-она (19,0 мг, 0,0597 ммоль) (рацемическая смесь двух диастереомеров из стадии 6), 3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина (11 мг, 0,072 ммоль), карбоната цезия (29 мг, 0,090 ммоль) и йодида калия (0,00 мг, 0,006 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (0,19 мл) нагревали при 140°C в течение 1 часа. Смесь разбавили эфиром, промыли водой, концентрировали и очистили препаративной ЖХМС (pH 10), используя ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 30 мл/мин.), с получением 2,5 мг, 10% Пика 1 (один энантиомер, время удерживания 10,15 мин.): расчетное значение по ЖХМС для $C_{20}H_{24}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z=431,2; найдено: 431,1, и 2,7 мг, 10% Пика 2 (один энантиомер, время удерживания 10,76 мин.): расчетное значение по ЖХМС для $C_{20}H_{24}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z=431,2; найдено: 431,1.

Пример 325. 5-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-1,3-оксазолидин-2-он



Стадия 1. *5-(3-Ацетил-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)-1,3-оксазолидин-2-он*

К раствору *трет*-бутил [2-(3-ацетил-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)-2-гидроксиэтил]карбамата (140 мг, 0,40 ммоль), (Пик 1, один энантиомер из стадии 2, Пример 324) в тетрагидроферане (2,5 мл) добавили *N,N*-диизопропилэтиламин (0,35 мл, 2,0 ммоль) и *N,N*-карбонилдиимидазол (130 мг, 0,80 ммоль). Реакционную смесь нагревали с дефлегматором при 70°C в течение 10 минут. Реакционную смесь выпарили до сухости. В результате очистки на силикагеле, используя (0-50%) этилацетат в гексане, получили заданное соединение в виде одного энантиомера, 78 мг, 69%. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{13}H_{15}ClNO_4$ $(M+H)^+$: m/z=284,1; найдено: 284,1.

Стадия 2. *5-[3-Хлор-5-(1-гидроксиэтил)-6-метокси-2-метилфенил]-1,3-оксазолидин-2-он*

К раствору 5-(3-ацетил-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)-1,3-оксазолидин-2-она (21 мг, 0,072 ммоль) (один энантиомер из стадии 1) в метаноле (1 мл) добавили тетрагидроборат натрия (5,5 мг, 0,14 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Смесь разбавили метанолом и очистили препаративной ЖХМС, используя буфер с pH 10, с получением заданного соединения в виде рацемической смеси двух диастереомеров, 17 мг, 83%. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{13}H_{15}ClNO_3$ $(M-OH)^+$: m/z=268,1; найдено: 268,1.

Стадия 3. *5-[3-Хлор-5-(1-хлорэтил)-6-метокси-2-метилфенил]-1,3-оксазолидин-2-он*

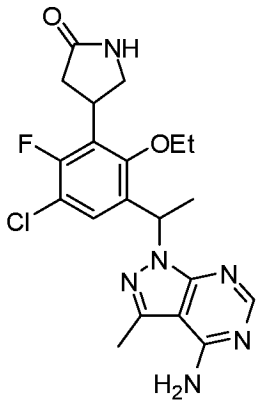
Смесь цианурхлорида (16 мг, 0,084 ммоль) и *N,N*-диметилформамиде (15 мкл) перемешивали при комнатной температуре

в течение 10 минут. Добавили раствор 5-[3-хлор-5-(1-гидроксиэтил)-6-метокси-2-метилфенил]-1,3-оксазолидин-2-она (16 мг, 0,056 ммоль) (рацемическая смесь двух диастереомеров из стадии 2) в метиленхлориде (0,3 мл) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Добавили тионилхлорид (12 мкл, 0,17 ммоль) и перемешивали в течение 10 минут. Смесь разбавили метиленхлоридом, промыли насыщенным раствором бикарбоната натрия, водой, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали с получением заданного соединения в виде рацемической смеси двух диастереомеров, 17 мг, 100%. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{13}H_{16}Cl_2NO_3$ $(M+H)^+$: m/z=304,0; найдено: 304,1.

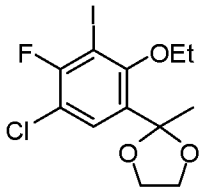
Стадия 4. *5-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-1,3-оксазолидин-2-он*

Смесь 5-[3-хлор-5-(1-хлорэтил)-6-метокси-2-метилфенил]-1,3-оксазолидин-2-она (17 мг, 0,056 ммоль) (рацемическая смесь двух диастереомеров из стадии 3), 3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина (10 мг, 0,067 ммоль), карбоната цезия (27 мг, 0,084 ммоль) и йодида калия (0,93 мг, 0,0056 ммоль) в *N*,*N*-диметилформамиде (0,18 мл) нагревали при 140°C в течение 1 часа. Смесь разбавили эфиром, промыли водой, концентрировали и очистили препаративной ЖХМС (pH 10) с получением заданного соединения в виде рацемической смеси двух диастереомеров, 2,2 мг, 9%; расчетное значение по ЖХМС для $C_{19}H_{22}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z=417,1; найдено: 417,1.

Примеры 345-348. Диастереоизомеры 4-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил}пирролидин-2-она

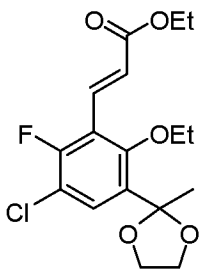


Стадия 1. 1-(5-Хлор-2-этокси-3-йод-4-метилфенил)этанол



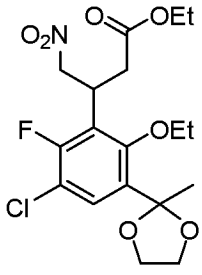
Раствор 1-(5-хлор-2-этокси-4-фтор-3-йодфенил)этанона (20,0 г, 58,4 ммоль; Пример 212, стадия 1) и 1,2-этандиола (6,5 мл, 120 ммоль) в толуоле (190 мл) обработали моногидратом *п*-толуолсульфоновой кислоты (1,1 г, 5,8 ммоль). К колбе присоединили насадку Дина-Старка, которую заполнили молекулярными ситами, и нагревали с дефлегматором в течение 3 часов. Реакционную смесь охладили и добавили к ледяному насыщенному раствору бикарбоната натрия (250 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали с получением неочищенного оранжевого маслянистого вещества. Неочищенный материал очистили колоночной флэш-хроматографией, используя этилацетат в гексанах (0% - 20%), с получением заданного продукта (22 г, 99%). ЖХМС для C12H14ClFIO3 (M+H)+: m/z=387,0; найдено: 386,9.

Стадия 2. *Этил (2E)-3-[3-хлор-6-этокси-2-фтор-5-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)фенил]акрилат*



Смесь 2-(5-хлор-2-этокси-4-фтор-3-йодфенил)-2-метил-1,3-диоксолана (22 г, 58 ммоль) (из стадии 1), этил (2*E*)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)акрилата (16 мл, 70 ммоль) и карбоната калия (24 г, 170 ммоль) в 1,4-диоксане (230 мл) и воде (110 мл) дегазировали азотом в течение 10 минут. Реакционную смесь обработали [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладием (II), комплексом с дихлорметаном (1:1) (2,4 г, 2,9 ммоль), дегазировали азотом еще 10 минут и нагревали при 80°C в течение 2 часов. Реакционную смесь отфильтровали через Целит и промыли этилацетатом (300 мл). Фильтрат вылили в воду (400 мл). Водный слой отделили и экстрагировали дополнительным количеством этилацетата (300 мл). Объединенные органические экстракты промыли насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали до неочищенного коричневого твердого вещества. Неочищенный материал очистили колоночной флэш-хроматографией, используя этилацетат в гексанах (0% - 30%), с получением заданного продукта (20 г, 96%). 1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 7.74 (d, *J*=16.5 Гц, 1H), 7.56 (d, *J*=8.6 Гц, 1H), 6.70 (dd, *J*=16.5, 0.9 Гц, 1H), 4.26 (q, *J*=7.1 Гц, 2H), 4.10-3.99 (m, 2H), 3.91 (q, *J*=7.0 Гц, 2H), 3.87-3.76 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.44 (t, *J*=7.0 Гц, 3H), 1.33 (t, *J*=7.1 Гц, 3H). ЖХМС для C17H21ClFO5 (M+H)+: m/z=359,1; найдено: 359,1.

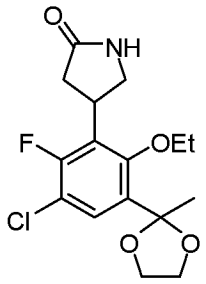
Стадия 3. *Этил 3-[3-хлор-6-этокси-2-фтор-5-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)фенил]-4-нитробутаноат*



Раствор этил (2*E*)-3-[3-хлор-6-этокси-2-фтор-5-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)фенил]акрилата (10 г, 28 ммоль) (из стадии 2) в нитрометане (100 мл) обработали 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-еном (4,6 мл, 31 ммоль) и перемешивали при 60°C в течение 15 часов. Реакционную смесь вылили в воду (400 мл) и экстрагировали

этилацетатом (2×300 мл). Объединенные органические экстракты промыли насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали до неочищенного оранжевого маслянистого вещества. Неочищенный материал очистили колоночной флэш-хроматографией, используя этилацеатат в гексанах (0% - 30%), с получением заданного продукта в виде смеси энантиомеров (10,4 г, 89%). 1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 7.52 (d, *J*=9.1 Гц, 1H), 4.82 (ddd, *J*=12.5, 7.6, 1.4 Гц, 1H), 4.68 (dd, *J*=12.5, 7.2 Гц, 1H), 4.54-4.40 (m, 1H), 4.15-3.90 (m, 6H), 3.89-3.75 (m, 2H), 2.85 (ddd, *J*=16.0, 8.6, 1.4 Гц, 1H), 2.73 (dd, *J*=16.1, 6.2 Гц, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.47 (t, *J*=7.0 Гц, 3H), 1.21 (t, *J*=7.1 Гц, 3H). ЖХМС для C18H24ClFNO7 (M+H)+: m/z=420,1; найдено: 420,1.

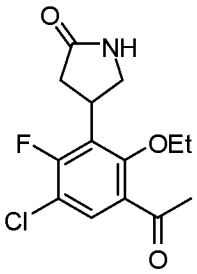
Стадия 4. *Энантиомеры 4-[3-хлор-6-этокси-2-фтор-5-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)фенил]пирролидин-2-она*



Суспензию этил 3-[3-хлор-6-этокси-2-фтор-5-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)фенил]-4-нитробутаноата (1,0 г, 2,4 ммоль) (из стадии 3) в этаноле (16 мл) нагрели для растворения твердого вещества. Раствор снова охладили до комнатной температуры, дегазировали азотом и обработали суспензией никеля Ренея 2800 в воде (1,5 мл). Реакционную смесь снова дегазировали азотом и гидрогенировали водородом из баллона в течение 3 часов. Реакционную смесь отфильтровали через Целит и концентрировали с получением промежуточного аминоэфира (0,93 г, 100%). Промежуточный аминоэфир растворили в толуоле (12 мл) и нагревали при 110°C в течение 12 часов. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, и в это время из раствора выпал осадок. Эту смесь охладили до 0 °C, перемешивали в течение 30 минут, отфильтровали, промыли холодным толуолом и высушили с получением

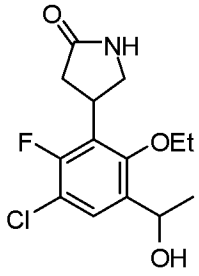
заданного продукта в виде смеси энантиомеров (0,61 г, 75%). ЖХМС для C16H20ClFNO4 (M+H)+: m/z=344,1; найдено: 344,1. Смесь энантиомеров разделили хиральной ВЭЖХ с получением отдельных энантиомеров в виде пика 1 и пика 2 (RT=5,39 мин. и 7,01 мин., соответственно; Phenomenex Lux Cellulose C-1, 21,2×250 мм, размер частиц 5 микрон, элюируя 20% этанола в гексанах при 18 мл/мин.).

Стадия 5. *Энантиомеры 4-(3-ацетил-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)пирролидин-2-она*



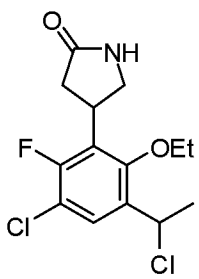
Разделенные энантиомеры из стадии 4 по отдельности переработали в конечные соединения. Раствор 4-[3-хлор-6-этокси-2-фтор-5-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)фенил]пирролидин-2-она (1,7 г, 5,0 ммоль) (из стадии 4) в метаноле (17 мл) по каплям обработали 6,0 М хлороводородом в воде (11 мл, 69 ммоль) и перемешивали при 20°C в течение 30 минут. Реакционную смесь по каплям добавили к ледяному насыщенному раствору бикарбоната натрия (75 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические экстракты промыли насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали с получением заданных продуктов [из пика 1 (1,5 г, 99%); из пика 2 (1,5 г, 99%)], которые использовали без дополнительной очистки. Из пика 1: 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*) δ 7.84 (s, 1H), 7.70 (d, *J*=8.6 Гц, 1H), 4.16-3.99 (m, 1H), 3.83 (q, *J*=7.0 Гц, 2H), 3.65-3.54 (m, 1H), 3.30-3.23 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.33 (dd, *J*=16.8, 8.4 Гц, 1H), 1.30 (t, *J*=7.0 Гц, 3H). ЖХМС для C14H16ClFNO3 (M+H)+: m/z=300,1; найдено: 300,0. Из пика 2: 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*) δ 7.84 (s, 1H), 7.70 (d, *J*=8.6 Гц, 1H), 4.13-4.00 (m, 1H), 3.87-3.77 (m, 2H), 3.65-3.55 (m, 1H), 3.31-3.23 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.32 (ddd, *J*=16.9, 8.4, 1.6 Гц, 1H), 1.30 (t, *J*=7.0 Гц, 3H). ЖХМС для C14H16ClFNO3 (M+H)+: m/z=300,1; найдено: 300,1.

Стадия 6. *Диастереоизомеры 4-[3-хлор-6-этокси-2-фтор-5-(1-гидроксиэтил)фенил]пирролидин-2-она*



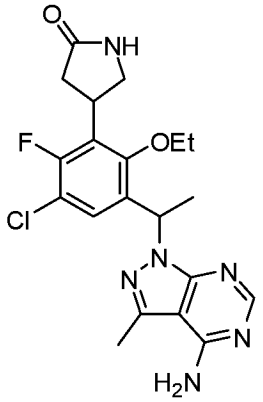
Энантиомеры из стадии 5 по отдельности переработали в конечные продукты. Раствор 4-(3-ацетил-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)пирролидин-2-она (0,402 г, 1,34 ммоль) (из стадии 5) в безводном метаноле (6,7 мл) под атмосферой азота при 0°C обработали тетрагидроборатом натрия (0,10 г, 2,7 ммоль) и перемешивали при 0° C в течение 30 минут. Реакционную смесь погасили водой при 0°C и вылили в воду (50 мл)/этилацетат (100 мл) при перемешивании. Смесь нагрели до комнатной температуры, а водный слой отделили и экстрагировали дополнительным количеством этилацетата (50 мл). Объединенные органические экстракты промыли насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали с получением белых пенистых веществ. Неочищенный материал очистили колоночной флэш-хроматографией, используя ацетонитрил (содержащий 7% метанола) в дихлорметане (0% - 100%), с получением заданных продуктов в виде смесей диастереомеров [из пика 1 (0,40 г, 99%); из пика 2 (0,40 г, 99%)]. Из пика 1: ЖХМС для C14H18ClFNO3 (M+H)+: m/z=302,1; найдено: 302,0. Из пика 2: ЖХМС для C14H18ClFNO3 (M+H)+: m/z=302,1; найдено: 302,1.

