

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202290174 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.05.23

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.06.28

(54) ПИРАЗОЛОПИРИМИДИНОВОЕ СОЕДИНЕНИЕ, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 201910579671.0

(32) 2019.06.28

(33) CN

(86) PCT/CN2020/098611

(87) WO 2020/259703 2020.12.30

(71) Заявитель:
ШАНХАЙ ФАРМАСЬЮТИКАЛС
ХОЛДИНГ КО., ЛТД. (CN)

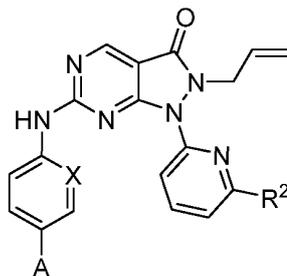
(72) Изобретатель:

Ван Цянь, Шу Сыцзе, Ся Гуансинь,
Гэ Хуэй, Чжан Бинбинь, Хо Гоюн,
Чжан Линь, Ши Чэнь, Лоу Цзянсун,
Чжан Чи, Чжан Чжихуэй, Мао Юй,
Юй Цзяньсинь, Кэ Ин, Лю Яньцзюнь
(CN)

(74) Представитель:

Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф.,
Гизатуллина Е.М., Прищепный С.В.,
Парамонова К.В., Джермакян Р.В.,
Христофоров А.А., Угрюмов В.М.,
Костюшенкова М.Ю. (RU)

(57) Раскрыты пиразолопиримидиновое соединение, способ его получения и его применения. Настоящим изобретением предусмотрено пиразолопиримидиновое соединение, представленное формулой (II). Соединение характеризуется улучшенной активностью в отношении киназы WEE1.



A1

202290174

202290174

A1

ПИРАЗОЛОПИРИМИДИНОВОЕ СОЕДИНЕНИЕ, **СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ**

Описание

[0001] По данной заявке испрашивается приоритет в соответствии с заявкой на патент Китая № 201910579671.0, поданной 28 июня 2019 года. Содержание заявки на патент Китая включено в настоящий документ во всей своей полноте посредством ссылки.

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

[0002] Настоящее описание относится к пиразолопиримидиновому соединению, способу его получения и его применению.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

[0003] Клеточный цикл тесно связан с процессом устранения повреждений ДНК. Клеточный цикл относится к полному процессу деления клетки, который разделен на две стадии: интерфазу и фазу митоза (М). Контрольная точка клеточного цикла представляет собой ключевую точку регуляции клеточного цикла, и ее главная функция заключается в том, чтобы каждое событие в цикле было завершено вовремя и правильно, и чтобы корректировать состояние клетки для адаптации к внешним условиям. Основными контрольными точками клеток являются следующие: 1) контрольная точка G1/S, которая у млекопитающих называется точкой R (ограничительной) и регулирует клетки от стационарной G1-фазы до фазы синтеза ДНК; 2) контрольная точка S-фазы: завершена ли репликация ДНК; 3) контрольная точка G2/M: она представляет собой контрольную точку, которая регулирует клетку до вхождения в стадию деления; 4) средне-поздняя контрольная точка: также называется контрольной точкой сборки веретена деления; если центромера не соединена правильно с веретеном деления, то это будет индуцировать прерывание клеточного цикла. Если в некоторых процессах цикла деления клетки присутствует аномалия, такая как повреждение ДНК, то контрольная точка будет распознавать ее вовремя и запускать репарацию. Белок P53 является важным белком, который регулирует контрольную точку G1, и если ДНК повреждена, то белок P53 предотвращает вхождение клеток в S-фазу и активирует механизм репарации ДНК, который очень важен для поддержания целостности клеточного генома. Тем не менее, в опухолевых клетках часто существует мутация P53, что делает контрольную точку G1 дефектной, и поэтому регуляция цикла деления клетки в клетках с мутацией P53 зависит от контрольной точки

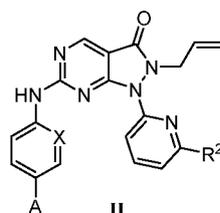
G2/M. Киназа WEE1 представляет собой регуляторный белок клеточного цикла, который может регулировать состояние фосфорилирования циклин-зависимой киназы 1 (CDK1), регулируя тем самым активность CDK1 и комплекс циклина В, осуществляя регуляцию клеточного цикла и играя важную роль в регуляции контрольных точек повреждения ДНК. WEE1 является ключевым геном для блокирования G2/M-фазы, играет важную мониторирующую роль и повышено экспрессируется при некоторых раках; ингибирование или отрицательная регуляция киназы WEE1 может запускать митотическую катастрофу, поэтому ингибиторы киназы WEE1 играют важную роль в противораковой терапии и стали «горячей точкой» для разработки противораковых лекарств.

[0004] В заявках на международные патенты WO 2019037678, WO 2019028008, WO 2018133829, WO 2010098367, WO 2010067886, WO 2008115742, WO 2008115738, WO 2007126122, WO 2007126128, WO 2004007499 и других была раскрыта часть низкомолекулярных ингибиторов киназы WEE1, но низкомолекулярные ингибиторы киназы WEE1 отсутствуют на рынке, и в данной области техники существует потребность в разработке новых ингибиторов киназы WEE1 с хорошей противораковой активностью и высокой безопасностью.

Сущность настоящего изобретения

[0005] Техническая задача, подлежащая решению настоящим изобретением, состоит в том, что существующие соединения с ингибирующей активностью в отношении киназы WEE1 характеризуются единообразной структурой, поэтому настоящее изобретение относится к пиразолопиримидиновому соединению, способу его получения и его применению, и указанное соединение характеризуется лучшей ингибирующей активностью в отношении киназы WEE1.

[0006] Настоящее изобретение относится к пиразолопиримидиновому соединению, представленному формулой II, его фармацевтически приемлемой соли, его сольвату, сольвату его фармацевтически приемлемой соли, его метаболиту или его пролекарству:



[0007] где А представляет собой C₃-C₂₀ циклоалкил, замещенный одним или двумя R¹;

[0008] X представляет собой CH или N;

[0009] R^1 независимо представляет собой галоген, $-OR^{1-1}$, $-SR^{1-2}$, $-CN$, $-NR^{1-3}R^{1-4}$, $-C(=O)R^{1-5}$, $-C(=NR^{1-6})R^{1-7}$, $=N-O-R^{1-9}$ (где « = » относится к замещению двух водородов на метиле циклоалкила) или « C_2-C_7 алкенил, C_2-C_8 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{1-8} ;

[0010] R^{1-1} независимо представляет собой « C_1-C_7 алкил, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{1-1-1} ;

[0011] R^{1-1-1} независимо представляет собой галоген, гидроксил, амино, меркапто, циано, C_1-C_7 алкил, C_1-C_7 алкокси, C_1-C_7 алкилтио, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, C_1-C_7 гетероарил или «амино, замещенный одним или двумя $R^{1-1-1-1}$ »; $R^{1-1-1-1}$ независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

[0012] R^{1-2} независимо представляет собой водород, « C_1-C_7 алкил, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{1-2-1} ;

[0013] R^{1-2-1} независимо представляет собой водород, галоген, гидроксил, амино, меркапто, циано, C_1-C_7 алкил, C_1-C_7 алкокси, C_1-C_7 алкилтио, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, C_1-C_7 гетероарил или «амино, замещенный одним или двумя $R^{1-2-1-1}$ »; $R^{1-2-1-1}$ независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

[0014] R^{1-3} и R^{1-4} независимо представляют собой водород, $-S(=O)_2R^{1-3-1}$, $-C(=O)R^{1-3-2}$, $-C(=NR^{1-3-3})NR^{1-3-5}R^{1-3-6}$, $-S(=O)_2NR^{1-3-7}R^{1-3-8}$, $-C(=O)NR^{1-3-9}R^{1-3-10}$ или « C_1-C_7 алкил, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{1-3-11} ;

[0015] или R^{1-3} и R^{1-4} формируют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{1-3-12} ; один или несколько метиленов в C_3-C_{14} гетероциклоалкиле необязательно и независимо замещены атомом кислорода, атомом серы, сульфанилом, сульфанилом, карбониллом, винилиденом или $-N(R^{1-3-13})-$; R^{1-3-13} независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