Стадия 7. *Диастереоизомеры 4-[3-хлор-5-(1-хлорэтил)-6-этокси-2-фторфенил]пирролидин-2-она*



Смесь диастереоизомеров из стадии 6 по отдельности переработали в конечные продукты. Раствор 4-[3-хлор-6-этокси-2-фтор-5-(1-гидроксиэтил)фенил]пирролидин-2-она (0,41 г, 1,4 ммоль) (из стадии 6) в метиленхлориде (12 мл) обработали *N*,*N*-диметилформамидом (0,011 мл, 0,14 ммоль), затем по каплям обработали тионилхлоридом (0,21 мл, 2,9 ммоль) и перемешивали при 20°C в течение 30 минут. Реакционную смесь по каплям добавили к ледяному насыщенному раствору бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой отделили и промыли насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали с получением заданных продуктов [из пика 1 (0,38 г, 87%); из пика 2 (0,39 г, 89%)] вместе с 17-18% стирола, который образовался в результате элиминирования хлорида. Эти смеси использовали без дополнительной очистки. Из пика 1: ЖХМС для C14H17Cl2FNO2 (M+H)+: m/z=320,1; найдено: 320,0. Из пика 2: ЖХМС для C14H17Cl2FNO2 (M+H)+: m/z=320,1; найдено: 320,0.

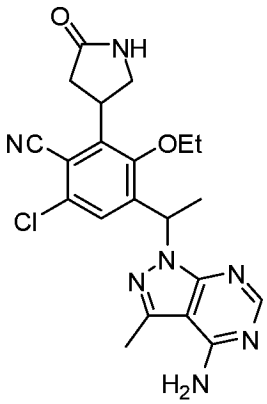
Стадия 8. *Диастереоизомеры 4-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил}пирролидин-2-она*



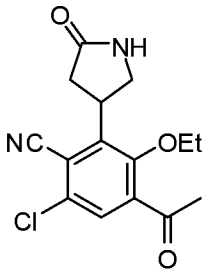
Смесь диастереоизомеров из стадии 7 по отдельности переработали в конечные продукты. Смесь 4-[3-хлор-5-(1-хлорэтил)-6-этокси-2-фторфенил]пирролидин-2-она (0,36 г, 1,1 ммоль) (из стадии 7), 3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина (0,19 г, 1,3 ммоль), карбоната цезия (0,54 г, 1,7 ммоль) и йодида калия (18 мг, 0,11 ммоль) в *N*,*N*-диметилформамиде (7,4 мл) нагревали при 100°C в течение 4,5 часов. Реакционную смесь вылили

в воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл) с получением смеси диастереоизомера ((S)-4-(3-((S)-1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)пирролидин-2-она; (R)-4-(3-((S)-1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)пирролидин-2-она; (S)-4-(3-((R)-1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)пирролидин-2-она; и (R)-4-(3-((R)-1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)пирролидин-2-она). Смесь диастереоизомеров очистили препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 60 мл/мин.) с получением заданных продуктов [из пика 1 выделили пик A (соединение 345) (0,13 г, 54%) и пик B (соединение 346) (0,11 г, 46%); из пика 2 выделили пик A (соединение 347) (0,15 г, 63%) и пик B (соединение 348) (0,14 г, 55%)]. Соединение 346: 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*6) δ 8.12 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.52 (d, *J*=8.5 Гц, 1H), 7.30 (br s, 1H), 6.23 (q, *J*=7.0 Гц, 1H), 4.05-3.90 (m, 1H), 3.88-3.78 (m, 2H), 3.63-3.53 (m, 1H), 3.29-3.20 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.38-2.21 (m, 1H), 1.70 (d, *J*=7.1 Гц, 3H), 1.39 (t, *J*=6.9 Гц, 3H). ЖХМС для C20H23ClFN6O2 (M+H)+: m/z=433,2; найдено: 433,1. Соединение 347: 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*6) δ 8.12 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.53 (d, *J*=8.5 Гц, 1H), 7.26 (br s, 2H), 6.24 (q, *J*=7.0 Гц, 1H), 4.04-3.94 (m, 1H), 3.93-3.85 (m, 1H), 3.84-3.77 (m, 1H), 3.61-3.53 (m, 1H), 3.27-3.22 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.30 (dd, *J*=18.1, 8.6 Гц, 1H), 1.71 (d, *J*=7.1 Гц, 3H), 1.40 (t, *J*=6.9 Гц, 3H). ЖХМС для C20H23ClFN6O2 (M+H)+: m/z=433,2; найдено: 433,1.

Примеры 349-352. Диастереоизомеры 4-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-(5-оксопирролидин-3-ил)бензонитрила

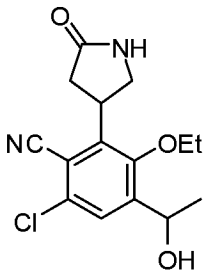


Стадия 1. *Энантиомеры 4-ацетил-6-хлор-3-этокси-2-(5-оксопирролидин-3-ил)бензонитрила*



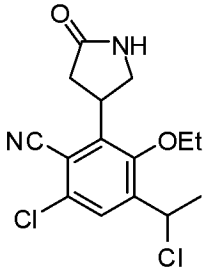
Рацемическую смесь 4-(3-ацетил-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)пирролидин-2-она (0,20 г, 0,67 ммоль) (из Примера 345, стадия 5) и цианида натрия (0,057 г, 1,2 ммоль) в диметилсульфоксиде (1,5 мл) перемешивали при 80°C в течение 3 часов. Реакционную смесь вылили в воду (35 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промыли насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка. Неочищенный материал очистили колоночной флэш-хроматографией, используя эфир (содержащий 10% метанола) в гексанах (0% - 100%), с получением заданного продукта (0,15 г, 71%) в виде смеси энантиомеров. ЖХМС для C15H16ClN2O3 (M+H)+: m/z=307,1; найдено: 307,0. Смесь энантиомеров разделили хиральной ВЭЖХ с получением отдельных энантиомеров в виде пика 1 и пика 2 (RT=5,00 мин. и 10,4 мин.; Phenomenex Lux Cellulose C-2, 21,2×250 мм, размер частиц 5 микрон, элюируя 60% этанола в гексанах при 18 мл/мин.).

Стадия 2. *Диастереоизомеры 6-хлор-3-этокси-4-(1-гидроксиэтил)-2-(5-оксопирролидин-3-ил)бензонитрила*



Энантиомеры из стадии 1 по отдельности переработали в конечные продукты. Раствор 4-ацетил-6-хлор-3-этокси-2-(5-оксопирролидин-3-ил)бензонитрила (из пика 1: 0,83 г, 2,7 ммоль; из пика 2: 0,86 г, 2,8 ммоль) в безводном метаноле (14 мл) под атмосферой азота при 0°C обработали тетрагидроборатом натрия (0,20 г, 5,4 ммоль) и перемешивали при 0° C в течение 30 минут. Реакционную смесь погасили водой при 0°C и вылили в воду (50 мл)/этилацетат (100 мл), при перемешивании. Смесь нагрели до комнатной температуры, а водный слой отделили и экстрагировали дополнительным количеством этилацетата (50 мл). Объединенные органические экстракты промыли насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали с получением заданных продуктов в виде смесей диастереоизомеров [из пика 1 (0,83 г, 99%); из пика 2 (0,87 г, 99%)]. Из пика 1: ЖХМС для C15H18ClN2O3 (M+H)+: m/z=309,1; найдено: 309,1. Из пика 2: ЖХМС для C15H18ClN2O3 (M+H)+: m/z=309,1; найдено: 309,1.

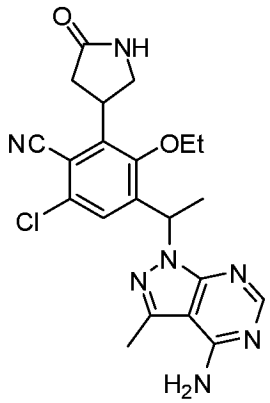
Стадия 3. *Диастереоизомеры 6-хлор-4-(1-хлорэтил)-3-этокси-2-(5-оксопирролидин-3-ил)бензонитрила*



Смесь диастереоизомеров из стадии 2 по отдельности переработали в конечные продукты. Раствор 6-хлор-3-этокси-4-(1-гидроксиэтил)-2-(5-оксопирролидин-3-ил)бензонитрила (из пика 1: 0,83 г, 2,7 ммоль; из пика 2: 0,87 г, 2,8 ммоль) в метиленхлориде (23 мл) обработали *N*,*N*-диметилформамидом (0,021 мл, 0,27 ммоль), затем по каплям обработали тионилхлоридом

(0,490 мл, 6,72 ммоль) и перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Реакционную смесь по каплям добавили к ледяному насыщенному раствору бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой отделили и промыли насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали для получения заданных продуктов в виде смесей диастереоизомеров [из пика 1 (0,85 г, 97%); из пика 2 (0,90 г, 98%)]. Эти смеси использовали без дополнительной очистки. Из пика 1: ЖХМС для C15H17Cl2N2O2 (M+H)+: m/z=327,1; найдено: 327,1. Из пика 2: ЖХМС для C15H17Cl2N2O2 (M+H)+: m/z=327,1; найдено: 327,1.

Стадия 4. *Диастереоизомеры 4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-(5-оксопирролидин-3-ил)бензонитрила*

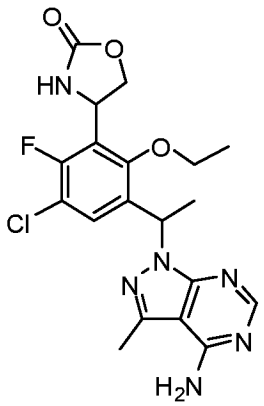


Смесь диастереоизомеров из стадии 3 переработали по отдельности. Смесь 6-хлор-4-(1-хлорэтил)-3-этокси-2-(5-оксопирролидин-3-ил)бензонитрила (из пика 1: 0,85 г, 2,6 ммоль; из пика 2: 0,89 г, 2,7 ммоль), 3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина (0,46 г, 3,1 ммоль), карбоната цезия (1,3 г, 3,9 ммоль) и йодида калия (43 мг, 0,26 ммоль) в *N*,*N*-диметилформамиде (17 мл, 220 ммоль) нагревали при 90°C в течение 3 часов.

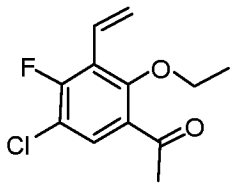
Реакционную смесь вылили в воду (100 мл)/этилацетат (100 мл) и отфильтровали через Целит для удаления черных твердых веществ. Водный слой отделили и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические экстракты промыли насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом натрия,

отфильтровали и концентрировали с получением белых пенистых веществ. Неочищенный материал очистили колоночной флэш-хроматографией, используя метанол в дихлорметане (0% - 20%), с получением заданных продуктов в виде смесей диастереоизомеров [из пика 1 (0,49 г, 43%); из пика 2 (0,53 г, 44%]. Аналитический хиральный ВЭЖХ анализ диастереоизомеров из пика 1 выявил смесь четырех пиков вместо заданных двух пиков из-за эпимеризации. Анализ диастереоизомеров из пика 2 также выявил четыре пика. Оба набора смесей объединили и очистили хиральной ВЭЖХ с получением четырех отдельных пиков (RT=6,41 мин., 8,13 мин., 9,93 мин., 14,4 мин.; Phenomenex Lux Cellulose C-2, 21,2×250 мм, размер частиц 5 микрон, элюируя 60% этанола в гексанах при 18 мл/мин.). Соединения пика 1 (соединение 351), пика 2 (соединение 349), пика 3 (соединение 352) и пика 4 (соединение 350) затем испытали в анализах Примера A3 и B2. Соединение 349: 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*6) δ 8.12 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.30 (br s, 2H), 6.26 (q, *J*=7.0 Гц, 1H), 4.32-4.20 (m, 1H), 4.00-3.91 (m, 1H), 3.90-3.81 (m, 1H), 3.65-3.59 (m, 1H), 3.49-3.42 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.74 (d, *J*=7.0 Гц, 3H), 1.43 (t, *J*=6.9 Гц, 3H). ЖХМС для C21H23ClN7O2 (M+H)+: m/z=440,2; найдено: 440,2. Соединение 352: 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*6) δ 8.12 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.30 (br s, 2H), 6.26 (q, *J*=7.0 Гц, 1H), 4.32-4.19 (m, 1H), 3.97-3.82 (m, 2H), 3.67-3.59 (m, 1H), 3.49-3.40 (m, 1H), 2.59-2.52 (m, 3H), 1.73 (d, *J*=7.0 Гц, 3H), 1.42 (t, *J*=6.9 Гц, 3H). ЖХМС для C21H23ClN7O2 (M+H)+: m/z=440,2; найдено: 440,2.

Примеры 353 и 354. Диастереомеры 4-{3-[1-(4-амино-3-метил-*1H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил}-1,3-оксазолидин-2-она

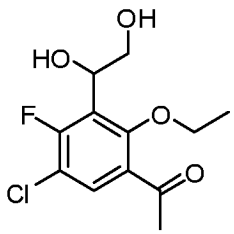


Стадия 1: *1-(5-Хлор-2-этокси-4-фтор-3-винилфенил)этанон*



Смесь 1-(5-хлор-2-этокси-4-фтор-3-йодфенил)этанона (13,3 г, 38,8 ммоль) (из Примера 139, стадия 1), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (7,9 мл, 46 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II), комплекса с дихлорметаном (1:1) (1,0 г, 1,0 ммоль) и карбоната калия (16 г, 120 ммоль) в 1,4-диоксане (200 мл) и воде (100 мл) нагревали при 80°C в течение 2 часов. Смесь охладили до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом. Экстракты промыли насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. В результате очистки на силикагеле, используя этилацетат в гексанах (0-30%), получили заданное соединение, 7,0 г, 74%. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{12}H_{13}ClFO_2$ $(M+H)^+$: m/z=243,0; найдено: 243,1.

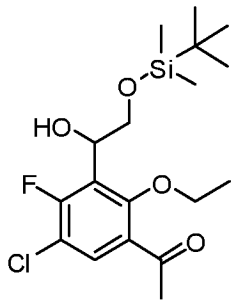
Стадия 2: *1-[5-Хлор-3-(1,2-дигидроксиэтил)-2-этокси-4-фторфенил]этанон*



AD-mix-alpha (5,8 г, 7,3 ммоль) (Aldrich № 392758) перемешивали в *трет*-бутиловом спирте (21 мл) с водой (21 мл) в течение 15 минут. Добавили 1-(5-хлор-2-этокси-4-фтор-3-

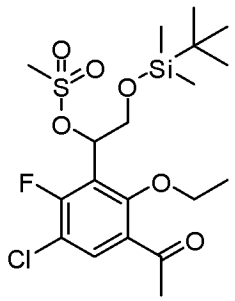
винилфенил)этанон (1,0 г, 4,1 ммоль) (из стадии 1) и перемешивали суспензию в течение 16 часов. Добавили сульфит натрия (6,2 г, 49 ммоль) и перемешивали суспензию в течение 15 минут. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракты промыли насыщенным солевым раствором и высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и выпарили. В результате очистки на силикагеле, используя этилацетат в гексанах (0-80%), получили заданное соединение в виде рацемической смеси, 900 мг, 80%. В результате хиральной очистки на Phenomenex Lux Cellulose C-2, 21,2×250 мм (Chiral Technologies), размер частиц 5 микрон, со скоростью потока 18 мл/мин., используя 20% этанола в гексанах, получили пик 1 (один энантиомер) (время удерживания=7,88 минуты) и пик 2 (один энантиомер) (время удерживания=11 минут); заданный энантиомер представлял собой пик 2. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{12}H_{13}ClFO_3$ $(M-OH)^+$: m/z=259,1; найдено: 259,1.

Стадия 3: *1-[3-(2-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-1-гидроксиэтил)-5-хлор-2-этокси-4-фторфенил]этанон*



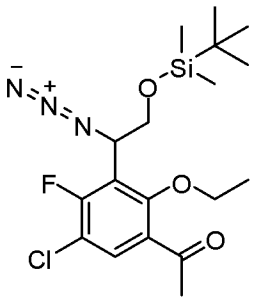
1-[5-Хлор-3-(1,2-дигидроксиэтил)-2-этокси-4-фторфенил]этанон (700 мг, 2 ммоль) (из стадии 2, пик 2) перемешивали в 1,2-дихлорэтане (6 мл) с *N,N*-диизопропилэтиламином (4,0 мл, 23 ммоль) и добавили 1,0 М раствор *трет*-бутилдиметилсилилхлорида в 1,2-дихлорэтане (7,6 мл). Смесь нагревали до 80°C в течение 3 часов и охладили до комнатной температуры. В результате выпаривания и очистки на силикагеле, используя этилацетат в гексанах (0-50%), получили заданное соединение, 800 мг, 80%. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{18}H_{28}ClFO_4SiNa$ $(M+Na)^+$: m/z=413,1; найдено: 413,1.

Стадия 4: *1-(3-Ацетил-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)-2-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}этил метансульфонат*



1-[3-(2-{[*трет*-Бутил(диметил)силил]окси}-1-гидроксиэтил)-5-хлор-2-этокси-4-фторфенил]этанон (700 мг, 2,0 ммоль) (из стадии 3) перемешивали в 1,2-дихлорэтане (15 мл) с триэтиламином (2,0 мл, 14 ммоль) и метансульфоновым ангидридом (670 мг, 3,8 ммоль) при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Смесь вылили в насыщенный солевой раствор и экстрагировали дихлорметаном. Экстракты высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и выпарили с получением заданного соединения, 830 мг, 100%. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{18}H_{27}ClFO_3Si$ $(M-OMs)^+$: m/z=373,1; найдено: 373,1.

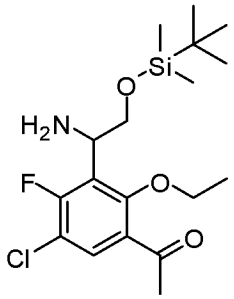
Стадия 5: *1-[3-(1-Азидо-2-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}этил)-5-хлор-2-этокси-4-фторфенил]этанон*



1-(3-Ацетил-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)-2-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}этил метансульфонат (0,83 г, 1,77 ммоль) (из стадии 4) перемешали в диметилсульфоксиде (10 мл) и добавили азид натрия (0,12 г, 1,8 ммоль). Смесь нагревали до 50°C в течение 1 часа и охладили до комнатной температуры. Смесь вылили в насыщенный солевой раствор и экстрагировали этилацетатом. Экстракты высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и выпарили с получением заданного соединения, 736 мг, 100%. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{18}H_{27}ClFN_3O_3SiNa$ $(M+Na)^+$: m/z=438,1; найдено: 438,1.

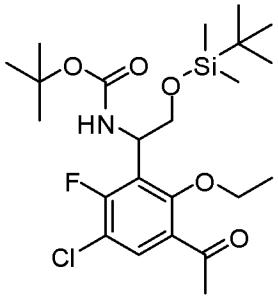
Стадия 6: *1-[3-(1-Амино-2-{[трет-*

бутил(диметил)силил]окси}этил)-5-хлор-2-этокси-4-фторфенил]этанон



1-[3-(1-Азидо-2-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}этил)-5-хлор-2-этокси-4-фторфенил]этанон (750 мг, 1,8 ммоль) (из стадии 5) перемешали в тетрагидрофуране (10 мл) с водой (0,33 мл) и добавили трифенилфосфин. Смесь нагревали до 60°C в течение 2 часов и охладили до комнатной температуры. Добавили насыщенный солевой раствор и экстрагировали смесь этилацетатом. Экстракты высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и выпарили для получения заданного соединения, 700 мг, 100%. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{18}H_{30}ClFNO_3Si$ $(M+H)^+$: m/z=390,2; найдено: 390,2.

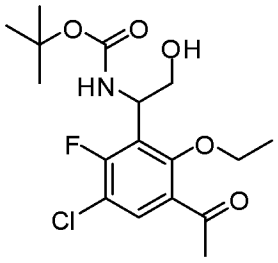
Стадия 7: *трет-Бутил (1-(3-ацетил-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)-2-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}этил)карбамат*



1-[3-(1-Амино-2-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}этил)-5-хлор-2-этокси-4-фторфенил]этанон (700 мг, 2,0 ммоль) (из стадии 6) перемашали в тетрагидрофуране (30 мл) с ди-*трет*-бутилдикарбонатом (780 мг, 3,6 ммоль) и добавили *N,N*-диизопропилэтиламин (0,94 мл, 5,4 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Добавили насыщенный солевой раствор и экстрагировали смесь этилацетатом. Экстракты высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и выпарили. В результате очистки на силикагеле, используя этилацетат в гексанах (0-30%), получили заданное соединение, 550 мг, 60%. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{23}H_{37}ClFNO_5SiNa$ $(M+Na)^+$:

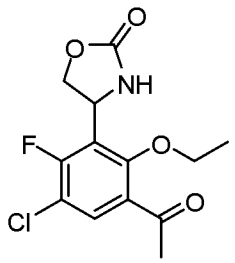
m/z=512,2; найдено: 512,2.

Стадия 8: *трет-Бутил [1-(3-ацетил-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)-2-гидроксиэтил]карбамат*



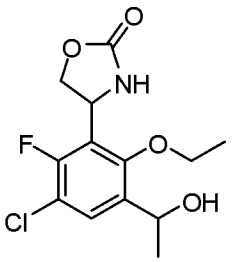
трет-Бутил (1-(3-ацетил-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)-2-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}этил)карбамат (500 мг, 1,0 ммоль) (из стадии 7) перемешали в тетрагидрофуране (10 мл) и добавили 1,0 М раствор *тетра*-н-бутиламмония фторида в тетрагидрофуране (1,5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и выпарили. В результате очистки на силикагеле, используя этилацетат в гексанах (0-50%), получили заданное соединение, 238 мг, 60%. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{17}H_{23}ClFNO_5Na$ $(M+Na)^+$: m/z=398,1; найдено: 398,1.

Стадия 9: *4-(3-Ацетил-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)-1,3-оксазолидин-2-он*



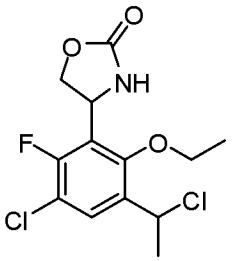
трет-Бутил [1-(3-ацетил-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)-2-гидроксиэтил]карбамат (234 мг, 0,62 ммоль) (из стадии 8) растворили 1,2-дихлорэтане (12 мл) и добавили 2,0 М раствор фосгена в толуоле (0,93 мл). Смесь нагревали до 80°C в течение 1,5 часов. В результате выпаривания и очистки на силикагеле, используя этилацетат в гексанах (0-85%), получили заданное соединение, 175 мг, 93%. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{13}H_{14}ClFNO_4$ $(M+H)^+$: m/z=302,1; найдено: 302,1.

Стадия 10: *4-[3-Хлор-6-этокси-2-фтор-5-(1-гидроксиэтил)фенил]-1,3-оксазолидин-2-он*



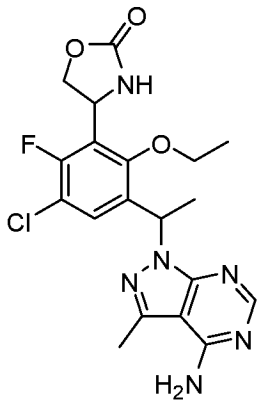
4-(3-Ацетил-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)-1,3-оксазолидин-2-он (175 мг, 0,58 ммоль) перемешали в метаноле (10 мл) при 0°C и добавили тетрагидроборат натрия (33 мг, 0,87 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и выпарили. Добавили воду и экстрагировали смесь этилацетатом. Экстракты промыли насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и выпарили для поулчения приблизительно 1:1 смеси диастереомеров, 175 мг, 99%. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{13}H_{15}ClFNO_4Na$ $(M+Na)^+$: m/z=326,1; найдено: 326,1.

Стадия 11: *4-[3-Хлор-5-(хлорэтил)-6-этокси-2-фторфенил]-1,3-оксазолидин-2-он*



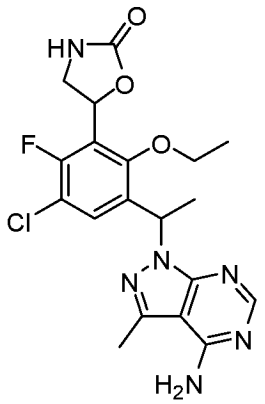
4-[3-Хлор-6-этокси-2-фтор-5-(1-гидроксиэтил)фенил]-1,3-оксазолидин-2-он (150 мг, 0,49 ммоль) (из стадии 10) перемешали в дихлорметане (4 мл) с *N,N*-диметилформамидом (96 мкл) и добавили тионилхлорид (110 мкл, 1,5 ммоль). Смесь выпарили. Добавили воду и экстрагировали смесь этилацетатом. Экстракты промыли насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и выпарили с получением заданного соединения, 159 мг, 100%.

Стадия 12: *4-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил}-1,3-оксазолидин-2-он*

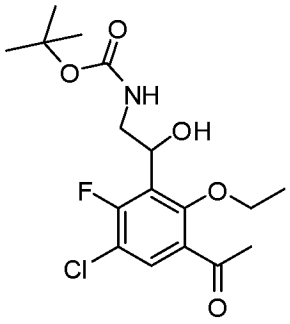


4-[3-Хлор-5-(хлорэтил)-6-этокси-2-фторфенил]-1,3-оксазолидин-2-он (160 мг, 0,50 ммоль) (из стадии 11) перемешали в *N,N*-диметилформамиде (21 мл) с карбонатом цезия (324 мг, 0,99 ммоль) и добавили 3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амин (89 мг, 0,60 ммоль). Смесь нагревали до 80°C в течение 1,5 часов и охладили до комнатной температуры. Смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Экстракты промыли насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и выпарили. В результате очистки препаративной ЖХМС (pH 10), используя ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 30 мл/мин.), выделили два диастереомера (пик 1 [соединение 353] Rt=4,9 мин. и пик 2 [соединение 354] Rt=5,6 мин.); получив соединение 354 в виде заданного одного энантиомера, 28 мг, 13%. Пик 2: расчетное значение по ЖХМС для $C_{19}H_{21}ClFN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z=435,1; найдено: 435,1. ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 8.15 (s, 1 H), 7.62 (m, 1 H), 6.31 (m, 1 H), 5.39 (m, 1 H), 4.79 (m, 1 H), 4.40 (m, 1 H), 3.95 (m, 1 H), 3.80 (m, 1 H), 2.60 (s, 3 H), 1.80 (m, 3 H), 1.40 (m, 3 H).

Примеры 355-358. Диастереомеры 5-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил}-1,3-оксазолидин-2-она



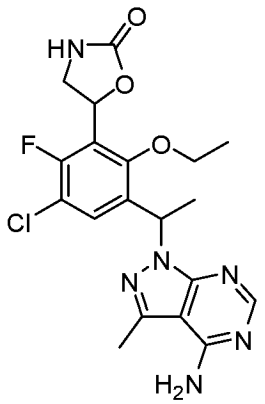
Стадия 1: *трет-Бутил [2-(3-ацетил-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)-2-гидроксиэтил]карбамат*



0,2 М Тетраоксид осмия в воде (10 мл) добавили к раствору *трет*-бутил [(4-хлорбензоил)окси]карбамата (Lawrence Harris, *J. Org.Chem*, **2011**, 76, 358-372) (19 г, 70 ммоль) в ацетонитриле (210 мл) и перемешивали в течение 10 минут. К раствору карбамата добавили 1-(5-хлор-2-этокси-4-фтор-3-винилфенил)этанон (11,2 г, 46 ммоль) (из Примера 353, стадия 1) в виде раствора в ацетонитриле (210 мл), затем добавили воду (50 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение 3 часов при комнатной температуре. Реакцию погасили насыщенным 10 М раствором дисульфита дикалия в воде (240 мл) и перемешивали в течение 5 минут. Добавили воду и экстрагировали реакционную смесь этилацетатом. Экстракты промыли насыщенным раствором бикарбоната натрия, насыщенным солевым раствором и высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и выпарили. В результате очистки на силикагеле, используя этилацетат в гексанах (0-100%), получили заданное соединение в виде рацемической смеси, 16,6 г, 95%. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{17}H_{23}ClFNO_5Na$ $(M+Na)^+$: m/z=398,1; найдено: 398,0.

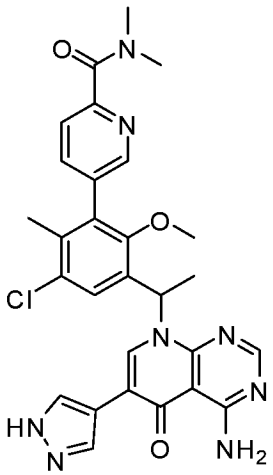
Стадия 2: *5-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил}-1,3-*

оксазолидин-2-он



Заданный один энантиомер (пик 3) получили по такому же способу, как Пример 353 (стадии 8-12), за исключением того, что промежуточное соединение из стадии 1 в этом Примере было рацемическим и, следовательно, на стадии 12 выполнили окончательное разделение четырех диастереомеров. В результате хиральной очистки на Phenomenex Lux Cellulose C-4, 21×250 мм (Chiral Technologies), размер частиц 5 микрон, со скоростью потока 18 мл/мин., используя 30% этанола в гексанах, получили пик 1: соединение 355 (один энантиомер) (время удерживания=12,7 минуты), пик 2: соединение 356 (один энантиомер) (время удерживания=14,2 минуты), пик 3: соединение 357 (один энантиомер) (время удерживания=20,3 минуты) и пик 4: соединение 358 (один энантиомер) (время удерживания=28,9 минуты); наиболее активным энантиомером был пик 3. Расчетное значение по ЖХМС для $C_{19}H_{21}ClFN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z=435,1; найдено: 435,1. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6): δ 8.15 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.71 (d, 1 H), 7.26 (bs, 1 H), 6.23 (m, 1 H), 5.84 (t, 1 H), 3.92 (m, 1 H), 3.83 (m, 1 H), 2.52 (s, 3 H), 1.75 (d, 3 H), 1.40 (m, 3 H).