[0016] R^{1-3-1} и R^{1-3-2} независимо представляют собой « C_1-C_7 алкил, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил или C_6-C_{10} арил», необязательно замещенный одним или двумя $R^{1-3-1-1}$; $R^{1-3-1-1}$ независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

[0017] R^{1-3-3} независимо представляет собой водород, -CN, C_1-C_7 алкил, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил или C_3-C_{14} циклоалкил;

[0018] R^{1-3-5} , R^{1-3-6} , R^{1-3-7} , R^{1-3-8} , R^{1-3-9} и R^{1-3-10} независимо представляют собой водород, C_1-C_7 алкил, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил или C_3-C_{14} циклоалкил;

[0019] или R^{1-3-5} и R^{1-3-6} формируют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя $R^{1-3-5-1}$; один или несколько метиленов в C_3-C_{14} гетероциклоалкиле необязательно и независимо замещены атомом кислорода, атомом серы, сульфинилом, сульфанилом, карбонилем, винилиденом или $-N(R^{1-3-5-2})-$; $R^{1-3-5-1}$ независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил; $R^{1-3-5-2}$ независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

[0020] или R^{1-3-7} и R^{1-3-8} формируют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя $R^{1-3-7-1}$; один или несколько метиленов в C_3-C_{14} гетероциклоалкиле необязательно и независимо замещены атомом кислорода, атомом серы, сульфинилом, сульфанилом, карбонилем, винилиденом или $-N(R^{1-3-7-2})-$; $R^{1-3-7-1}$ независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил; $R^{1-3-7-2}$ независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

[0021] или R^{1-3-9} и R^{1-3-10} формируют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя $R^{1-3-9-1}$; один или несколько метиленов в C_3-C_{14} гетероциклоалкиле необязательно и независимо замещены атомом кислорода, атомом серы, сульфинилом, сульфанилом, карбонилем, винилиденом или $-N(R^{1-3-9-2})-$; $R^{1-3-9-1}$ независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил; $R^{1-3-9-2}$ независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

[0022] R^{1-3-11} независимо представляет собой галоген, гидроксил, amino, меркапто, циано, C_1-C_7 алкил, C_1-C_7 алкокси, C_1-C_7 алкилтио, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, C_1-C_7 гетероарил или «amino, замещенный одним или двумя $R^{1-3-11-1}$ »; $R^{1-3-11-1}$ независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

[0023] R^{1-3-12} независимо представляет собой галоген, гидроксил, amino, меркапто, циано, C_1-C_7 алкил, C_1-C_7 алкокси, C_1-C_7 алкилтио, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, C_1-C_7 гетероарил или «amino, замещенный одним или двумя $R^{1-3-12-1}$ »; $R^{1-3-12-1}$ независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

[0024] R^{1-5} независимо представляет собой водород, $-NR^{1-5-1}R^{1-5-2}$, $-OR^{1-5-3}$ или « C_1-C_7 алкил, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{1-5-4} ;

[0025] R^{1-5-1} и R^{1-5-2} независимо представляют собой водород, C_1-C_7 алкил, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил или C_3-C_{14} циклоалкил;

[0026] или R^{1-5-1} и R^{1-5-2} формируют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя $R^{1-5-1-1}$; один или несколько метиленов в C_3-C_{14} гетероциклоалкиле необязательно и независимо замещены атомом кислорода, атомом серы, сульфинилом, сульфанилом, карбонилем, винилиденом или $-N(R^{1-5-1-2})-$; $R^{1-5-1-1}$ независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил; $R^{1-5-1-2}$ независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

[0027] R^{1-5-3} независимо представляет собой водород, C_1-C_7 алкил, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил;

[0028] R^{1-5-4} независимо представляет собой галоген, гидроксил, amino, меркапто, циано, C_1-C_7 алкил, C_1-C_7 алкокси, C_1-C_7 алкилтио, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, C_1-C_7 гетероарил или «amino, замещенный одним или двумя $R^{1-5-4-1}$ »; $R^{1-5-4-1}$ независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

[0029] R^{1-6} независимо представляет собой водород, $-CN$, $-OH$ или « C_1-C_7 алкил, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{1-6-1} ;

[0030] R^{1-6-1} независимо представляет собой галоген, гидроксил, amino, меркапто, циано, C_1-C_7 алкил, C_1-C_7 алкокси, C_1-C_7 алкилтио, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, C_1-C_7 гетероарил или «amino, замещенный одним или двумя $R^{1-6-1-1}$ »; $R^{1-6-1-1}$ независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

[0031] R^{1-7} независимо представляет собой водород, $-OR^{1-7-1}$, $-NR^{1-7-2}R^{1-7-3}$ или « C_1-C_7 алкил, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{1-7-4} ;

[0032] R^{1-7-1} независимо представляет собой водород, C_1-C_7 алкил, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил;

[0033] R^{1-7-2} и R^{1-7-3} независимо представляют собой C_1-C_7 алкил, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил или C_3-C_{14} циклоалкил;

[0034] или R^{1-7-2} и R^{1-7-3} формируют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя $R^{1-7-2-1}$; один или несколько метиленов в C_3-C_{14} гетероциклоалкиле необязательно и независимо замещены атомом кислорода, атомом серы, сульфинилом, сульфанилом, карбонилем, винилиденом или $-N(R^{1-7-2-2})-$; $R^{1-7-2-1}$ независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил; $R^{1-7-2-2}$ независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

[0035] R^{1-7-4} независимо представляет собой галоген, гидроксил, amino, меркапто, циано, C_1-C_7 алкил, C_1-C_7 алкокси, C_1-C_7 алкилтио, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, C_1-C_7 гетероарил или «amino, замещенный одним или двумя $R^{1-7-4-1}$ »; $R^{1-7-4-1}$ независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

[0036] R^{1-8} независимо представляет собой оксо, галоген, -ОН, amino, меркапто, циано, C_1-C_7 алкил, C_1-C_7 алкокси, C_1-C_7 алкилтио, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, C_1-C_7 гетероарил или «amino, замещенный одним или двумя R^{1-8-1} »; R^{1-8-1} независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

[0037] R^{1-9} независимо представляет собой водород или C_1-C_7 алкил;

[0038] R^2 представляет собой $-OR^{2-1}$, циано, карбоксил; или « C_2-C_7 алкил, C_3-C_{14} циклоалкил или C_3-C_{14} гетероциклоалкил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{2-2} ;

[0039] R^{2-1} представляет собой C_1-C_7 алкил, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил;

[0040] R^{2-2} независимо представляет собой галоген, гидроксил, amino, C_1-C_7 алкил, C_1-C_7 алкокси, C_3-C_{14} циклоалкил или C_3-C_{14} гетероциклоалкил;

[0041] в любом из представленных выше случаев, гетероатомы в C_3-C_{14} гетероциклоалкиле, C_1-C_7 гетероариле независимо выбраны из одного или нескольких из бора, кремния, кислорода, серы, селена, азота и фосфора; число гетероатомов независимо равно 1, 2, 3 или 4.

[0042] Согласно определенной схеме, некоторые заместители в пиазолопиримидиновом соединении, представленном формулой II, его фармацевтически приемлемой соли, его сольвате, сольвате его фармацевтически приемлемой соли, его метаболите или его пролекарстве могут дополнительно характеризоваться следующими определениями, и определения заместителей, не указанных ниже, имеют те же значения,

что и описанные в любой из представленных выше схем (именуемые в дальнейшем «согласно определенной схеме»):

[0043] если А представляет собой C_3-C_{20} циклоалкил, замещенный одним или двумя R^1 , то C_3-C_{20} циклоалкил представляет собой, например, C_3-C_{20} моноциклический циклоалкил, C_3-C_{20} спироциклоалкил, C_3-C_{20} конденсированный циклоалкил или C_3-C_{20} циклоалкил с мостиковой связью.

[0044] C_3-C_{20} моноциклический циклоалкил представляет собой, например, C_3-C_6 моноциклический циклоалкил, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил, например, циклогексил.

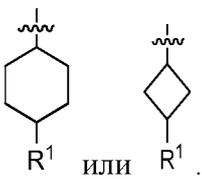
[0045] C_3-C_{20} циклоалкил с мостиковой связью представляет собой, например, C_5-C_8 циклоалкил с мостиковой связью, например, .