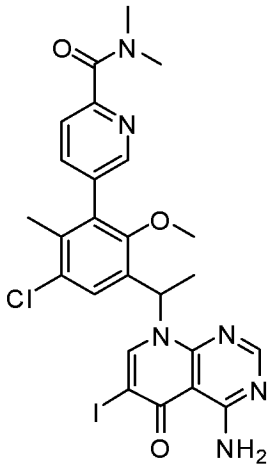
Пример 359. 5-(3-{1-[4-Амино-5-оксо-6-(1*H*-пиразол-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-8(5*H*)-ил]этил}-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамид



Стадия 1. 4-Амино-6-йодпиридо[2,3-d]пиримидин-5(8H)-он

К суспензии 4-аминопиридо[2,3-d]пиримидин-5(8H)-она (производство VWR, 0,48 г, 3,0 ммоль) в ДМФ (8 мл) добавили *N*-йодсукцинимид (0,80 г, 3,6 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь отфильтровали и промыли этилацетатом с получением заданного продукта в виде желтого твердого вещества (0,81 г, 95%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_7H_6IN_4O$ $(M+H)^+$: m/z=289,0; найдено: 289,0.

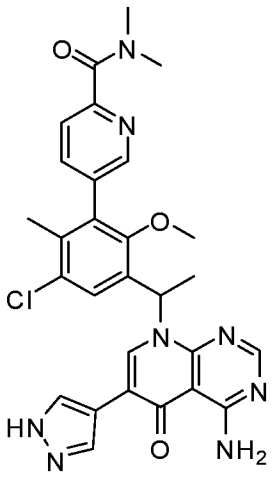
Стадия 2. 5-{3-[1-(4-Амино-6-йод-5-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-8(5H)-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамид



К смеси 4-амино-6-йодпиридо[2,3-d]пиримидин-5(8*H*)-она (255 мг, 0,885 ммоль), карбоната цезия (0,43 г, 1,3 ммоль) и йодида калия (14,7 мг, 0,0885 ммоль) в ДМФ (9,4 мл) добавили 5-[3-хлор-5-(1-хлорэтил)-6-метокси-2-метилфенил]-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамид (325 мг, 0,885 ммоль) (из Примера 25, стадия 1) и перемешивали смесь при 140°C в течение 1 часа. Смесь разбавили

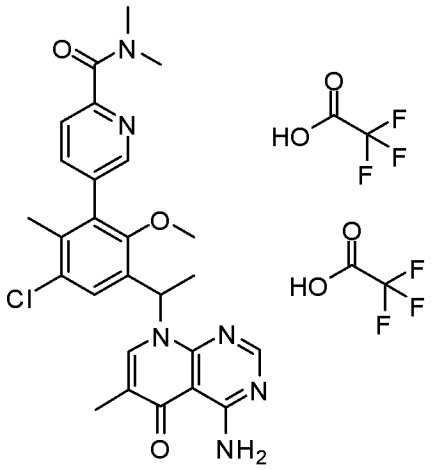
метанолом и очистили на ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного соединения (221 мг, 40%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{25}H_{25}ClIN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z=619,1; найдено: 619,0.

Стадия 3. 5-(3-{1-[4-Амино-5-оксо-6-(1H-пиразол-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-8(5H)-ил]этил}-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамид



Смесь 5-{3-[1-(4-амино-6-йод-5-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-8(5*H*)-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида (10,3 мг, 0,0166 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразола (3,5 мг, 0,018 ммоль), карбоната натрия (3,5 мг, 0,033 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия (II), комплекса с дихлорметаном (1:1) (1,6 мг, 0,0020 ммоль) в ацетонитриле (0,1 мл)/воде (0,03 мл) дегазировали с помощью N_2 и перемешивали при 90°C в течение 2,0 часа. Смесь разбавили метанолом и очистили на ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,1% гидроксида аммония, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта (2,7 мг, 30%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{28}H_{28}ClN_8O_3$ $(M+H)^+$: m/z=559,2; найдено: 559,2.

Пример 360. 5-{3-[1-(4-Амино-6-метил-5-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-8(5*H*)-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида бис(трифторацетат)

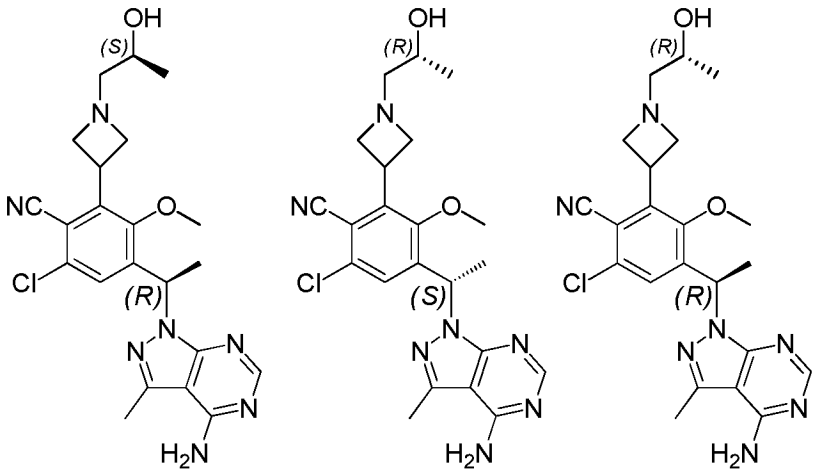


В пробирку для микроволновых реакций загрузили 5-{3-[1-(4-амино-6-йод-5-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-8(5*H*)-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамид (24,0 мг, 0,0388 ммоль), трифтор(метил)борат калия (9,4 мг, 0,078 ммоль), ацетат палладия (2,1 мг, 0,0094 ммоль), дициклогексил(2',6'-диизопропоксибифенил-2-ил)фосфин (8,7 мг, 0,019 ммоль) и карбонат цезия (38 мг, 0,12 ммоль) в толуоле (0,5 мл) и воде (0,06 мл). Реакционную пробирку вакуумировали под высоким вакуумом и заполнили N_2. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение ночи. Смесь разбавили метанолом, отфильтровали и очистили на ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюируя градиентом ацетонитрила в воде, содержащим 0,05% трифторуксусной кислоты, со скоростью потока 30 мл/мин.) с получением заданного продукта в виде бис-ТФК соли (3,0 мг, 15%). Расчетное значение по ЖХМС для $C_{26}H_{28}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z=507,2; найдено: 507,0.

Примеры 361-363. Диастереомеры 4-(1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-6-хлор-2-(1-(2-гидроксипропил)азетидин-3-ил)-3-метоксибензонитрила

На основании стереохимии Примера 269, стереохимия каждого диастереомера предположительно представляет собой 4-((*R*)-1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил)-6-хлор-2-(1-((*S*)-2-гидроксипропил)азетидин-3-ил)-3-метоксибензонитрил (Пример 361), 4-((*S*)-1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил)-6-хлор-2-(1-((*R*)-2-гидроксипропил)азетидин-3-ил)-3-метоксибензонитрил (Пример 362) и 4-((*R*)-1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-

ил)этил)-6-хлор-2-(1-((*R*)-2-гидроксипропил)азетидин-3-ил)-3-метоксибензонитрил (Пример 363) (структуры, показанные ниже)



Синтез Примера 361:

К (*R*)-4-(1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил)-2-(азетидин-3-ил)-6-хлор-3-метоксибензонитрилу (6,00 г, 14,3 ммоль) добавили метанол (72 мл). К полученной суспензии добавили (*S*)-(-)-метилоксиран (2,01 мл, 28,6 ммоль) при комнатной температуре, и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 19 часов. Добавили дополнительное количество (*S*)-(-)-метилоксирана (0,50 мл, 7,2 ммоль) и продолжали перемешивание еще один час. К реакционной смеси добавили воду (280 мл) и перемешали мутный раствор. Смесь экстрагировали метиленхлоридом (300 мл x 4). Органический слой объединили и промыли насыщенным солевым раствором (50 мл), и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией на диоксиде кремния, элюируя MeOH (содержащим приблизительно 0,5% гидроксида аммония) в метиленхлориде. Фракции, содержащие продукт, собрали и выпарили до сухости. Этот остаток дополнительно очистили препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. Образец этого указанного в заголовке соединния анализировали ЯМР спектроскопией и масс-спектрометрией, и получили следующие данные. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8.11 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.30 (br s, 2H), 6.24 (q, *J*=7.0 Гц, 1H), 4.32 (br s, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.59 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.38-2.19 (m,

2H), 1.73 (d, *J*=7.1 Гц, 3H), 1.00 (d, *J*=6.2 Гц, 3H) ppm. ЖХМС для $C_{22}H_{27}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z=456,2; найдено: 456,2.

Синтез Примера 362:

К (*S*)-4-(1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил)-2-(азетидин-3-ил)-6-хлор-3-метоксибензонитрилу (293,0 мг, 0,73 ммоль) добавили метанол (3,7 мл). К полученной суспензии добавили (*R*)-(+)-метилоксиран (103 мкл, 1,46 ммоль) при комнатной температуре, и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 19 часов. Добавили дополнительное количество (*R*)-(+)-метилоксирана (51,3 мкл, 0,73 ммоль) и продолжали перемешивание еще 2,5 часа. К реакционной смеси добавили воду (14 мл) и перемешали мутный раствор. Смесь экстрагировали метиленхлоридом (4×16 мл). Органический слой объединили и промыли насыщенным солевым раствором (50 мл), и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией на диоксиде кремния, элюируя MeOH (содержащим приблизительно 0,5% гидроксида аммония) в метиленхлориде. Фракции, содержащие продукт, собрали и выпарили до сухости. Этот остаток дополнительно очистили препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. Образец указанного в заголовке соединения анализировали ЯМР спектроскопией и масс-спектрометрией, и получили следующие данные. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8.11 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.30 (br s, 2H), 6.24 (q, *J*=7.0 Гц, 1H), 4.37 (br s, 1H), 4.09 (m, 2H), 3.93 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.59 (m, 1H), 3.12 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.39-2.26 (m, 2H), 1.73 (d, *J*=7.1 Гц, 3H), 1.00 (d, *J*=6.2 Гц, 3H) ppm. ЖХМС для $C_{22}H_{27}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z=456,2; найдено: 456,2.

Синтез Примера 363:

К (*R*)-4-(1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил)-2-(азетидин-3-ил)-6-хлор-3-метоксибензонитрилу (6,0 г, 14,3 ммоль) добавили метанол (72 мл). К полученной суспензии добавили (*R*)-(+)-метилоксиран (2,01 мл, 28,6 ммоль) при комнатной температуре, и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 18 часов. К реакционной смеси добавили воду (280 мл) и перемешали мутный раствор. Смесь экстрагировали

метиленхлоридом (300 мл x 4). Органический слой объединили и промыли насыщенным солевым раствором (50 мл), и концентрировали. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией на диоксиде кремния, элюируя MeOH (содержащим приблизительно 0,5% гидроксида аммония) в метиленхлориде. Фракции, содержащие продукт, собрали и выпарили до сухости. Этот остаток дополнительно очистили препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. Образец указанного в заголовке соединения анализировали ЯМР спектроскопией и масс-спектрометрией, и получили следующие данные. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8.11 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.29 (br s, 2H), 6.24 (q, *J*=7.0 Гц, 1H), 4.31 (d, *J*=4.2 Гц, 1H), 4.11-4.00 (m, 1H), 3.98-3.90 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.61-3.53 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.28 (d, *J*=5.9 Гц, 2H), 1.73 (d, *J*=7.1 Гц, 3H), 1.00 (d, *J*=6.2 Гц, 3H) ppm.

Разработали три способа ВЭЖХ для разделения стереозомеров из соединения Примера 269. Способ A разработали для отделения диастереомера Примера 361 от Примера 269. Время удерживания Примера 361 от Примера 269 составило 15,7 мин. и 11,5 мин., соответственно. Хроматографические условия описаны в Таблице B1.

Таблица B1

Колонка	Phenomenex Cellulose 3 (250 мм, 4,6 мм, 5 микрон)
Подвижная фаза	89,9% гексан/ 10% этанол/ 0,1% диэтиламин (предварительно смешанные)
Скорость потока	1 мл/мин.
Время записи хроматограммы	30 минут
Длина волны детектора	247 нм
Количественное определение	Отношение площади пика

Способ B разработали для отделения диастереомера Примера 362 от Примера 269. Время удерживания Примера 362 от Примера 269 составило 26,4 мин. и 21,7 мин., соответственно. Хроматографические условия описаны в Таблице B2.

Таблица B2

Колонка	Phenomenex Cellulose 4 (250 мм, 4,6 мм, 5 микрон)
Подвижная фаза	84,9% гексан/ 15% этанол/ 0,1% диэтиламин (предварительно смешанные)
Скорость потока	1 мл/мин.
Время записи хроматограммы	40 минут
Длина волны детектора	247 нм
Количественное определение	Отношение площади пика

Способ C разработали для отделения трех стереоизомеров Примера 361, Примера 362 и Примера 363 от Примера 269. Стереоизомеры Примера 361, Примера 362 и Примера 363 элюировались при времени удерживания 12,9 мин. в виде широкой полосы, тогда как Пример 269 элюировался при времени удерживания 14,3 мин. Оценка содержания энантиомера, Примера 363, может быть выполнена комбинацией данных, полученных из Способов A, B и C. Хроматографические условия описаны в Таблице B3.

Таблица B3

Колонка	Phenomenex Cellulose 1 (250 мм, 4,6 мм, 5 микрон)
Подвижная фаза	88% гексанов, 12% этанола (содержит 0,1% диэтиламина)
Скорость потока	1 мл/мин.
Время записи хроматограммы	25 минут
Длина волны детектора	247 нм
Количественное определение	Отношение площади пика

Пример A1: Ферментный анализ PI3K

Набор для люминесцентного анализа PI3-киназы, включая субстрат липидкиназы, D-мио-фосфатидилинозитол 4,5-бифосфат (PtdIns(4,5)P2)D (+)-sn-1,2-ди-O-октаноилглицерил, 3-O-фосфо-связанный (PIP2), биотинилированный I(1,3,4,5)P4, PI(3,4,5)P3

белковый анализатор, был закуплен у компании Echelon Biosciences (Солт-Лейк-Сити, штат Юта). Набор обнаружения GST AlphaScreen™, включая донорные и акцепторные шарики, был закуплен у компании PerkinElmer Life Sciences (Уолтем, штат Массачусетс). PI3Kδ (p110δ /p85α) была закуплена у компании Millipore (Бедфорд, штат Массачусетс). АТФ, $MgCl_2$, DTT, ЭДТА, HEPES и CHAPS были закуплены у компании Sigma-Aldrich (Сент-Луис, штат Миссури).

Анализ AlphaScreen™ на PI3Kδ

Реакцию киназы проводили в 384-луночном планшете REMP производства Thermo Fisher Scientific, с конечным объемом 40 мкл. Сначала ингибиторы серийно разбавили в ДМСО и поместили в лунки планшета, затем добавили другие компоненты реакции. Конечная концентрация ДМСО в образце составила 2%. Анализы PI3K выполняли при комнатной температуре в 50 мМ растворе HEPES, pH 7,4, 5 мМ $MgCl_2$, 50 мМ NaCl, 5 мМ DTT и 0,04% CHAPS. Реакции инициировали добавлением АТФ, конечную реакционную смесь, состоящую из 20 мкМ PIP2, 20 мкМ АТФ, 1,2 нМ PI3Kδ, инкубировали в течение 20 минут. Затем 10 мкл реакционной смеси переместили в 5 мкл 50 нМ раствора биотинилированного I(1,3,4,5)P4 в погашающем буфере: 50 мМ HEPES pH 7,4, 150 мМ NaCl, 10 мМ ЭДТА, 5 мМ DTT, 0,1% Твин-20, затем добавили 10 мкл донорных и акцепторных шариков AlphaScreen™, суспендированных в погашающем буфере, содержащем 25 нМ белкового анализатора PI(3,4,5)P3. Конечная концентрация донорных и акцепторных шариков составила 20 мг/мл. Планшет закрыли, а затем инкубировали планшет в темном месте при комнатной температуре в течение 2 часов. Активность продукта определили при помощи микропланшет-ридера Fusion-alpha (Perkin-Elmer). Определение IC_{50} выполнили построением кривой зависимости процентной контрольной активности от логарифма концентрации ингибитора с использовании программного обеспечения GraphPad Prism 3.0.