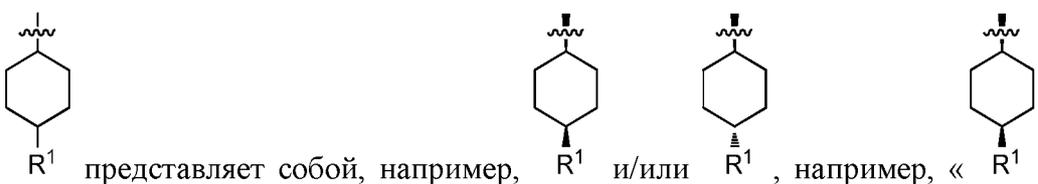
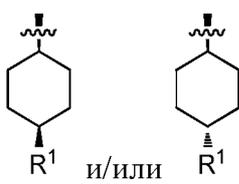
[0046] Согласно определенной схеме:

[0047] если А представляет собой C_3-C_{20} циклоалкил, замещенный одним или двумя R^1 , то C_3-C_{20} циклоалкил представляет собой, например, C_3-C_{20} насыщенный циклоалкил.

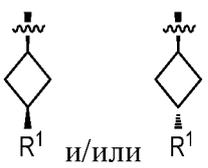
[0048] Согласно определенной схеме:

[0049] если А представляет собой C_3-C_{20} циклоалкил, замещенный одним R^1 , то А

представляет собой, например, .

[0050]  представляет собой, например,  и/или , например, «  и

, соотношение  и  равно 1:1».

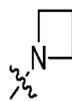
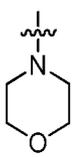
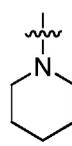
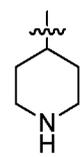
[0051]  представляет собой, например,  и/или , например, «  и ,

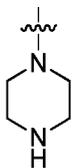
соотношение  и  равно 1:1».

[0052] Согласно определенной схеме:

[0053] если R^1 независимо представляет собой C_3-C_{14} гетероциклоалкил, то C_3-C_{14} гетероциклоалкил представляет собой, например, C_3-C_{14} моноциклический гетероциклоалкил, C_3-C_{14} спирогетероциклоалкил, C_3-C_{14} конденсированный гетероциклоалкил или C_3-C_{14} гетероциклоалкил с мостиковой связью.

[0054] C_3-C_{14} моноциклический гетероциклоалкил представляет собой, например, « C_3-C_9 моноциклический гетероциклоалкил, содержащий один или два гетероатома, выбранных из одного или двух из N, O и S», например, « C_3-C_5 моноциклический гетероциклоалкил, содержащий один или два гетероатома, выбранных из одного или двух из N, O и S», например, « C_3-C_5 моноциклический гетероциклоалкил, содержащий один или два гетероатома, выбранных из одного или двух из N, O и S», и который соединен с бензольным кольцом атомом азота, например, азетидинил, морфолинил, пиперидинил или пиперазинил.

[0055] Азетидинил представляет собой, например, . Морфолинил представляет собой, например, . Пиперидинил представляет собой, например,  или .

Пиперазинил представляет собой, например, .

[0056] Согласно определенной схеме:

[0057] если R^1 независимо представляет собой C_3-C_{14} гетероциклоалкил, то гетероатом C_3-C_{14} гетероциклоалкил не может быть замещенным.

[0058] Согласно определенной схеме:

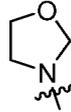
[0059] если R^1 независимо представляет собой C_3-C_{14} гетероциклоалкил, то метилен в C_3-C_{14} гетероциклоалкиле не может быть замещенным.

[0060] Согласно определенной схеме:

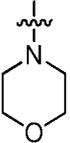
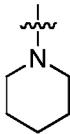
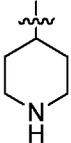
[0061] если R^1 независимо представляет собой C_3-C_{14} гетероциклоалкил, замещенный одним R^{1-8} , то C_3-C_{14} гетероциклоалкил представляет собой, например, C_3-C_{14} моноциклический гетероциклоалкил, C_3-C_{14} спирогетероциклоалкил, C_3-C_{14} конденсированный гетероциклоалкил или C_3-C_{14} гетероциклоалкил с мостиковой связью.

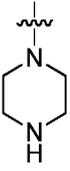
[0062] C_3-C_{14} моноциклический гетероциклоалкил представляет собой, например, « C_3-C_9 моноциклический гетероциклоалкил, содержащий один или два гетероатома, выбранных из одного или двух из N, O и S», например, « C_3-C_5 моноциклический

гетероциклоалкил, содержащий один или два гетероатома, выбранных из одного или двух из N, O и S», например, «C₃-C₅ моноциклический гетероциклоалкил, содержащий один или два гетероатома, выбранных из одного или двух из N, O и S», и который соединен с

бензольным кольцом атомом азота, например, азетидинил, , морфолинил, пиперидинил или пиперазинил.

[0063] Азетидинил представляет собой, например, . Морфолинил представляет

собой, например, . Пиперидинил представляет собой, например,  или .

Пиперазинил представляет собой, например, .

[0064] Согласно определенной схеме:

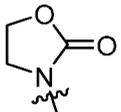
[0065] если R¹ независимо представляет собой C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, замещенный одним R¹⁻⁸, то гетероатом C₃-C₁₄ гетероциклоалкила не может быть замещенным кроме как R¹⁻⁸.

[0066] Согласно определенной схеме:

[0067] если R¹ независимо представляет собой C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, замещенный одним R¹⁻⁸, то метилен в C₃-C₁₄ гетероциклоалкиле не может быть замещенным.

[0068] Согласно определенной схеме:

[0069] если R¹ независимо представляет собой C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, замещенный одним R¹⁻⁸, то C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, замещенный одним R¹⁻⁸ может

представлять собой .

[0070] Согласно определенной схеме:

[0071] если R¹⁻³ и R¹⁻⁴ независимо представляют собой C₁-C₇ алкил, то C₁-C₇ алкил представляет собой, например, C₁-C₃ алкил, например, метил, этил, *n*-пропил или изопропил.

[0072] Согласно определенной схеме:

[0073] если R^{1-3-1} независимо представляет собой C_1-C_7 алкил, то C_1-C_7 алкил представляет собой, например, C_1-C_3 алкил, например, метил, этил, *n*-пропил или изопропил.

[0074] Согласно определенной схеме:

[0075] если R^{1-3-2} представляет собой C_3-C_{14} циклоалкил, то C_3-C_{14} циклоалкил представляет собой, например, C_3-C_{14} моноциклический циклоалкил, например, C_3-C_6 моноциклический циклоалкил, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил, например, циклопропил.

[0076] Согласно определенной схеме:

[0077] если R^{1-3-2} представляет собой C_3-C_{14} циклоалкил, то C_3-C_{14} циклоалкил представляет собой, например, C_3-C_{14} насыщенный циклоалкил.

[0078] Согласно определенной схеме:

[0079] если R^{1-5} независимо представляет собой C_3-C_{14} гетероциклоалкил, то C_3-C_{14} гетероциклоалкил представляет собой, например, C_3-C_{14} моноциклический гетероциклоалкил, C_3-C_{14} спирогетероциклоалкил, C_3-C_{14} конденсированный гетероциклоалкил или C_3-C_{14} гетероциклоалкил с мостиковой связью.

[0080] C_3-C_{14} моноциклический гетероциклоалкил представляет собой, например, « C_3-C_9 моноциклический гетероциклоалкил, содержащий один или два гетероатома, выбранных из одного или двух из N, O и S», например, « C_3-C_5 моноциклический гетероциклоалкил, содержащий один или два гетероатома, выбранных из одного или двух из N, O и S», например, « C_3-C_5 моноциклический гетероциклоалкил, содержащий один или два гетероатома, выбранных из одного или двух из N, O и S», и который соединен с бензольным кольцом атомом азота, например, азетидинил.

[0081] Азетидинил представляет собой, например, .

[0082] Согласно определенной схеме:

[0083] если R^{1-5} независимо представляет собой C_3-C_{14} гетероциклоалкил, то гетероатом C_3-C_{14} гетероциклоалкила не может быть замещенным.

[0084] Согласно определенной схеме:

[0085] если R^{1-5} независимо представляет собой C_3-C_{14} гетероциклоалкил, то метилен в C_3-C_{14} гетероциклоалкиле не может быть замещенным.