Пример A2: Ферментный анализ PI3K

Материалы: Субстрат липидкиназы, фосфоинозитол-4,5-бифосфат (PIP2) были закуплены у компании Echelon Biosciences (Солт-Лейк-Сити, штат, Юта). Изоформы α, β, δ и γ PI3K были закуплены у

компании Millipore (Бенфорд, штат Массачусетс). АТФ, $MgCl_2$, DTT, ЭДТА, MOPS и CHAPS были закуплены у компании Sigma-Aldrich (Сент-Луис, штат Миссури).

Реакцию киназы проводили в 96-луночном планшете с прозрачным дном производства Thermo Fisher Scientific, с конечным объемом 24 мкл. Сначала ингибиторы серийно разбавили в ДМСО и поместили в лунки планшета, а затем добавили другие компоненты реакции. Конечная концентрация ДМСО в образце составила 0,5%. Анализы PI3K выполняли при комнатной температуре в 20 мМ растворе MOPS, pH 6,7, 10 мМ $MgCl_2$, 5 мМ DTT и 0,03% CHAPS. Подготовленная реакционная смесь содержала 50 мкМ PIP2, киназу и различные концентрации ингибиторов. Реакции инициировали добавлением АТФ, содержащей 2,2 мкКи [γ-^{33}P]АТФ до конечной концентрации 1000 мкМ. Конечные концентрации изоформ α, β, δ и γ PI3K в образце составили 1,3, 9,43 2,9 и 10,8 нМ, соответственно. Реакционные смеси инкубировали в течение 180 минут, реакции остановили добавлением 100 мкл 1 М раствора фосфата калия, pH 8,0, 30 мМ погашающего буфера ЭДТА. Затем 100 мкл аликвоту реакционного раствора перенесли в 96-луночный фильтровальный планшет Millipore MultiScreen IP 0,45 мкм PVDF (фильтровальный планшет предварительно увлажнили 200 мкл 100% этанола, дистиллированной водой и 1 М раствором фосфата калия, pH 8,0, соответственно). Фильтровальный планшет отсасывали на приборе Millipore Manifold под вакуумом, промыли 18 × 200 мкл промывочным буфером, содержащим 1 М фосфат калия, pH 8,0 и 1 мМ АТФ. После высушивания отсасыванием и промаканием, планшет высушили на воздухе в инкубаторе при 37°C в течение ночи. Затем к пленшету присоединили переходник Packard TopCount (Millipore), затем добавили 120 мкл сцинтилляционной смеси Microscint 20 (Perkin Elmer) в каждую лунку. Пшаншет закрыли и определили радиоактивность продукта подсчетом сцинтилляций на приборе Topcount (Perkin-Elmer). Определение IC_{50} выполнили построением кривой зависимости процентной контрольной активности от логарифма концентрации ингибирования, используя программное обеспечение GraphPad Prism 3.0.

Пример А3: Анализ сцинтилляционного приближения PI3Kδ

Материалы

[γ-^{33}P]АТФ (10 мКи/мл) был закуплен у компании Perkin-Elmer (Уолтем, штат Массачусетс). Субстрат липидкиназы, D-мио-фосфатидилинозитол 4,5-бифосфат (PtdIns(4,5)P2)D (+)-sn-1,2-ди-O-октаноилглицерил, 3-O-фосфо-связанный (PIP2), CAS 204858-53-7, был закуплен у компании Echelon Biosciences (Солт-Лейк-Сити, штат Юта). PI3Kδ (p110δ /p85α) была закуплена у компании Millipore (Бедфорд, штат Массачусетс). АТФ, $MgCl_2$, DTT, ЭДТА, MOPS и CHAPS были закуплены у компании Sigma-Aldrich (Сент Луис, штат Миссури). Сцинтилляционные шарики YSi SPA с агглютинином пшеничных зародышей (WGA) были закуплены у компании GE Healthcare Life Sciences (Пискатавэй, штат Нью-Джерси).

Реакцию киназы проводили в полистирольном 384-луночном матричном белом планшете производства Thermo Fisher Scientific, с конечным объемом 25 мкл. Сначала ингибиторы серийно разбавили в ДМСО и поместили в лунки планшета, а затем добавили другие компоненты реакции. Конечная концентрация ДМСО в образце составила 0,5%. Анализы PI3K выполняли при комнатной температуре в 20 мМ растворе MOPS, pH 6,7, 10 мМ $MgCl_2$, 5 мМ DTT и 0,03% CHAPS. Реакции инициировали добавлением АТФ, конечная реакционная смесь содержала 20 мкМ PIP2, 20 мкМ АТФ, 0,2 мкКи [γ-^{33}P]АТФ, 4 нМ PI3Kδ. Реакционные смеси инкубировали в течение 210 минут, а затем остановили реакции добавлением 40 мкл суспензии шариков SPA в погашающем буфере: 150 мМ фосфата калия, pH 8,0, 20% глицерина, 25 мМ ЭДТА, 400 мкМ АТФ. Конечная концентрация шариков SPA составила 1,0 мг/мл. Планшет закрыли и встряхивали в течение ночи при комнатной температуре, затем центрифугировали при 1800 об./мин. в течение 10 минут, радиоактивность продукта определили сцинтилляционным подсчетом на приборе Topcount (Perkin-Elmer). Определение IC_{50} выполнили построением кривой зависимости процентной контрольной активности от логарифма концентрации ингибитора, используя программное обеспечение GraphPad Prism 3.0. Данные IC_{50} для Примеров, определенные с помощью Анализа А3, представлены в Таблице 10. Данные IC_{50} для

Примеров 361 и 363, определенные с помощью Анализа А2, представлены в Таблице 10а.

Таблица 10

№ Примера	PI3Kδ SPA IC_{50} (нМ)*
1	+
2	+
3	+
4	+
5	+
6	+
7	+
8	+
9	+
10	+
11	+
12	++++
13	+
14	+
15	+
16	+
17	+
18	+
19	+
20 (1ый пик)	+
20 (2ой пик)	+++
21	+
22	+
23	+
24	+
25 (1ый пик)	++++
25 (2ой пик)	+
26	+
27	+
28	+
29	+
30	+
31	+

№ Примера	PI3Kδ SPA IC_{50} (нМ)*
32	+
33	+
34	+
35	+
36	+
37	+
38	++
39	+++
40	++
41	+++
42	+
43	+
44	+
45	+
46	+
47	+
48	+
49	+
50	+
51	+
52	+
53	+
54	++
55	++
56	++
57	+
58	+
59	+
60	+
61	+
62	+
63	+
64	+
65	+
66	+
67 ($1^{ый}$ пик)	+

№ Примера	PI3Kδ SPA IC_{50} (нМ)*
68 (1ый пик)	+
69	+
70	+
71	+
72	+
73	+
74 (1ый пик)	+
75	+
76	+
77	+
78	+
79	+
80	+
81	+++
82	+
83	+
84	+++
85	+++
86	+
87	+
88	+
89	+
90	+
91	+
92	+
93	+
94	+
95	+
96	+
97	+
98	+
99	+
100	+
101	+
102	+
103	+

№ Примера	PI3Kδ SPA IC_{50} (нМ)*
104	+
105	+
106	+
107	+
108	+
109	+
110	+
111	+
112	+
113	+
114	+
115	+
116	+
117	+
118	+
119	+
120	+
121	+
122	+
123	+
124	+
125	+
126	+
127	+
128	+
129	+
130	+
131	+
132	+
133	+
134	+
135	+
136	+
137	+
138	+
139 ($1^{ый}$ пик)	+

№ Примера	PI3Kδ SPA IC_{50} (нМ)*
140	+
141	+
142	+
143	+
144	+
145	+
146	+
147	+
148	+
149	+
150	+
151	+
152	+
153	+
154	+
155	+
156	+
157	+
158	+
159	+
160	+
161	+
162	+
163	+
164	+
165	+
166	+
167	+
168	+
169	+
170	+
171	+
172	+
173	+
174	+
175	+

№ Примера	PI3Kδ SPA IC_{50} (нМ)*
176	+
177	+
178	+
179	+
180	+
181	+
182	+
183	+
184	+
185	+
186	+
187	+
188	+
189	+
190	+
191	+
192	++
193	+++
194	+
195	+
196	+
197	+
198	+
199	+
200	+
201	+
202	+
203	+
204	+
205	+
206	+
207	+
208	+
209	++
210	+
211	+

№ Примера	PI3Kδ SPA IC_{50} (нМ)*
212	+
213	+
214	+
215	+
216	+
217	+
218	+
219	+
220	+
221	+
222	+
223	+
224	+
225	+
226	+
227	+
228	+
229	+
230	+
231	+
232	+
233	+
234	+
235	+
236	+
237	+
238	+
239	+
240	+
241	+
242	+
243	+
244	+
245	+
246	+
247	+

№ Примера	PI3Kδ SPA IC_{50} (нМ)*
248	+
249	+
250	+
251	+
252	+
253	+
254	+
255	+
256	+
257	+
258	+
259	+
260	+
261	+
262	+
263	+
264	+
265	+
266	+
267	+
268	+
269	+
270	+
271	+
272	+
273	+
274	+
275	+
276	+
277	+
278	+
279	+
280	+
281	+
282	+
283	+

№ Примера	PI3Kδ SPA IC_{50} (нМ)*
284	+
285	+
286	+
287	+
288	+
289	+
290	+
291	+
292	+
293	+
294	+
295	+
296	+
297	+
298 (1ый пик)	+
299	+
300	+
301	+
302	+
303	+
304	+
305	+
306	+
307	+
308	+
309	+
313 (2ой пик)	+
314 (2ой пик)	+
315	+
316	+
317	+
318	+
319	+
320	+
321 (1ый пик)	+
322 (1ый пик)	+

№ Примера	PI3Kδ SPA IC_{50} (нМ)*
326	+
327	+
328	+
329	+
330	+
331	+
332	+
333	+
334	+
335	+
336	+
337	+
338	+
339	+
340	+
341	+
342	+
343	+
344	+
310	+
311	+
323 (1ый пик)	+
323 (2ой пик)	+
323 (3ий пик)	+++
323 (4ый пик)	+
324 (1ый пик)	+++
324 (2ой пик)	+
325	+
345	+++
346	+
347	+
348	+++
349	+
350	+++++
351	+++
352	+

№ Примера	PI3Kδ SPA IC_{50} (нМ)*
353	+++++
354	+
355	+++
356	+++
357	+
358	+++++
359	+
360	+
362	+

* символы в столбце:

+ относится к≤10 нМ

++ относится к от >10 нМ до 50 нМ

+++ относится к от >50 нМ до 200 нМ

++++ относится к от >200 нМ до 500 нМ

+++++ относится к >500 нМ

Таблица 10a

№ Примера	PI3Kδ IC_{50} (нМ)*
361	+++++
363	+++

* символы в столбце:

+ относится к≤10 нМ

++ относится к от >10 нМ до 50 нМ

+++ относится к от >50 нМ до 200 нМ

++++ относится к от >200 нМ до 500 нМ

+++++ относится к >500 нМ

Пример B1: Анализ пролиферации B-клеток

Для получения B-клеток мононуклеарные клетки периферической крови человека (PBMC) выделили из периферийной крови нормального, не употребляющего лекарства донора, путем стандартного центрифугирования с градиентом плотности на приборе Ficoll-Hypague (GE Healthcare, Пискатавэй, штат Нью-Джерси) и инкубировали с микрошариками анти-CD19 (Miltenyi Biotech, Оберн, штат Калифорния). Затем B-клетки очистили положительным иммуноотбором, используя прибор autoMacs (Miltenyi Biotech), в соответствии с инструкцией производителя.

Очищенные B-клетки (2×10^5/лунка/200 мкл) выращивали в 96-луночных ультра-низкосвязывающих планшетах (Corning, Корнинг, штат Нью-Йорк) в RPMI1640, 10% FBS и анти-человеческом F(ab')2 коз (Invitrogen, Карлсбад, штат Калифорния), в присутствии различного количества исследуемых соединений, в течение трех дней. Затем к культурам B-клеток добавляли [^{3}H]-тимидин (1 мкКи/лунка) (PerkinElmer, Бостон, штат Массачусетс) в PBS еще на 12 часов, затем введенные радиоактивные соединения отделяли фильтрацией с водой через фильтры GF/B (Packard Bioscience, Мериден, штат Коннектикут) и измеряли методом подсчета жидкостной сцинтилляции при помощи TopCount (Packard Bioscience).

Пример B2: Анализ пролиферации клеток Пфейфера

Клеточную линию Пфейфера (диффузная B-крупноклеточная лимфома) закупили у компании ATCC (Манассас, штат Вирджиния) и хранили в рекомендованной клеточной среде (RPMI и 10% FBS). Для измерения антипролиферативной активности рассматриваемых соединений, клетки Пфейфера высеяли в культуральную среду (2×10^3 клеток/лунка/200 мкл) в 96-луночные ультра-низкосвязывающие планшеты (Corning, Корнинг, штат Нью-Йорк), в присутствии или в отсутствие концентрационного диапазона исследуемых соединений. Через 3-4 дня к клеточным культурам добавляли [^{3}H]-тимидин (1 мкКи/лунка) (PerkinElmer, Бостон, штат Массачусетс) в PBS еще на 12 часов, затем введенные радиоактивные соединения отделяли фильтрацией с водой через фильтры GF/B (Packard Bioscience, Мериден, штат Коннектикут) и измеряли методом подсчета жидкостной сцинтилляции при помощи TopCount (Packard Bioscience). Данные IC50 для некоторых соединений представлены в Таблице 11.

Таблица 11

№ Примера	IC_{50} Пфейфера (нМ)*
67 (1ый пик)	+
68 (1ый пик)	+
75	+
96	+

№ Примера	IC_{50} Пфейфера (нМ)*
102	+
103	++
104	++
111	+
114	+
121	++
139 ($1^{ый}$ пик)	+
140	+
142	+
144	+
148	+
149	+
152	+
154	+
157	++
163	++
167	+
177	+
191	+
195	+
196	+
198	+
200	+
213	+
214	+
215	+
219	+
220	+
221	+
222	+
248	+
257	+
262	+
264	+
268	+
269	+

№ Примера	IC_{50} Пфейфера (нМ)*
270	+
271	+
300	+
303	+
313($2^{ой}$ пик)	+
314 ($2^{ой}$ пик)	+
315	+
354	+
357	+
346	+
347	+
349	+

* символы в столбце:

+ относится к≤10 нМ

++ относится к от >10 нМ до 50 нМ

Пример C: Анализ фосфорилирования Akt

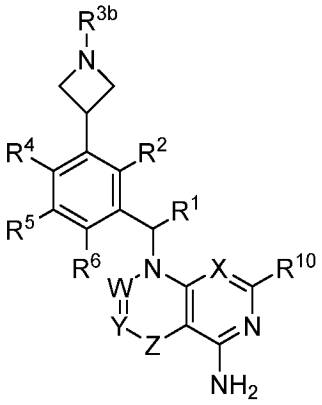
Клетки Ramos (B-лимфоциты лимфомы Беркитта) закупили у компании ATCC (Манассас, штат Вирджиния) и хранили в RPMI1640 и 10% FBS. Клетки (3×10^7 клеток/пробирка/3 мл в RPMI) инкубировали с различными количествами исследуемых соединений в течение 2 часов при 37 °C, а затем стимулировали анти-человеческим IgM F(ab')2 коз (5 мкг/мл) (Invitrogen) в течение 17 минут на водяной бане при 37 °C. Стимулированные клетки осадили центрифугированием при 4°C и приготовили полные клеточные экстракты при помощи 300 мкл лизисного буфера (Cell Signaling Technology, Данверс, штат Массачусетс). Полученные лизаты обработали ультразвуком и собрали надосадочные жидкости. Степень фосфорилирования Akt в надосадочных жидкостях анализировали с использованием сэндвичевых наборов для твердофазного иммуноферментного анализа PathScan фосфо-Akt1 (Ser473) (Cell Signaling Technology), в соответствии с инструкцией производителя.