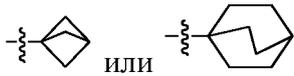
[0086] Согласно определенной схеме:

[0087] если R^{1-5-1} и R^{1-5-2} независимо представляют собой C_1-C_7 алкил, то C_1-C_7 алкил представляет собой, например, C_1-C_3 алкил, например, метил, этил, *n*-пропил или изопропил.

[0088] Согласно определенной схеме:

[0089] если R^{1-5-1} и R^{1-5-2} независимо представляют собой C_3 - C_{14} циклоалкил, то C_3 - C_{14} циклоалкил представляет собой, например, C_3 - C_{14} моноциклический циклоалкил, C_3 - C_{14} спироциклоалкил, C_3 - C_{14} конденсированный циклоалкил или C_3 - C_{14} циклоалкил с мостиковой связью.

[0090] C_3 - C_{14} моноциклический циклоалкил представляет собой, например, C_3 - C_6 моноциклический циклоалкил, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил, например, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

[0091] C_3 - C_{14} циклоалкил с мостиковой связью представляет собой, например, C_5 - C_8 циклоалкил с мостиковой связью, например,  или .

[0092] Согласно определенной схеме:

[0093] если R^{1-5-1} и R^{1-5-2} независимо представляют собой C_3 - C_{14} циклоалкил, то C_3 - C_{14} циклоалкил представляет собой, например, C_3 - C_{14} насыщенный циклоалкил.

[0094] Согласно определенной схеме:

[0095] если R^{1-5-3} независимо представляет собой C_1 - C_7 алкил, то C_1 - C_7 алкил представляет собой, например, C_1 - C_3 алкил, например, метил, этил, *n*-пропил или изопропил.

[0096] Согласно определенной схеме:

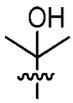
[0097] если R^{1-9} независимо представляет собой C_1 - C_7 алкил, то C_1 - C_7 алкил представляет собой, например, C_1 - C_3 алкил, например, метил, этил, *n*-пропил или изопропил.

[0098] Согласно определенной схеме:

[0099] если R^2 представляет собой C_2 - C_7 алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{2-2} , то C_2 - C_7 алкил представляет собой, например, C_2 - C_4 алкил, например, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил-или *трет*-бутил, например, изопропил.

[0100] Согласно определенной схеме:

[0101] если R^2 представляет собой C_2 - C_7 алкил, замещенный одним R^{2-2} , R^{2-2} представляет собой гидроксил; то C_2 - C_7 алкил, замещенный одним R^{2-2} , представляет собой,

например,  .

[0102] Согласно определенной схеме:

[0103] если R^2 представляет собой C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{2-2} , то C_3 - C_{14} гетероциклоалкил представляет собой,

например, C₃-C₁₄ моноциклический гетероциклоалкил, C₃-C₁₄ спирогетероциклоалкил, C₃-C₁₄ конденсированный гетероциклоалкил или C₃-C₁₄ гетероциклоалкил с мостиковой связью.

[0104] C₃-C₁₄ моноциклический гетероциклоалкил представляет собой, например, «C₃-C₉ моноциклический гетероциклоалкил, содержащий один или два гетероатома, выбранных из одного или двух из N, O и S», например, «C₃-C₅ моноциклический гетероциклоалкил, содержащий один или два гетероатома, выбранных из одного или двух из N, O и S», например, «C₃-C₅ моноциклический гетероциклоалкил, содержащий один или два гетероатома, выбранных из одного или двух из N, O и S», и который соединен с бензольным кольцом атомом азота, например, оксетанил.

[0105] Морфолинил оксетанил представляет собой, например, оксетан-3-ил.

[0106] Согласно определенной схеме:

[0107] если R² представляет собой C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя R²⁻², то гетероатом C₃-C₁₄ гетероциклоалкила не может быть замещенным кроме как R²⁻².

[0108] Согласно определенной схеме:

[0109] если R² представляет собой C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя R²⁻², то метилен в C₃-C₁₄ гетероциклоалкиле не может быть замещенным.

[0110] Согласно определенной схеме:

[0111] если R² представляет собой C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, замещенный одним R²⁻², R²⁻² представляет собой галоген или гидроксил; то C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, замещенный

одним R²⁻², представляет собой, например,  или .

[0112] Согласно определенной схеме:

[0113] Соотношение каждого изомера пиразолопиримидинового соединения, представленного формулой II, может быть равным, например, рацематом.

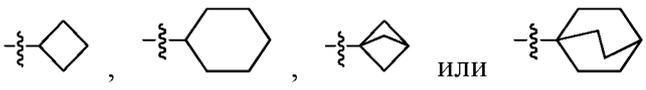
[0114] Согласно определенной схеме:

[0115] Все атомы в пиразолопиримидиновом соединении, представленном формулой II, его фармацевтически приемлемой соли, его сольвате, сольвате его фармацевтически приемлемой соли, его метаболите или его пролекарстве могут присутствовать с их встречаемостью в природе.

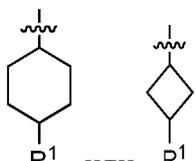
[0116] Согласно определенной схеме:

[0117] A представляет собой C₃-C₂₀ циклоалкил, замещенный одним R¹.

[0118] Согласно определенной схеме:

[0119] А представляет собой «», замещенный одним или двумя R¹».

[0120] Согласно определенной схеме:



[0121] А представляет собой R¹ или R¹.

[0122] Согласно определенной схеме:

[0123] R¹ независимо представляет собой галоген, -CN, -NR¹⁻³R¹⁻⁴, -C(=O)R¹⁻⁵, -C(=NR¹⁻⁶)R¹⁻⁷, =N-O-R¹⁻⁹ или «C₃-C₁₄ циклоалкил, C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или C₁-C₇ гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R¹⁻⁸.

[0124] R¹⁻³ и R¹⁻⁴ независимо представляют собой водород, -S(=O)₂R¹⁻³⁻¹, -C(=O)R¹⁻³⁻², -C(=NR¹⁻³⁻³)NR¹⁻³⁻⁵R¹⁻³⁻⁶, -S(=O)₂NR¹⁻³⁻⁷R¹⁻³⁻⁸, -C(=O)NR¹⁻³⁻⁹R¹⁻³⁻¹⁰ или «C₁-C₇ алкил, C₃-C₁₄ циклоалкил, C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или C₁-C₇ гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R¹⁻³⁻¹¹;

[0125] R¹⁻³⁻¹ и R¹⁻³⁻² независимо представляют собой «C₁-C₇ алкил, C₃-C₁₄ циклоалкил, C₃-C₁₄ гетероциклоалкил или C₆-C₁₀ арил», необязательно замещенный одним или двумя R¹⁻³⁻¹⁻¹»; R¹⁻³⁻¹⁻¹ независимо представляет собой C₁-C₇ алкил;

[0126] R¹⁻³⁻³ независимо представляет собой водород;

[0127] R¹⁻³⁻⁵, R¹⁻³⁻⁶, R¹⁻³⁻⁷, R¹⁻³⁻⁸, R¹⁻³⁻⁹ и R¹⁻³⁻¹⁰ независимо представляют собой водород, C₁-C₇ алкил или C₃-C₁₄ циклоалкил;

[0128] R¹⁻³⁻¹¹ независимо представляет собой галоген, гидроксил, амино, меркапто, циано, C₁-C₇ алкил, C₁-C₇ алкокси, C₁-C₇ алкилтио, C₃-C₁₄ циклоалкил, C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил, C₁-C₇ гетероарил или «амино, замещенный одним или двумя R¹⁻³⁻¹¹⁻¹»; R¹⁻³⁻¹¹⁻¹ независимо представляет собой C₁-C₇ алкил или C₃-C₁₄ циклоалкил;

[0129] R¹⁻⁵ независимо представляет собой водород, -NR¹⁻⁵⁻¹R¹⁻⁵⁻², -OR¹⁻⁵⁻³ или «C₁-C₇ алкил, C₃-C₁₄ циклоалкил, C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или C₁-C₇ гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R¹⁻⁵⁻⁴;

[0130] R¹⁻⁵⁻¹ и R¹⁻⁵⁻² независимо представляют собой водород, C₁-C₇ алкил или C₃-C₁₄ циклоалкил;

[0131] R¹⁻⁵⁻³ независимо представляет собой водород, C₁-C₇ алкил, C₃-C₁₄ циклоалкил, C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или C₁-C₇ гетероарил;

[0132] R¹⁻⁵⁻⁴ независимо представляет собой галоген, гидроксил, амино, меркапто, циано, C₁-C₇ алкил, C₁-C₇ алкокси, C₁-C₇ алкилтио, C₃-C₁₄ циклоалкил, C₃-C₁₄

гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил, C₁-C₇ гетероарил или «амино, замещенный одним или двумя R¹⁻⁵⁻⁴⁻¹»; R¹⁻⁵⁻⁴⁻¹ независимо представляет собой C₁-C₇ алкил или C₃-C₁₄ циклоалкил;

[0133] R¹⁻⁶ независимо представляет собой водород, -CN, -OH;

[0134] R¹⁻⁷ независимо представляет собой водород, -NR¹⁻⁷⁻²R¹⁻⁷⁻³;

[0135] R¹⁻⁷⁻² и R¹⁻⁷⁻³ независимо представляют собой C₁-C₇ алкил или C₃-C₁₄ циклоалкил;

[0136] или R¹⁻⁷⁻² и R¹⁻⁷⁻³ формируют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя R¹⁻⁷⁻²⁻¹; один или несколько метиленов в C₃-C₁₄ гетероциклоалкиле необязательно и независимо замещены атомом кислорода, атомом серы; R¹⁻⁷⁻²⁻¹ независимо представляет собой C₁-C₇ алкил или C₃-C₁₄ циклоалкил;

[0137] R¹⁻⁸ независимо представляет собой оксо, галоген, -OH, amino, меркапто, циано, C₁-C₇ алкил, C₁-C₇ алкокси, C₁-C₇ алкилтио, C₃-C₁₄ циклоалкил, C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил, C₁-C₇ гетероарил или «амино, замещенный одним или двумя R¹⁻⁸⁻¹»; R¹⁻⁸⁻¹ независимо представляет собой C₁-C₇ алкил или C₃-C₁₄ циклоалкил;

[0138] R¹⁻⁹ независимо представляет собой водород или C₁-C₇ алкил.

[0139] Согласно определенной схеме:

[0140] R¹ независимо представляет собой галоген, -CN, -NR¹⁻³R¹⁻⁴, -C(=O)R¹⁻⁵, -C(=NR¹⁻⁶)R¹⁻⁷ или «C₃-C₁₄ циклоалкил, C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или C₁-C₇ гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R¹⁻⁸;

[0141] R¹⁻³ и R¹⁻⁴ независимо представляют собой водород, -S(=O)₂R¹⁻³⁻¹, -C(=O)R¹⁻³⁻², -C(=NR¹⁻³⁻³)NR¹⁻³⁻⁵R¹⁻³⁻⁶, -S(=O)₂NR¹⁻³⁻⁷R¹⁻³⁻⁸, -C(=O)NR¹⁻³⁻⁹R¹⁻³⁻¹⁰ или «C₁-C₇ алкил, C₃-C₁₄ циклоалкил, C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или C₁-C₇ гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R¹⁻³⁻¹¹;

[0142] R¹⁻³⁻¹ и R¹⁻³⁻² независимо представляют собой «C₁-C₇ алкил, C₃-C₁₄ циклоалкил, C₃-C₁₄ гетероциклоалкил или C₆-C₁₀ арил», необязательно замещенный одним или двумя R¹⁻³⁻¹⁻¹; R¹⁻³⁻¹⁻¹ независимо представляет собой C₁-C₇ алкил;

[0143] R¹⁻³⁻³ независимо представляет собой водород;

[0144] R¹⁻³⁻⁵, R¹⁻³⁻⁶, R¹⁻³⁻⁷, R¹⁻³⁻⁸, R¹⁻³⁻⁹ и R¹⁻³⁻¹⁰ независимо представляют собой C₁-C₇ алкил или C₃-C₁₄ циклоалкил;

[0145] R¹⁻³⁻¹¹ независимо представляет собой галоген, гидроксил, amino, меркапто, циано, C₁-C₇ алкил, C₁-C₇ алкокси, C₁-C₇ алкилтио, C₃-C₁₄ циклоалкил, C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил, C₁-C₇ гетероарил или «амино, замещенный одним или двумя R¹⁻³⁻¹¹⁻¹»; R¹⁻³⁻¹¹⁻¹ независимо представляет собой C₁-C₇ алкил или C₃-C₁₄ циклоалкил;

[0146] R^{1-5} независимо представляет собой водород, $-NR^{1-5-1}R^{1-5-2}$, $-OR^{1-5-3}$ или « C_1 - C_7 алкил, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или C_1 - C_7 гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{1-5-4} ;

[0147] R^{1-5-1} и R^{1-5-2} независимо представляют собой водород, C_1 - C_7 алкил или C_3 - C_{14} циклоалкил;

[0148] R^{1-5-3} независимо представляет собой водород, C_1 - C_7 алкил, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или C_1 - C_7 гетероарил;

[0149] R^{1-5-4} независимо представляет собой галоген, гидроксил, amino, меркапто, циано, C_1 - C_7 алкил, C_1 - C_7 алкокси, C_1 - C_7 алкилтио, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил, C_1 - C_7 гетероарил или «amino, замещенный одним или двумя $R^{1-5-4-1}$ »; $R^{1-5-4-1}$ независимо представляет собой C_1 - C_7 алкил или C_3 - C_{14} циклоалкил;

[0150] R^{1-6} независимо представляет собой водород, $-CN$, $-OH$;

[0151] R^{1-7} независимо представляет собой водород, $-NR^{1-7-2}R^{1-7-3}$;

[0152] R^{1-7-2} и R^{1-7-3} независимо представляют собой C_1 - C_7 алкил или C_3 - C_{14} циклоалкил;

[0153] или R^{1-7-2} и R^{1-7-3} формируют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя $R^{1-7-2-1}$; один или несколько метиленов в C_3 - C_{14} гетероциклоалкиле необязательно и независимо замещены атомом кислорода, атомом серы; $R^{1-7-2-1}$ независимо представляет собой C_1 - C_7 алкил или C_3 - C_{14} циклоалкил;

[0154] R^{1-8} независимо представляет собой галоген, $-OH$, amino, меркапто, циано, C_1 - C_7 алкил, C_1 - C_7 алкокси, C_1 - C_7 алкилтио, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил, C_1 - C_7 гетероарил или «amino, замещенный одним или двумя R^{1-8-1} »; R^{1-8-1} независимо представляет собой C_1 - C_7 алкил или C_3 - C_{14} циклоалкил.

[0155] Согласно определенной схеме:

[0156] R^1 независимо представляет собой циано, галоген, $-NR^{1-3}R^{1-4}$, $-C(=O)R^{1-5}$, $-C(=NR^{1-6})R^{1-7}$, $=N-O-R^{1-9}$, C_1 - C_7 гетероарил или « C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним R^{1-8} ».

[0157] Согласно определенной схеме:

[0158] R^1 независимо представляет собой циано, галоген, $-NR^{1-3}R^{1-4}$, $-C(=O)R^{1-5}$, $-C(=NR^{1-6})R^{1-7}$, C_1 - C_7 гетероарил или C_3 - C_{14} гетероциклоалкил.

[0159] Согласно определенной схеме:

[0160] R^1 представляет собой $-CN$, $-NR^{1-3}R^{1-4}$, $-C(=O)R^{1-5}$, $=N-O-R^{1-9}$ или « C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним R^{1-8} ».

[0161] Согласно определенной схеме:

[0162] R^1 независимо представляет собой $-NR^{1-3}R^{1-4}$, $-C(=O)R^{1-5}$ или C_3-C_{14} гетероциклоалкил.

[0163] Согласно определенной схеме:

[0164] R^{1-3} и R^{1-4} независимо представляют собой водород, $-S(=O)_2R^{1-3-1}$, $-C(=O)R^{1-3-2}$, $-C(=NR^{1-3-3})NR^{1-3-5}R^{1-3-6}$ или C_1-C_7 алкил;

[0165] R^{1-3-1} и R^{1-3-2} независимо представляют собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

[0166] R^{1-3-3} представляет собой водород;

[0167] R^{1-3-5} и R^{1-3-6} представляют собой водород.