По представленному выше описанию специалистам в данной области понятны различные модификации настоящего изобретения, помимо описанных в настоящем документе. Подразумевается, что такие модификации также входят в рамки приложенной формулы

изобретения. Полное содержание каждой ссылки, включая все патенты, патентные заявки и публикации, цитируемые в настоящей заявке, включено в настоящую заявку посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

1. Соединение Формулы I:



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X представляет собой CR^9 или N;

W представляет собой CR^7 или N;

Y представляет собой CR^8, CR^{8a} или N;

Z представляет собой связь или C(=O);

при условии, что -W=Y-Z- представляет собой $-CR^7=CR^8$, $-N=CR^8-$, $CR^7=CR^{8a}C(=O)-$, $N=CR^{8a}C(=O)-$ или $CR^7=N-C(=O)-$;

R^1 представляет собой C_{1-3} алкил;

R^2 представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галоалкил, C_{1-6} галоалкокси, фенил или 5-6-членный гетероарил; причем каждый указанный фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси и C_{1-4} галоалкокси;

R^4 представляет собой H, галоген, OH, CN, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галоалкокси;

R^5 представляет собой галоген, OH, CN, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галоалкокси или циклопропил;

R^6 представляет собой H, галоген, OH, CN, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галоалкокси;

R^7 представляет собой H или C_{1-4} алкил;

R^8 представляет собой H, галоген, -OH, -CN, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галоалкил, Cy^2, (C_{1-3} алкилен)-Cy^2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(=O)R^{b2}$, $C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=O)OR^{a2}$, $OC(=O)R^{b2}$, $OC(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(=O)OR^{b2}$, $NR^{c2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^e)R^{b2}$, $C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(=O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(=O)R^{b2}$, $S(=O)_2R^{b2}$ или $S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$; где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами R^{11};

R^{8a} представляет собой H, галоген, –CN, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галоалкил, Cy^2, (C_{13} алкилен)–Cy^2, $C(=O)R^{b2}$, $C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=O)OR^{a2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(=O)OR^{b2}$, $NR^{c2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(=O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(=O)R^{b2}$, $S(=O)_2R^{b2}$ или $S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$; где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами R^{11};

R^9 представляет собой H, галоген, OH, CN, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галоалкил, C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галоалкокси;

R^{10} представляет собой H или C_{1-4} алкил;

каждый R^e независимо выбран из H, CN, OH, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси;

каждый R^{3b} независимо выбран из Cy^1, –(C_{1-3} алкилен)–Cy^1, галогена, CN, NO_2, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галоалкила, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=O)OR^{a1}$, $OC(=O)R^{b1}$, $OC(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(=O)OR^{b1}$, $NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^e)R^{b1}$, $C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(=O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)R^{b1}$, $S(=O)_2R^{b1}$ и $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$; где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными группами R^{11};

каждый Cy^1 независимо выбран из C_{3-7} циклоалкила, 4–7-членного гетероциклоалкила, фенила и 5–6-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами R^{11};

каждый R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} и R^{d1} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галоалкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, 4–7-членного гетероциклоалкила, фенила и 5–6-членного гетероарила; где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-7} циклоалкил, 4–7-членный гетероциклоалкил, фенил и 5–6-членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными группами R^{11};

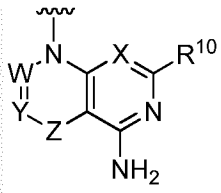
или R^{c1} и R^{d1} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4–, 5–, 6– или 7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена –OH или C_{1-3} алкилом;

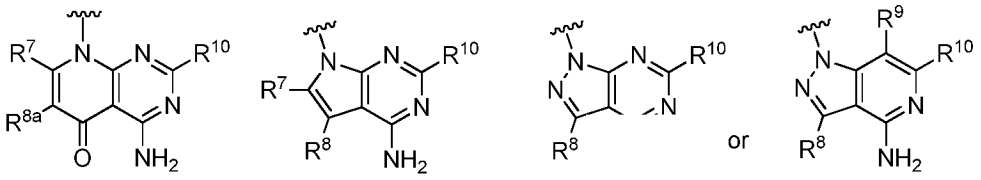
каждый Cy^2 независимо выбран из C_{3-7} циклоалкила, 4–7-членного гетероциклоалкила, фенила, 5–6-членного гетероарила или 9–10-членного бициклического гетероарила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами R^{11};

каждый R^{a2}, R^{b2}, R^{c2} и R^{d2} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галоалкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, 4–7-членного гетероциклоалкила, фенила и 5–6-членного гетероарила; где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-7} циклоалкил, 4–7-членный гетероциклоалкил, фенил и 5–6-членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными группами R^{11};

или R^{c2} и R^{d2} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена –OH или C_{1-3} алкилом; и

каждый R^{11} независимо выбран из OH, NO_2, CN, галогена, C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила, C_{2-3} алкинила, C_{1-3} галоалкила, циано–C_{1-3} алкила, HO–C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси–C_{1-3} алкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галоалкокси, амино, C_{1-3} алкиламино, ди(C_{1-3} алкил)амино, тио, C_{1-3} алкилтио, C_{1-3} алкилсульфинила, C_{1-3} алкилсульфонила, карбамила, C_{1-3} алкилкарбамила, ди(C_{1-3} алкил)карбамила, карбокси, C_{1-3} алкилкарбонила, C_{1-4} алкоксикарбонила, C_{1-3} алкилкарбониламино, C_{1-3} алкилсульфониламино, аминосульфонила, C_{1-3} алкиламиносульфонила, ди(C_{1-3} алкил)аминосульфонила, аминосульфониламино, C_{1-3} алкиламиносульфониламино, ди(C_{1-3} алкил)аминосульфониламино, аминокарбониламино, C_{1-3} алкиламинокарбониламино и ди(C_{1-3} алкил)аминокарбониламино.

2. Соединение по п. 1, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  фрагмент представляет собой:



3. Соединение по любому из пп. 1–2 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^1 представляет собой метил.

4. Соединение по любому из пп. 1–3 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-3} алкокси или фенил; при этом указанный фенил

необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена.

5. Соединение по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^4 представляет собой галоген, CN или C_{1-4} алкил.

6. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^5 представляет собой галоген или CN.

7. Соединение по любому из пп. 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^6 представляет собой H.

8. Соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^7 представляет собой H.

9. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^8 представляет собой H, галоген, CN, C_{1-6} алкил или Cy^2; где Cy^2 выбран из C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-7-членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными группами R^{11}.

10. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^8 представляет собой H, галоген, CN, C_{1-6} алкил или Cy^2; где Cy^2 выбран из C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила или 4-7-членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1 R^{11}, выбранным из OH, CN, галогена, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галоалкила, HO-C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси-C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галоалкокси, амино, C_{1-3} алкиламино, ди(C_{1-3} алкил)амино, карбамила, C_{1-3} алкилкарбамила и ди(C_{1-3} алкил)карбамила.

11. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^8 представляет собой H, галоген, CN, метил или Cy^2; где Cy^2 выбран из циклопропила, фенила, пиразольного кольца, пиридинового кольца или пиримидинового кольца, каждое из которых необязательно замещено 1 R^{11}, выбранным из OH, CN, фтора, метила, 2-гидроксиэтила, диметилкарбамила, амино, метилкарбамила и диметилкарбамила.

12. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^{8a} представляет собой H, галоген, -CN, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галоалкил или Cy^2.

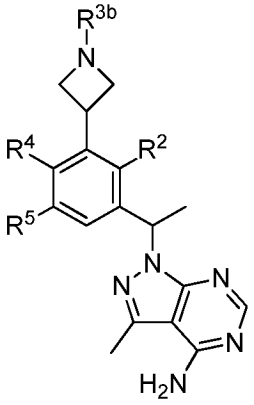
13. Соединение по любому из пп. 1–8 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^{8a} представляет собой H или галоген.

14. Соединение по любому из пп. 1–13 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^{9} представляет собой H.

15. Соединение по любому из пп. 1–14 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^{10} представляет собой H.

16. Соединение по любому из пп. 1–15, отличающееся тем, что каждый R^{11} независимо представляет собой OH, CN, галоген, C_{1-3} алкил, C_{1-3} галоалкил, HO–C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси–C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галоалкокси, амино, C_{1-3} алкиламино, ди(C_{1-3} алкил)амино, карбамил, C_{1-3} алкилкарбамил или ди(C_{1-3} алкил)карбамил.

17. Соединение по любому из пп. 1–15, имеющее Формулу VIa:



VIa

или его фармацевтически приемлемая соль.

18. Соединение по п. 1, выбранное из:

1-{1-[5-Хлор-3-(1-изопропилазетидин-3-ил)-2-метокси-4-метилфенил]этил}-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина;

1-{1-[3-(1-Ацетилазетидин-3-ил)-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил]этил}-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина;

1-{1-[5-Хлор-2-метокси-4-метил-3-(1-пропионилазетидин-3-ил)фенил]этил}-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина;

1-(1-{5-Хлор-3-[1-(циклопропилметил)азетидин-3-ил]-2-метокси-4-метилфенил}этил)-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина;

1-{1-[5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(1-метилазетидин-3-ил)фенил]этил}-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина;

1-{1-[5-Хлор-3-(1-этилазетидин-3-ил)-2-метокси-4-

метилфенил]этил}-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина;

1-{1-[5-Хлор-3-(1-изобутилазетидин-3-ил)-2-метокси-4-метилфенил]этил}-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина;

1-{1-[3-(1-втор-бутилазетидин-3-ил)-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил]этил}-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина;

1-(1-{5-Хлор-2-метокси-3-[1-(2-метоксиэтил)азетидин-3-ил]-4-метилфенил}этил)-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина;

3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-N-метилазетидин-1-карбоксамида;

5-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида;

5-{3-[1-(4-Амино-7*H*-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида;

1-{1-[5-Хлор-4-фтор-3-(1-изопропилазетидин-3-ил)-2-метоксифенил]этил}-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина;

5-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида;

5-{3-[1-(4-Амино-3-йод-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида;

4-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида;

4-(3-(1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)-*N*-метилпиколинамида;

4-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-*N*-(2-гидроксиэтил)пиридин-2-карбоксамида;

4-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-*N*-(2-гидроксиэтил)-*N*-метилпиридин-2-карбоксамида;

2-(4-(3-(1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)-1*H*-пиразол-1-ил)этанола;

3'-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5'-хлор-3-фтор-2'-метокси-*N*,*N*,6'-триметилбифенил-4-карбоксамида;

3'-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-

ил)этил]-5'-хлор-3-фтор-2'-метокси-*N*,6'-диметилбифенил-4-карбоксамида;

5-(3-(1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)-*N*-(2-гидроксиэтил)пиколинамида;

4-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-*N*-(2-гидроксиэтил)-*N*-метилпиридин-2-карбоксамида;

5-{3-[1-(4-Амино-5-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-8(5*H*)-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида;

4-Амино-8-(1-{5-хлор-2-метокси-4-метил-3-[5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил]фенил}этил)пиридо[2,3-d]пиримидин-5(8*H*)-она;

5-{3-[1-(4-Амино-5-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-8(5*H*)-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}никотинонитрила;

4-Амино-8-[1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-пиридин-3-илфенил)этил]пиридо[2,3-d]пиримидин-5(8*H*)-она;

4-Амино-8-[1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-пиримидин-5-илфенил)этил]пиридо[2,3-d]пиримидин-5(8*H*)-она;

3'-[1-(4-Амино-5-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-8(5*H*)-ил)этил]-5'-хлор-2'-метокси-*N*,*N*,6'-триметилбифенил-3-карбоксамида;

4-Амино-8-{1-[5-хлор-3-(5-фторпиридин-3-ил)-2-метокси-4-метилфенил]этил}пиридо[2,3-d]пиримидин-5(8*H*)-она;

3'-[1-(4-Амино-5-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-8(5*H*)-ил)этил]-5'-хлор-2'-метокси-*N*,*N*,6'-триметилбифенил-3-сульфонамида;

5-{3-[1-(4-амино-5-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-8(5*H*)-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-*N*-метилпиридин-2-карбоксамида;

4-Амино-8-{1-[5-хлор-3-(1-изопропилазетидин-3-ил)-2-метокси-4-метилфенил]этил}пиридо[2,3-d]пиримидин-5(8*H*)-она;

4-Амино-8-{1-[5-хлор-2-этокси-3-(1-изопропилазетидин-3-ил)-4-метилфенил]этил}пиридо[2,3-d]пиримидин-5(8*H*)-она;

5-{3-[1-(4-Амино-5-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-8(5*H*)-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида;

6-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-4-хлор-*N*-этил-3',5'-дифтор-3-метилбифенил-2-карбоксамида;

4-{3-[1-(4-амино-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-

хлор-2-метокси-6-метилфенил}-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида;

4-{3-[1-(4-амино-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-*N*-(2-гидроксиэтил)пиридин-2-карбоксамида;

4-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-циано-2-метокси-6-метилфенил}-*N*-(2-гидроксиэтил)-*N*-метилпиридин-2-карбоксамида;

5-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида;

5-{3-[1-(4-Амино-5-метил-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида;

4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-[5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил]бензонитрила;

5-(3-(1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил)-N,N-диметилпиколинамида;

5-{3-[1-(4-амино-5-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-8(5H)-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил}-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамида;

4-(1-(4-амино-5-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-8(5H)-ил)этил)-6-хлор-3-этокси-2-(5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)бензонитрила;

5-(3-{1-[4-амино-3-(3-фторфенил)-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида;

5-(3-{1-[4-амино-3-(1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида;

5-(3-{1-[4-амино-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида;

5-(3-{1-[4-амино-3-(1-метил-1*H*-пиразол-3-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида;

5-(3-{1-[4-амино-3-(1*H*-пиразол-3-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида;

5-[3-(1-{4-амино-3-[1-(2-гидроксиэтил)-1*H*-пиразол-4-ил]-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил}этил)-5-хлор-2-этокси-6-

метилфенил]-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида;

5-{3-[1-(4-амино-3-циклопропил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида;

5-{3-[1-(4-амино-3-циано-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида;

5-(3-{1-[4-амино-3-(4-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамида;