[0168] Согласно определенной схеме:

[0169] R^{1-3} и R^{1-4} независимо представляют собой водород, $-S(=O)_2R^{1-3-1}$ или C_1-C_7 алкил; R^{1-3-1} независимо представляет собой C_1-C_7 алкил.

[0170] Согласно определенной схеме:

[0171] R^{1-5} независимо представляет собой $-NR^{1-5-1}R^{1-5-2}$, $-OR^{1-5-3}$ или C_3-C_{14} гетероциклоалкил; R^{1-5-1} и R^{1-5-2} независимо представляют собой водород, C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил; R^{1-5-3} независимо представляет собой водород или C_1-C_7 алкил.

[0172] Согласно определенной схеме:

[0173] R^{1-5} независимо представляет собой $-NR^{1-5-1}R^{1-5-2}$, $-OR^{1-5-3}$ или C_3-C_{14} гетероциклоалкил; R^{1-5-1} и R^{1-5-2} независимо представляют собой водород, C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил; R^{1-5-3} представляет собой водород.

[0174] Согласно определенной схеме:

[0175] R^{1-8} независимо представляет собой оксо.

[0176] Согласно определенной схеме:

[0177] R^{1-9} независимо представляет собой водород или C_1-C_7 алкил.

[0178] Согласно определенной схеме:

[0179] R^2 представляет собой « C_2-C_7 алкил, C_3-C_{14} циклоалкил или C_3-C_{14} гетероциклоалкил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{2-2} ;

[0180] R^{2-2} независимо представляет собой галоген или гидроксил.

[0181] Согласно определенной схеме:

[0182] R^2 представляет собой « C_2-C_7 алкил или C_3-C_{14} гетероциклоалкил, замещенный одним R^{2-2} »; R^{2-2} представляет собой галоген или гидроксил.

[0183] Согласно определенной схеме:

[0184] R^2 представляет собой « C_2-C_7 алкил или C_3-C_{14} гетероциклоалкил, замещенный одним R^{2-2} »; R^{2-2} представляет собой гидроксил.

[0185] Согласно определенной схеме:



[0187] Согласно определенной схеме:

[0188] X представляет собой N.

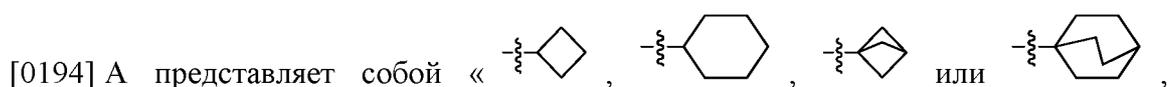
[0189] Согласно определенной схеме:

[0190] R^1 представляет собой $=N-O-R^{1-9}$; R^{1-9} независимо представляет собой водород или C_1-C_7 алкил.

[0191] Согласно определенной схеме:

[0192] R^{1-3-5} , R^{1-3-6} , R^{1-3-7} , R^{1-3-8} , R^{1-3-9} и R^{1-3-10} представляют собой водород.

[0193] Согласно определенной схеме:



замещенный одним или двумя R^1 »;

[0195] X представляет собой CH или N;

[0196] R^1 независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-NR^{1-3}R^{1-4}$, $-C(=O)R^{1-5}$, $-C(=NR^{1-6})R^{1-7}$, $=N-O-R^{1-9}$ или « C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{1-8} .

[0197] R^{1-3} и R^{1-4} независимо представляют собой водород, $-S(=O)_2R^{1-3-1}$, $-C(=O)R^{1-3-2}$, $-C(=NR^{1-3-3})NR^{1-3-5}R^{1-3-6}$, $-S(=O)_2NR^{1-3-7}R^{1-3-8}$, $-C(=O)NR^{1-3-9}R^{1-3-10}$ или « C_1-C_7 алкил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{1-3-11} ;

[0198] R^{1-3-1} и R^{1-3-2} независимо представляют собой « C_1-C_7 алкил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил или C_6-C_{10} арил», необязательно замещенный одним или двумя $R^{1-3-1-1}$; $R^{1-3-1-1}$ независимо представляет собой C_1-C_7 алкил;

[0199] R^{1-3-3} независимо представляет собой водород;

[0200] R^{1-3-5} , R^{1-3-6} , R^{1-3-7} , R^{1-3-8} , R^{1-3-9} и R^{1-3-10} независимо представляют собой водород, C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

[0201] R^{1-3-11} независимо представляет собой галоген, гидроксил, амина, меркапто, циано, C_1-C_7 алкил, C_1-C_7 алкокси, C_1-C_7 алкилтио, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, C_1-C_7 гетероарил или «амино, замещенный одним или двумя $R^{1-3-11-1}$ »; $R^{1-3-11-1}$ независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

[0202] R^{1-5} независимо представляет собой водород, $-NR^{1-5-1}R^{1-5-2}$, $-OR^{1-5-3}$ или « C_1-C_7 алкил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{1-5-4} ;

[0203] R^{1-5-1} и R^{1-5-2} независимо представляют собой водород, C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

[0204] R^{1-5-3} независимо представляет собой водород, C_1-C_7 алкил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил;

[0205] R^{1-5-4} независимо представляет собой галоген, гидроксил, amino, меркапто, циано, C_1-C_7 алкил, C_1-C_7 алкокси, C_1-C_7 алкилтио, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, C_1-C_7 гетероарил или «амино, замещенный одним или двумя $R^{1-5-4-1}$ »; $R^{1-5-4-1}$ независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

[0206] R^{1-6} независимо представляет собой водород, -CN, -OH;

[0207] R^{1-7} независимо представляет собой водород, $-NR^{1-7-2}R^{1-7-3}$;

[0208] R^{1-7-2} и R^{1-7-3} независимо представляют собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

[0209] или R^{1-7-2} и R^{1-7-3} формируют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя $R^{1-7-2-1}$; один или несколько метиленов в C_3-C_{14} гетероциклоалкиле необязательно и независимо замещены атомом кислорода, атомом серы; $R^{1-7-2-1}$ независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

[0210] R^{1-8} независимо представляет собой оксо, галоген, -OH, amino, меркапто, циано, C_1-C_7 алкил, C_1-C_7 алкокси, C_1-C_7 алкилтио, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, C_1-C_7 гетероарил или «амино, замещенный одним или двумя R^{1-8-1} »; R^{1-8-1} независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

[0211] R^{1-9} независимо представляет собой водород или C_1-C_7 алкил;

[0212] R^2 представляет собой « C_2-C_7 алкил, C_3-C_{14} циклоалкил или C_3-C_{14} гетероциклоалкил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{2-2} ;

[0213] R^{2-2} независимо представляет собой галоген или гидроксил;

[0214] в любом из представленных выше случаев, гетероатомы в C_3-C_{14} гетероциклоалкиле, C_1-C_7 гетероариле независимо выбраны из одного или нескольких из бора, кремния, кислорода, серы, селена, азота и фосфора; число гетероатомов независимо равно 1, 2, 3 или 4.

[0215] Согласно определенной схеме:

[0216] A представляет собой C_3-C_{20} циклоалкил, замещенный одним или двумя R^1 ;

[0217] X представляет собой CH или N;

[0218] R^1 независимо представляет собой циано, галоген, $-NR^{1-3}R^{1-4}$, $-C(=O)R^{1-5}$, $-C(=NR^{1-6})R^{1-7}$, $=N-O-R^{1-9}$, C_1-C_7 гетероарил или « C_3-C_{14} гетероциклоалкил», необязательно замещенный одним R^{1-8} ;

[0219] R^{1-3} и R^{1-4} независимо представляют собой водород, $-S(=O)_2R^{1-3-1}$, $-C(=O)R^{1-3-2}$, $-C(=NR^{1-3-3})NR^{1-3-5}R^{1-3-6}$ или C_1-C_7 алкил;

[0220] R^{1-3-1} и R^{1-3-2} независимо представляют собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

[0221] R^{1-3-3} представляет собой водород;

[0222] R^{1-3-5} и R^{1-3-6} представляют собой водород;

[0223] R^{1-5} независимо представляет собой $-NR^{1-5-1}R^{1-5-2}$, $-OR^{1-5-3}$ или C_3-C_{14} гетероциклоалкил; R^{1-5-1} и R^{1-5-2} независимо представляют собой водород, C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил; R^{1-5-3} независимо представляет собой водород или C_1-C_7 алкил;

[0224] R^{1-8} независимо представляет собой оксо;

[0225] R^{1-9} независимо представляет собой водород или C_1-C_7 алкил;

[0226] R^2 представляет собой « C_2-C_7 алкил или C_3-C_{14} гетероциклоалкил, замещенный одним R^{2-2} »; R^{2-2} представляет собой галоген или гидроксил.

[0227] Согласно определенной схеме:

[0228] А представляет собой C_3-C_{20} циклоалкил, замещенный одним R^1 ;

[0229] Х представляет собой СН или N;

[0230] R^1 представляет собой $-CN$, $-NR^{1-3}R^{1-4}$, $-C(=O)R^{1-5}$, $=N-O-R^{1-9}$ или « C_3-C_{14} гетероциклоалкил», необязательно замещенный одним R^{1-8} ;

[0231] R^{1-3} и R^{1-4} независимо представляют собой водород, $-S(=O)_2R^{1-3-1}$, $-C(=O)R^{1-3-2}$, $-C(=NR^{1-3-3})NR^{1-3-5}R^{1-3-6}$ или C_1-C_7 алкил;

[0232] R^{1-3-1} и R^{1-3-2} независимо представляют собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

[0233] R^{1-3-3} представляет собой водород;

[0234] R^{1-3-5} и R^{1-3-6} представляют собой водород;

[0235] R^{1-5} представляет собой $-NR^{1-5-1}R^{1-5-2}$, $-OR^{1-5-3}$ или C_3-C_{14} гетероциклоалкил;

[0236] R^{1-5-1} и R^{1-5-2} независимо представляют собой водород, C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

[0237] R^{1-5-3} независимо представляет собой водород или C_1-C_7 алкил;

[0238] R^{1-8} независимо представляет собой оксо;

[0239] R^{1-9} независимо представляет собой водород или C_1-C_7 алкил;

[0240] R^2 представляет собой « C_2-C_7 алкил или C_3-C_{14} гетероциклоалкил, замещенный одним R^{2-2} »; R^{2-2} представляет собой гидроксил.

[0241] Согласно определенной схеме:

[0242] А представляет собой C_3-C_{20} циклоалкил, замещенный одним R^1 ;

[0243] Х представляет собой СН или N;

[0244] R^1 представляет собой $-\text{CN}$, $-\text{NR}^{1-3}\text{R}^{1-4}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{1-5}$, $=\text{N}-\text{O}-\text{R}^{1-9}$ или « C_3 - C_{14} гетероциклоалкил», необязательно замещенный одним R^{1-8} ;

[0245] R^{1-3} и R^{1-4} независимо представляют собой водород, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{1-3-1}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{1-3-2}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{1-3-3})\text{NR}^{1-3-5}\text{R}^{1-3-6}$ или C_1 - C_7 алкил;

[0246] R^{1-3-1} и R^{1-3-2} независимо представляют собой C_1 - C_7 алкил или C_3 - C_{14} циклоалкил;

[0247] R^{1-3-3} представляет собой водород;

[0248] R^{1-3-5} и R^{1-3-6} представляют собой водород;

[0249] R^{1-5} представляет собой $-\text{NR}^{1-5-1}\text{R}^{1-5-2}$, $-\text{OR}^{1-5-3}$ или C_3 - C_{14} гетероциклоалкил;

[0250] R^{1-5-1} и R^{1-5-2} независимо представляют собой водород, C_1 - C_7 алкил или C_3 - C_{14} циклоалкил;

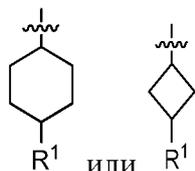
[0251] R^{1-5-3} представляет собой водород;

[0252] R^{1-8} независимо представляет собой оксо;

[0253] R^{1-9} независимо представляет собой водород или C_1 - C_7 алкил;

[0254] R^2 представляет собой « C_2 - C_7 алкил или C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, замещенный одним R^{2-2} »; R^{2-2} представляет собой гидроксил.

[0255] Согласно определенной схеме:



[0256] А представляет собой R^1 или R^1 ;

[0257] Х представляет собой СН или N;

[0258] R^1 представляет собой $-\text{CN}$, $-\text{NR}^{1-3}\text{R}^{1-4}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{1-5}$, $=\text{N}-\text{O}-\text{R}^{1-9}$ или « C_3 - C_{14} гетероциклоалкил», необязательно замещенный одним R^{1-8} ;

[0259] R^{1-3} и R^{1-4} независимо представляют собой водород, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{1-3-1}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{1-3-2}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{1-3-3})\text{NR}^{1-3-5}\text{R}^{1-3-6}$ или C_1 - C_7 алкил;

[0260] R^{1-3-1} и R^{1-3-2} независимо представляют собой C_1 - C_7 алкил или C_3 - C_{14} циклоалкил;

[0261] R^{1-3-3} представляет собой водород;

[0262] R^{1-3-5} и R^{1-3-6} представляют собой водород;

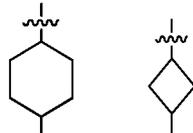
[0263] R^{1-5} представляет собой $-\text{NR}^{1-5-1}\text{R}^{1-5-2}$, $-\text{OR}^{1-5-3}$ или C_3 - C_{14} гетероциклоалкил; R^{1-5-1} и R^{1-5-2} независимо представляют собой водород, C_1 - C_7 алкил или C_3 - C_{14} циклоалкил; R^{1-5-3} представляет собой водород или C_1 - C_7 алкил;

[0264] R^{1-8} независимо представляет собой оксо;

[0265] R^{1-9} независимо представляет собой водород или C_1 - C_7 алкил;

[0266] R^2 представляет собой « C_2 - C_7 алкил или C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, замещенный одним R^{2-2} »; R^{2-2} представляет собой гидроксил.

[0267] Согласно определенной схеме:



[0268] А представляет собой R^1 или R^1 ;

[0269] Х представляет собой СН или N;

[0270] R^1 независимо представляет собой $-CN$, $-NR^{1-3}R^{1-4}$, $-C(=O)R^{1-5}$, $=N-O-R^{1-9}$ или « C_3 - C_{14} гетероциклоалкил», необязательно замещенный одним R^{1-8} ;

[0271] R^{1-3} и R^{1-4} независимо представляют собой водород, $-S(=O)_2R^{1-3-1}$, $-C(=O)R^{1-3-2}$, $-C(=NR^{1-3-3})NR^{1-3-5}R^{1-3-6}$ или C_1 - C_7 алкил;

[0272] R^{1-3-1} и R^{1-3-2} независимо представляют собой C_1 - C_7 алкил или C_3 - C_{14} циклоалкил;

[0273] R^{1-3-3} представляет собой водород;

[0274] R^{1-3-5} и R^{1-3-6} представляют собой водород;

[0275] R^{1-5} независимо представляет собой $-NR^{1-5-1}R^{1-5-2}$, $-OR^{1-5-3}$ или C_3 - C_{14} гетероциклоалкил;

[0276] R^{1-5-1} и R^{1-5-2} независимо представляют собой водород, C_1 - C_7 алкил или C_3 - C_{14} циклоалкил;

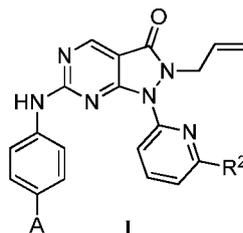
[0277] R^{1-5-3} независимо представляет собой водород или C_1 - C_7 алкил;

[0278] R^{1-8} независимо представляет собой оксо;

[0279] R^{1-9} независимо представляет собой водород или C_1 - C_7 алкил;

[0280] R^2 представляет собой , или .