5-{4-амино-1-[1-(5-хлор-3-{6-[(диметиламино)карбонил]пиридин-3-ил}-2-этокси-4-метилфенил)этил]-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида;

5-(3-{1-[4-амино-3-(5-цианопиридин-3-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида;

5-(3-{1-[4-амино-3-(2-аминопиримидин-5-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида;

5-{3-[1-(4-амино-3-{6-[(метиламино)карбонил]пиридин-3-ил}-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида;

5-{3-[1-(4-амино-3-пиридин-4-ил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида;

5-{3-[1-(4-амино-3-пиридин-3-ил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида;

5-{3-[1-(4-амино-3-{5-[(диметиламино)карбонил]пиридин-3-ил}-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида;

1-{1-[5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(1-оксетан-3-илазетидин-3-ил)фенил]этил}-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина;

1-(1-{5-хлор-2-метокси-4-метил-3-[1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)азетидин-3-ил]фенил}этил)-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина;

5-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-*N*,*N*-диметилникотинамида; и

5-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-*N*,*N*-диметилпиридин-2-карбоксамида;

1-{1-[5-Хлор-4-фтор-3-(1-изопропилазетидин-3-ил)-2-метоксифенил]этил}-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина;

(2S)-1-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-фтор-2-метоксифенил}азетидин-1-ил)пропан-2-ола;

(2R)-1-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-фтор-2-метоксифенил}азетидин-1-ил)пропан-2-ола;

1-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-фтор-2-метоксифенил}азетидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ола;

2-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-фтор-2-метоксифенил}азетидин-1-ил)этанола;

1-{1-[5-Хлор-4-фтор-2-метокси-3-(1-оксетан-3-илазетидин-3-ил)фенил]этил}-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина;

1-{1-[5-Хлор-4-фтор-3-(1-изопропилазетидин-3-ил)-2-метоксифенил]этил}-3-(дифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина;

2-[3-(3-{1-[4-Амино-3-(дифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-6-фтор-2-метоксифенил)азетидин-1-ил]этанола;

1-{1-[5-Хлор-4-фтор-2-метокси-3-(1-метилазетидин-3-ил)фенил]этил}-3-(дифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина;

(2S)-1-[3-(3-{1-[4-амино-3-(дифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-6-фтор-2-метоксифенил)азетидин-1-ил]пропан-2-ола;

5-(1-(4-Амино-3-(дифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-2-фтор-3-(1-((S)-2-гидроксипропил)азетидин-3-ил)-4-метоксибензонитрила;

5-{1-[4-Амино-3-(дифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-2-фтор-3-[1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил]-4-метоксибензонитрила;

5-[3-(1-{4-Амино-3-[(3R)-3-гидроксибут-1-ин-1-ил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил}этил)-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил]-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамида бис(трифторацетата);

5-[3-(1-{4-Амино-3-[(3S)-3-гидроксибут-1-ин-1-ил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил}этил)-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил]-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамида бис(трифторацетата);

5-{3-[1-(4-Амино-3-этил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамида;

5-(3-{1-[4-Амино-3-(дифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамида бис(трифторацетата);

5-(3-{1-[4-Амино-3-(гидроксиметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамида бис(трифторацетата);

5-[3-(1-{4-Амино-3-[(метиламино)метил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил}этил)-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил]-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамида трис(трифторацетата);

5-[3-(1-{4-Амино-3-[(диметиламино)метил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил}этил)-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил]-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамида трис(трифторацетата);

5-(3-{1-[4-Амино-3-(фторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамида бис(трифторацетата);

3-{1-[4-Амино-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-этокси-N-этил-6-метилбензамида;

3-{1-[4-Амино-3-(3-фтор-5-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-этокси-N-этил-6-метилбензамида;

3-(1-(4-Амино-3-(2-аминобензо[d]оксазол-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-N-этил-6-метилбензамида;

3-{1-[4-Амино-3-(2-амино-1,3-бензотиазол-6-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-этокси-N-этил-6-метилбензамида;

3-{1-[4-Амино-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-этокси-N-этил-6-метилбензамида;

3-{1-[4-Амино-3-(1H-индазол-6-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-этокси-N-этил-6-метилбензамида;

3-{1-[4-Амино-3-(1H-индол-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-этокси-N-этил-6-метилбензамида;

1-{1-[5-Хлор-2-этокси-3-(1-изопропилазетидин-3-ил)-4-

метилфенил]этил}-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина бис(трифторацетата);

2-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)этанол бис(трифторацетата);

(2S)-1-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)пропан-2-ол бис(трифторацетата);

(2R)-1-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)пропан-2-ола;

1-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ола;

(2S)-1-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)-1-оксопропан-2-ол трифторацетата;

(2R)-1-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)-1-оксопропан-2-ола;

1-[1-(5-Хлор-2-этокси-4-метил-3-{1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)карбонил]азетидин-3-ил}фенил)этил]-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина трифторацетата;

(2S)-1-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)пропан-2-ола;

(2R)-1-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)пропан-2-ола;

2-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)этанола;

(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)ацетонитрила;

2-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)пропаннитрила;

1-(1-{5-Хлор-2-метокси-4-метил-3-[1-(тетрагидрофуран-3-ил)азетидин-3-ил]фенил}этил)-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина;

1-(1-{5-Хлор-2-метокси-4-метил-3-[1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-ил]фенил}этил)-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина;

3-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола;

(2R)-2-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)-N-метилпропанамида трифторацетата;

2-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)ацетамида;

1-(1-{5-Хлор-3-[1-(2,2-дифторэтил)азетидин-3-ил]-2-метокси-4-метилфенил}этил)-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина;

2-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-ола;

1-(1-{5-Хлор-3-[1-(2-фтор-1-метилэтил)азетидин-3-ил]-2-метокси-4-метилфенил}этил)-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина;

(2R)-3-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола;

(2S)-3-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола;

1-[1-(5-Хлор-2-метокси-4-метил-3-{1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)карбонил]азетидин-3-ил}фенил)этил]-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина;

(2S)-1-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)-1-оксопропан-2-ола;

1-(1-{5-Хлор-3-[1-(циклопропилкарбонил)азетидин-3-ил]-2-метокси-4-метилфенил}этил)-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина;

1-[1-(5-Хлор-2-метокси-4-метил-3-{1-[(5-метилизоксазол-4-ил)карбонил]азетидин-3-ил}фенил)этил]-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина;

(2R)-1-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)-1-оксопропан-2-ола трифторацетата;

1-[(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)карбонил]циклопропанола;

1-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)-2-метил-1-оксопропан-2-ола;

1-(1-{5-Хлор-2-метокси-4-метил-3-[1-(1H-пиразол-4-илкарбонил)азетидин-3-ил]фенил}этил)-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина;

[3-(3-{1-[4-Амино-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)азетидин-1-ил]ацетонитрил бис(трифторацетата);

[3-(3-{1-[4-Амино-3-(1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)азетидин-1-ил]ацетонитрила;

1-{1-[5-Хлор-3-(1-изопропилазетидин-3-ил)-2-метокси-4-метилфенил]этил}-3-(дифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина;

5-{1-[4-амино-3-(дифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-3-(1-изопропилазетидин-3-ил)-4-метокси-2-метилбензонитрила;

5-{1-[4-Амино-3-(дифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-4-метокси-2-метил-3-[1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-ил]бензонитрила;

5-{1-[4-Амино-3-(дифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-3-[1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил]-4-метокси-2-метилбензонитрила;

5-{1-[4-Амино-3-(дифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-3-{1-[(2S)-2-гидроксипропил]азетидин-3-ил}-4-метокси-2-метилбензонитрила;

5-{1-[4-Амино-3-(дифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-3-{1-[(2R)-2-гидроксипропил]азетидин-3-ил}-4-метокси-2-метилбензонитрила;

5-{1-[4-Амино-3-(дифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-3-[1-(2-гидрокси-2-метилпропил)азетидин-3-ил]-4-метокси-2-метилбензонитрила;

(2S)-2-[3-(3-{1-[4-Амино-3-(дифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-5-циано-2-метокси-6-метилфенил)азетидин-1-ил]-N-метилпропанамида;

(2R)-2-[3-(3-{1-[4-Амино-3-(дифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-5-циано-2-метокси-6-метилфенил)азетидин-1-ил]-N-метилпропанамида;

5-{1-[4-Амино-3-(дифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-3-[1-(2,2-дифторэтил)азетидин-3-ил]-4-метокси-2-метилбензонитрила;

5-{1-[4-Амино-3-(дифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-3-{1-[(2S)-2-гидроксипропил]азетидин-3-ил}-4-метокси-2-метилбензонитрила;

3-(1-Ацетилазетидин-3-ил)-5-{1-[4-амино-3-(дифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-4-метокси-2-метилбензонитрила;

1-{1-[5-Хлор-2-этокси-4-фтор-3-(1-изопропилазетидин-3-ил)фенил]этил}-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина;

1-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил}азетидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ола;

1-(1-{5-Хлор-2-этокси-4-фтор-3-[1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-ил]фенил}этил)-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина;

(2R)-1-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил}азетидин-1-ил)пропан-2-ола;

(2S)-1-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил}азетидин-1-ил)пропан-2-ола;

2-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил}азетидин-1-ил)этанола;

1-{1-[5-Хлор-2-этокси-4-фтор-3-(1-метилазетидин-3-ил)фенил]этил}-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина;

1-{1-[5-Хлор-2-этокси-3-(1-этилазетидин-3-ил)-4-фторфенил]этил}-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина;

1-(1-{5-Хлор-3-[1-(2,2-дифторэтил)азетидин-3-ил]-2-этокси-4-фторфенил}этил)-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина;

2-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил}азетидин-1-ил)ацетамида;

(2S)-1-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил}азетидин-1-ил)пропан-2-ола;

1-{1-[5-Хлор-2-этокси-4-фтор-3-(1-изопропилазетидин-3-ил)фенил]этил}-3-(дифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина;

1-{1-[5-Хлор-2-этокси-4-фтор-3-(1-метилазетидин-3-ил)фенил]этил}-3-(дифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина;

2-[3-(3-{1-[4-Амино-3-(дифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)азетидин-1-ил]этанола;

1-[3-(3-{1-[4-Амино-3-(дифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)азетидин-1-ил]-2-метилпропан-2-ола;

(2S)-1-[3-(3-{1-[4-Амино-3-(дифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)азетидин-1-ил]пропан-2-ола;

(2R)-1-[3-(3-{1-[4-Амино-3-(дифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)азетидин-1-ил]пропан-2-ола;

(2R)-2-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)пропан-1-ола;

(2S)-2-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)пропан-1-ола;

1-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ола;

(2R)-2-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)-N,N-диметилпропанамида;

(2S)-2-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)-N,N-диметилпропанамида;

[1-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)циклобутил]ацетонитрила;

3-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)-2-метилпропаннитрила;

1-{1-[5-Хлор-2-метокси-4-метил-3-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил]этил}-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина;

1-(4-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ола;

5-(3-{1-[4-Амино-3-(цианометил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамида;

3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}циклобутанола трифторацетата;

5-(3-(1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)-N,N-диметилпиколинамида бис(2,2,2-трифторацетата);

1-(1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(пиримидин-5-ил)фенил)этил)-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина;

1-(1-(3-(2-аминопиримидин-5-ил)-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил)-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина;

5-(3-(1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)никотинонитрила;

1-(1-(3-(6-аминопиридин-3-ил)-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил)-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина;

1-(1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)фенил)этил)-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина;

5-(3-(1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)-N-метилпиколинамида;

5-(3-(1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)-N-циклопропил-N-метилникотинамида бис(2,2,2-трифторацетата);

5-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-N-(2-гидроксиэтил)-N-метилникотинамида;

1-[(5-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}пиридин-3-ил)карбонил]пиперидин-4-ола;

1-[(5-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}пиридин-3-ил)карбонил]азетидин-3-карбонитрила;

5-(3-(1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-

ил)этил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)-N-(2-аминоэтил)-N-метилникотинамида;

3-(3-(1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)-N-метилпропанамид 2,2,2-трифторацетата;

3-(3-(1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)-N,N-диметилпропанамида;

1-(1-(5-Хлор-2-метокси-4-метил-3-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)этил)-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина;

1-(1-{3-[1-(1-Ацетилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил]-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил}этил)-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина;

1-[1-(5-Хлор-3-{1-[2-(диметиламино)этил]-1H-пиразол-4-ил}-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина;

2-[(5-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}пиридин-2-ил)амино]этанола;

1-(1-(5-хлор-3-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)-2-метокси-4-метилфенил)этил)-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина;

1-(1-(5-хлор-3-(2-(диметиламино)пиридин-4-ил)-2-метокси-4-метилфенил)этил)-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина;

1-(4-(3-(1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)пиридин-2-ил)азетидин-3-ола;

2-(5-(3-(1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)пиридин-2-илокси)этанола;

5-(3-(1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-(2,2-дифторэтокси)-6-метилфенил)-N,N-диметилпиколинамида бис(2,2,2-трифторацетата);

5-(3-(1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-(циклопропилметокси)-6-метилфенил)-N,N-диметилпиколинамида бис(2,2,2-трифторацетата);

5-(3-{1-[4-Амино-3-(дифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]этил}-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамида;

1-[1-(5-Хлор-3-циклопропил-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина;

1-{1-[5-Хлор-3-(циклопропилметил)-2-метокси-4-метилфенил]этил}-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина;

{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}ацетонитрила;

5-(3-(1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)-N,N-диметилпиколинамида бис(2,2,2-трифторацетата);

5-(3-(1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)-N,N-диметилникотинамида;

1-(1-(5-хлор-2-этокси-4-метил-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)этил)-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина;

1-(1-(5-хлор-2-этокси-4-метил-3-(5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)фенил)этил)-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина;

5-(3-(1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)-N-метилпиколинамида;

4-(3-(1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)-N,N-диметилпиколинамида бис(2,2,2-трифторацетата);

4-(3-(1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)-N,N-диметилпиколинамида;

4-(3-(1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)-N-(2-гидроксиэтил)-N-метилпиколинамида;

2-(4-(3-(1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамида;

2-(4-(3-(1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)-1H-пиразол-1-ил)-N-метилацетамида;

2-(4-(3-(1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)-1H-пиразол-1-ил)-N,N-диметилацетамида;

2-(4-(3-(1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)-1H-пиразол-1-ил)-N,N-диметилацетамида;

2-(4-(3-(1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)-1H-пиразол-1-ил)-N,N-диметилпропанамида;

6-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}-N,N-диметилникотинамида бис(трифторацетата);

5-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-4-метокси-2-метил-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензонитрила;

5-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-4-этокси-2-метил-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензонитрила;

3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилбензонитрила;

4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-2-азетидин-3-ил-6-хлор-3-этоксибензонитрила;

4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-(1-метилазетидин-3-ил)бензонитрила;

4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-(1-этилазетидин-3-ил)бензонитрила;

4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-(1-изопропилазетидин-3-ил)бензонитрила;

4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-(1-изобутилазетидин-3-ил)бензонитрила;

4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-2-[1-(циклопропилметил)азетидин-3-ил]-3-этоксибензонитрила;

4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-2-(1-циклобутилазетидин-3-ил)-3-этоксибензонитрила;

4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-[1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил]бензонитрила;

4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-{1-[(2S)-2-гидроксипропил]азетидин-3-ил}бензонитрила;

4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-{1-[(2R)-2-гидроксипропил]азетидин-3-ил}бензонитрила;

4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-[1-(2-гидрокси-2-метилпропил)азетидин-3-ил]бензонитрила;

4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-[1-(2-гидрокси-1-метилэтил)азетидин-3-ил]бензонитрила;

4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-[1-(2-метоксиэтил)азетидин-3-ил]бензонитрила;

4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-{1-[2-метокси-1-(метоксиметил)этил]азетидин-3-ил}бензонитрила;

4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-[1-(тетрагидрофуран-3-ил)азетидин-3-ил]бензонитрила;

4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-[1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)азетидин-3-ил]бензонитрила;

4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-[1-(тетрагидрофуран-3-илметил)азетидин-3-ил]бензонитрила;

4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-[1-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)азетидин-3-ил]бензонитрила;

4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-[1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-ил]бензонитрила;

4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-[1-(3,3,3-трифторпропил)азетидин-3-ил]бензонитрила;

4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-2-[1-(цианометил)азетидин-3-ил]-3-этоксибензонитрила;

трет-Бутил 2-(3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил}азетидин-1-ил)-2-метилпропаноата;

4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-[1-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)азетидин-3-ил]бензонитрила;

Этил-2-(3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил}азетидин-1-ил)-2-метилпропаноата;

2-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил}азетидин-1-ил)-2-метилпропанамида;

2-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил}азетидин-1-ил)-N,2-диметилпропанамида;

2-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил}азетидин-1-ил)-N,N,2-триметилпропанамида;

2-(1-Ацетилазетидин-3-ил)-4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этоксибензонитрила;

4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-(1-пропионилазетидин-3-ил)бензонитрила;

4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-(1-изобутирилазетидин-3-ил)бензонитрила;

4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-2-[1-(2,2-диметилпропаноил)азетидин-3-ил]-3-этоксибензонитрила;

4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-2-[1-(циклопропилкарбонил)азетидин-3-ил]-3-этоксибензонитрила;

4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-[1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)азетидин-3-ил]бензонитрила;

4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-[1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил]бензонитрила;

4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-[1-(этилсульфонил)азетидин-3-ил]бензонитрила;

4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-[1-(изопропилсульфонил)азетидин-3-ил]бензонитрила;

4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-2-[1-(циклопропилсульфонил)азетидин-3-ил]-3-этоксибензонитрила;

Метил-3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил}азетидин-1-карбоксилата;

Этил-3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил}азетидин-1-карбоксилата;

Изопропил-3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил}азетидин-1-карбоксилата;

3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил}-N-(трет-бутил)азетидин-1-карбоксамида;

3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил}азетидин-1-карбоксамида;

3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил}-N-метилазетидин-1-карбоксамида;

3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил}-N-этилазетидин-1-карбоксамида;

3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил}-N,N-диметилазетидин-1-карбоксамида;

4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-[1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил]бензонитрил-d4;

4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-2-азетидин-3-ил-6-хлор-3-метоксибензонитрила;

4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-метокси-2-(1-метилазетидин-3-ил)бензонитрила;

4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-2-(1-этилазетидин-3-ил)-3-метоксибензонитрила;

4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-2-(1-изопропилазетидин-3-ил)-3-метоксибензонитрила;

4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-2-(1-изобутилазетидин-3-ил)-3-метоксибензонитрила;

4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-2-[1-(циклопропилметил)азетидин-3-ил]-3-метоксибензонитрила;

4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-2-(1-циклобутилазетидин-3-ил)-3-метоксибензонитрила;

4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-2-[1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил]-3-метоксибензонитрила;

4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-2-{1-[(2S)-2-гидроксипропил]азетидин-3-ил}-3-метоксибензонитрила;

4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-2-{1-[(2R)-2-гидроксипропил]азетидин-3-ил}-3-метоксибензонитрила;

4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-2-[1-(2-гидрокси-2-метилпропил)азетидин-3-ил]-3-метоксибензонитрила;

4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-2-[1-(2-гидрокси-1-метилэтил)азетидин-3-ил]-3-метоксибензонитрила;

4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-метокси-2-(1-оксетан-3-илазетидин-3-ил)бензонитрила;

4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-метокси-2-[1-(тетрагидрофуран-3-ил)азетидин-3-ил]бензонитрила;

4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-метокси-2-[1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)азетидин-3-ил]бензонитрила;

4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-метокси-2-[1-(тетрагидрофуран-3-илметил)азетидин-3-ил]бензонитрила;

4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-метокси-2-[1-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)азетидин-3-ил]бензонитрила;

2-(1-Ацетилазетидин-3-ил)-4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-метоксибензонитрила;

4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-метокси-2-(1-пропионилазетидин-3-ил)бензонитрила;

4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-2-(1-изобутирилазетидин-3-ил)-3-метоксибензонитрила;

4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-2-[1-(циклопропилкарбонил)азетидин-3-ил]-3-метоксибензонитрила;

4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-метокси-2-[1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил]бензонитрила;

4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-2-[1-(этилсульфонил)азетидин-3-ил]-3-метоксибензонитрила;

4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-2-[1-(изопропилсульфонил)азетидин-3-ил]-3-метоксибензонитрила;

4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-2-[1-(циклопропилсульфонил)азетидин-3-ил]-3-метоксибензонитрила;

Метил-3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-метоксифенил}азетидин-1-карбоксилата;

Этил-3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-метоксифенил}азетидин-1-карбоксилата;

Изопропил-3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-метоксифенил}азетидин-1-карбоксилата;

3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-метоксифенил}-N-(трет-бутил)азетидин-1-карбоксамида;

3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-метоксифенил}азетидин-1-карбоксамида;

3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-метоксифенил}-N-метилазетидин-1-карбоксамида;

3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-метоксифенил}-N-этилазетидин-1-карбоксамида;

3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-метоксифенил}-N,N-диметилазетидин-1-карбоксамида;

4-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-2-[1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил]-3-метоксибензонитрил-d4;

1-{1-[4,5-Дихлор-3-(1-этилазетидин-3-ил)-2-метоксифенил]этил}-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина;

1-{1-[4,5-дихлор-3-(1-изопропилазетидин-3-ил)-2-метоксифенил]этил}-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина;

2-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5,6-дихлор-2-метоксифенил}азетидин-1-ил)этанола;

(2S)-1-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5,6-дихлор-2-метоксифенил}азетидин-1-ил)пропан-2-ола;

(2R)-1-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5,6-дихлор-2-метоксифенил}азетидин-1-ил)пропан-2-ола;

1-(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5,6-дихлор-2-метоксифенил}азетидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ола;

1-{1-[4,5-Дихлор-2-метокси-3-(1-оксетан-3-илазетидин-3-ил)фенил]этил}-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина;

(3-{3-[1-(4-Амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5,6-дихлор-2-метоксифенил}азетидин-1-ил)ацетонитрила;

1-{1-[3-(1-Ацетилазетидин-3-ил)-4,5-дихлор-2-метоксифенил]этил}-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина;

4-[1-(4-Амино-5-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-(1-изопропилазетидин-3-ил)бензонитрила;

4-[1-(4-Амино-5-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-[1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил]бензонитрила;

4-[1-(4-Амино-5-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-{1-[(2S)-2-гидроксипропил]азетидин-3-ил}бензонитрила;

5-{3-[1-(4-Амино-5-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамида бис(трифторацетата);

5-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-метоксифенил}-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамида;

5-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-циано-2-этокси-5-метилфенил}-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамида;

4-[-1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-2-{1-[(2S)-2-гидроксипропил]азетидин-3-ил}-3-метокси-6-метилбензонитрила;

4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-[6-(1-гидрокси-1-метилэтил)пиридин-3-ил]бензонитрила;

4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-3-метокси-6-метил-2-[5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил]бензонитрила;

4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-пирролидин-1-илбензонитрила;

4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-(3-метоксиазетидин-1-ил)бензонитрила;

4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-3-этокси-2-(1-изопропилазетидин-3-ил)-6-метилбензонитрила;

4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-3-этокси-2-[1-(2-гидрокси-2-метилпропил)азетидин-3-ил]-6-метилбензонитрила;

4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-3-этокси-2-[1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)азетидин-3-ил]-6-метилбензонитрила;

4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-3-этокси-2-{1-[(2S)-2-гидроксипропил]азетидин-3-ил}-6-метилбензонитрила;

4-[-1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-3-этокси-2-[1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил]-6-метилбензонитрила;

4-[-1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-2-[1-(2-гидрокси-2-метилпропил)азетидин-3-ил]-3-метокси-6-метилбензонитрила;

4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-пиримидин-5-илбензонитрила;

5-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил}никотинонитрила;

5-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил}-N,N-диметилникотинамида;

4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-метокси-2-[5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил]бензонитрила;

5-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил}-N-метилпиридин-2-карбоксамида;

4-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил}-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамида;

4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-3-этокси-6-метил-2-[5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил]бензонитрила;

4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-[6-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)пиридин-3-ил]бензонитрила;

4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-[6-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-3-ил]бензонитрила;

4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-[6-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-3-ил]бензонитрила;

4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-[5-(1,3-оксазол-2-ил)пиридин-3-ил]бензонитрила;

4-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-циано-2-этокси-5-метилфенил}-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамида;

4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-[3-(метоксиметил)азетидин-1-ил]бензонитрила;

1-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил}азетидин-3-карбонитрила;

4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-3-этокси-6-метил-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензонитрила; и

5-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-циано-2-метокси-5-метилфенил}-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамида;

или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеупомянутых соединений.

19. Фармацевтическая композиция для ингибирования активности киназы PI3K, содержащая соединение по любому из пп. 1-18 или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

20. Способ ингибирования активности киназы PI3K, включающий взаимодействие указанной киназы с соединением по любому из пп. 1-18 или его фармацевтически приемлемой солью.

21. Способ по п. 20, отличающийся тем, что PI3K выбран из группы, состоящей из PI3Kα, PI3Kβ, PI3Kγ и PI3Kδ.

22. Способ по п. 20, отличающийся тем, что PI3K содержит мутацию.

23. Способ по любому из пп. 20-22, отличающийся тем, что указанное соединение представляет собой селективный ингибитор PI3Kδ, по сравнению с одной или более из PI3Kα, PI3Kβ и PI3Kγ.

24. Способ лечения заболевания у пациента, при этом указанное заболевание связано с патологической экспрессией или активностью киназы PI3K, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-18 или его фармацевтически приемлемой соли.

25. Способ по п. 24, отличающийся тем, что указанное заболевание представляет собой остеоартрит, рестеноз, атеросклероз, костные нарушения, артрит, диабетическую ретинопатию, псориаз, доброкачественную гипертрофию простаты, воспаление, ангиогенез, панкреатит, болезнь почек, воспалительную болезнь кишечника, миастению гравис, рассеянный склероз или синдром Шегрена.

26. Способ по п. 24, отличающийся тем, что указанное заболевание представляет собой синдром Шегрена.

27. Способ по любому из пп. 24-26, отличающийся тем, что вводят более одного из указанных соединений.

28. Способ по п. 27, отличающийся тем, что соединение вводят в комбинации с ингибитором киназы, который ингибирует киназу, отличную от киназы PI3K.

29. Способ лечения иммунного заболевания у пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-18 или его фармацевтически приемлемой соли.

30. Способ по п. 29, отличающийся тем, что указанное иммунное заболевание представляет собой ревматоидный артрит, аллергию, астму, гломерулонефрит, волчанку или воспаление, связанное с любым из вышеупомянутых заболеваний.

31. Способ по п. 29, отличающийся тем, что указанное иммунное заболевание представляет собой волчанку.

32. Способ лечения рака у пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-18 или его фармацевтически приемлемой соли.

33. Способ по п. 32, отличающийся тем, что указанный рак представляет собой рак молочной железы, простаты, ободочной кишки, эндометрия, головного мозга, мочевого пузыря, кожи, матки, яичников, легких, поджелудочной железы, почек, желудка или гематологический рак.

34. Способ по п. 33, отличающийся тем, что указанный гематологический рак представляет собой острый миелобластный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз или лимфому В-клеток.

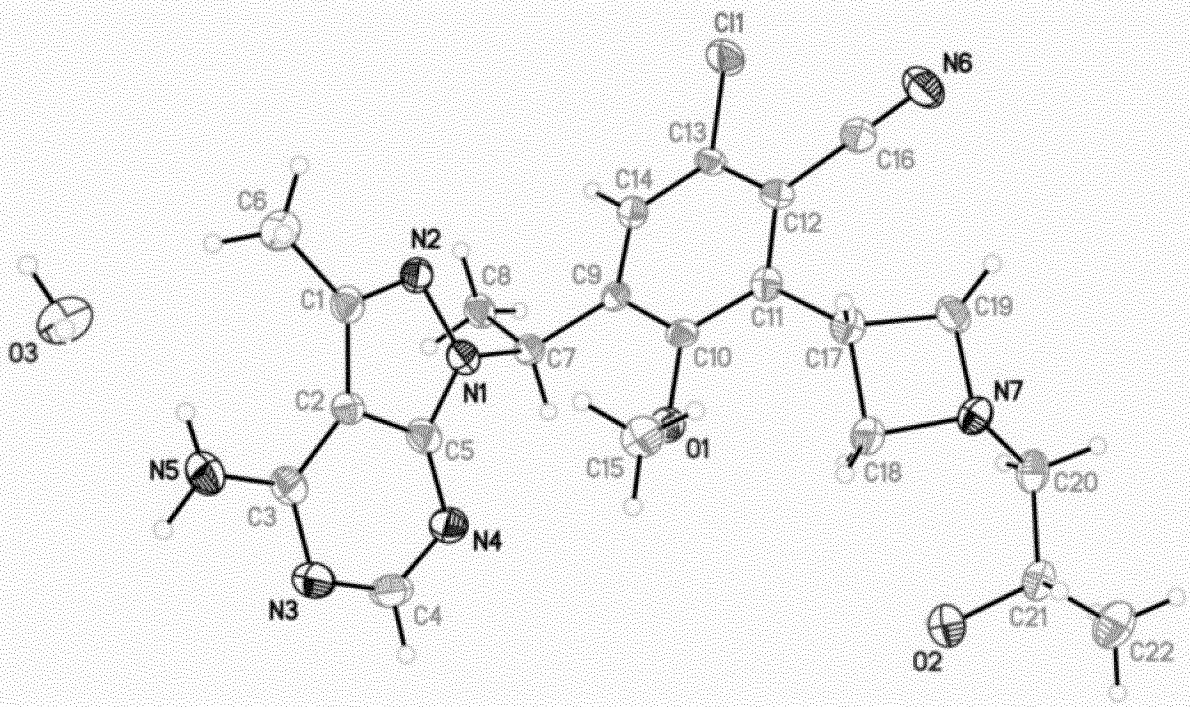
35. Способ по п.34, отличающийся тем, что указанный рак представляет собой диффузную крупноклеточную лимфому В-клеток.

36. Способ лечения болезни легких у пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-18 или его фармацевтически приемлемой соли.

37. Способ по п. 36, отличающийся тем, что указанная болезнь легких представляет собой острое повреждение легких (ОПЛ) или респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ).

По доверенности

ФИГ. 1


Cl1
N6
C13
C16
C14
C6
C12
N2
C8
C9
C1
C11
C19
O3
C7
C10
C17
N1
N7
C2
C5
O1
C15
C18
C20
N5
C3
N4
N3
C4
C21
O2
C22