[0281] Согласно определенной схеме, пиразолопиримидиновое соединение, представленное формулой II, может представлять собой пиразолопиримидиновое соединение, представленное формулой I:



[0282] где А представляет собой C_3 - C_{20} циклоалкил, замещенный одним или двумя R^1 ;

[0283] R^1 независимо представляет собой галоген, $-OR^{1-1}$, $-SR^{1-2}$, $-CN$, $-NR^{1-3}R^{1-4}$, $-C(=O)R^{1-5}$, $-C(=NR^{1-6})R^{1-7}$ или « C_2-C_7 алкенил, C_2-C_8 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{1-8} ;

[0284] R^{1-1} независимо представляет собой « C_1-C_7 алкил, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{1-1-1} ;

[0285] R^{1-1-1} независимо представляет собой галоген, гидроксил, amino, меркапто, циано, C_1-C_7 алкил, C_1-C_7 алкокси, C_1-C_7 алкилтио, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, C_1-C_7 гетероарил или «amino, замещенный одним или двумя $R^{1-1-1-1}$ »; $R^{1-1-1-1}$ независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

[0286] R^{1-2} независимо представляет собой « C_1-C_7 алкил, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{1-2-1} ;

[0287] R^{1-2-1} независимо представляет собой галоген, гидроксил, amino, меркапто, циано, C_1-C_7 алкил, C_1-C_7 алкокси, C_1-C_7 алкилтио, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, C_1-C_7 гетероарил или «amino, замещенный одним или двумя $R^{1-2-1-1}$ »; $R^{1-2-1-1}$ независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

[0288] R^{1-3} и R^{1-4} независимо представляют собой водород, $-S(=O)_2R^{1-3-1}$, $-C(=O)R^{1-3-2}$, $-C(=NR^{1-3-3})NR^{1-3-5}R^{1-3-6}$, $-S(=O)_2NR^{1-3-7}R^{1-3-8}$, $-C(=O)NR^{1-3-9}R^{1-3-10}$ или « C_1-C_7 алкил, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{1-3-11} ;

[0289] или R^{1-3} и R^{1-4} формируют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{1-3-12} ; один или несколько метиленов в C_3-C_{14} гетероциклоалкиле необязательно и независимо замещены атомом кислорода, атомом серы, сульфанилом, сульфанилом, карбониллом, винилиденом или $-N(R^{1-3-13})-$; R^{1-3-13} независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

[0290] R^{1-3-1} и R^{1-3-2} независимо представляют собой « C_1-C_7 алкил, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил или C_6-C_{10} арил, необязательно замещенный одним или двумя $R^{1-3-1-1}$ »; $R^{1-3-1-1}$ независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

[0291] R^{1-3-3} независимо представляет собой водород, -CN, C_1-C_7 алкил, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил или C_3-C_{14} циклоалкил;

[0292] R^{1-3-5} , R^{1-3-6} , R^{1-3-7} , R^{1-3-8} , R^{1-3-9} и R^{1-3-10} независимо представляют собой C_1-C_7 алкил, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил или C_3-C_{14} циклоалкил;

[0293] или R^{1-3-5} и R^{1-3-6} формируют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя $R^{1-3-5-1}$; один или несколько метиленов в C_3-C_{14} гетероциклоалкиле необязательно и независимо замещены атомом кислорода, атомом серы, сульфинилом, сульфанилом, карбонилем, винилиденом или $-N(R^{1-3-5-2})-$; $R^{1-3-5-1}$ независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил; $R^{1-3-5-2}$ независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

[0294] или R^{1-3-7} и R^{1-3-8} формируют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя $R^{1-3-7-1}$; один или несколько метиленов в C_3-C_{14} гетероциклоалкиле необязательно и независимо замещены атомом кислорода, атомом серы, сульфинилом, сульфанилом, карбонилем, винилиденом или $-N(R^{1-3-7-2})-$; $R^{1-3-7-1}$ независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил; $R^{1-3-7-2}$ независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

[0295] или R^{1-3-9} и R^{1-3-10} формируют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя $R^{1-3-9-1}$; один или несколько метиленов в C_3-C_{14} гетероциклоалкиле необязательно и независимо замещены атомом кислорода, атомом серы, сульфинилом, сульфанилом, карбонилем, винилиденом или $-N(R^{1-3-9-2})-$; $R^{1-3-9-1}$ независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил; $R^{1-3-9-2}$ независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

[0296] R^{1-3-11} независимо представляет собой галоген, гидроксил, амина, меркапто, циано, C_1-C_7 алкил, C_1-C_7 алкокси, C_1-C_7 алкилтио, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, C_1-C_7 гетероарил или «аминно, замещенный одним или двумя $R^{1-3-11-1}$ »; $R^{1-3-11-1}$ независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

[0297] R^{1-3-12} независимо представляет собой галоген, гидроксил, амина, меркапто, циано, C_1-C_7 алкил, C_1-C_7 алкокси, C_1-C_7 алкилтио, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, C_1-C_7 гетероарил или «аминно, замещенный одним или двумя $R^{1-3-12-1}$ »; $R^{1-3-12-1}$ независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

[0298] R^{1-5} независимо представляет собой водород, $-NR^{1-5-1}R^{1-5-2}$, $-OR^{1-5-3}$ или « C_1 - C_7 алкил, C_2 - C_7 алкенил, C_2 - C_7 алкинил, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или C_1 - C_7 гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{1-5-4} ;

[0299] R^{1-5-1} и R^{1-5-2} независимо представляют собой водород, C_1 - C_7 алкил, C_2 - C_7 алкенил, C_2 - C_7 алкинил или C_3 - C_{14} циклоалкил;

[0300] или R^{1-5-1} и R^{1-5-2} формируют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя $R^{1-5-1-1}$; один или несколько метиленов в C_3 - C_{14} гетероциклоалкиле необязательно и независимо замещены атомом кислорода, атомом серы, сульфинилом, сульфанилом, карбонилем, винилиденом или $-N(R^{1-5-1-2})$; $R^{1-5-1-1}$ независимо представляет собой C_1 - C_7 алкил или C_3 - C_{14} циклоалкил; $R^{1-5-1-2}$ независимо представляет собой C_1 - C_7 алкил или C_3 - C_{14} циклоалкил;

[0301] R^{1-5-3} независимо представляет собой водород, C_1 - C_7 алкил, C_2 - C_7 алкенил, C_2 - C_7 алкинил, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или C_1 - C_7 гетероарил;

[0302] R^{1-5-4} независимо представляет собой галоген, гидроксил, амино, меркапто, циано, C_1 - C_7 алкил, C_1 - C_7 алкокси, C_1 - C_7 алкилтио, C_2 - C_7 алкенил, C_2 - C_7 алкинил, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил, C_1 - C_7 гетероарил или «амино, замещенный одним или двумя $R^{1-5-4-1}$ »; $R^{1-5-4-1}$ независимо представляет собой C_1 - C_7 алкил или C_3 - C_{14} циклоалкил;

[0303] R^{1-6} независимо представляет собой водород, $-CN$, $-OH$ или « C_1 - C_7 алкил, C_2 - C_7 алкенил, C_2 - C_7 алкинил, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или C_1 - C_7 гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{1-6-1} ;

[0304] R^{1-6-1} независимо представляет собой галоген, гидроксил, амино, меркапто, циано, C_1 - C_7 алкил, C_1 - C_7 алкокси, C_1 - C_7 алкилтио, C_2 - C_7 алкенил, C_2 - C_7 алкинил, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил, C_1 - C_7 гетероарил или «амино, замещенный одним или двумя $R^{1-6-1-1}$ »; $R^{1-6-1-1}$ независимо представляет собой C_1 - C_7 алкил или C_3 - C_{14} циклоалкил;

[0305] R^{1-7} независимо представляет собой водород, $-OR^{1-7-1}$, $-NR^{1-7-2}R^{1-7-3}$ или « C_1 - C_7 алкил, C_2 - C_7 алкенил, C_2 - C_7 алкинил, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или C_1 - C_7 гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{1-7-4} ;

[0306] R^{1-7-1} независимо представляет собой водород, C_1 - C_7 алкил, C_2 - C_7 алкенил, C_2 - C_7 алкинил, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или C_1 - C_7 гетероарил;

[0307] R^{1-7-2} и R^{1-7-3} независимо представляют собой C_1 - C_7 алкил, C_2 - C_7 алкенил, C_2 - C_7 алкинил или C_3 - C_{14} циклоалкил;

[0308] или R^{1-7-2} и R^{1-7-3} формируют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя $R^{1-7-2-1}$; один или несколько метиленов в C_3-C_{14} гетероциклоалкиле необязательно и независимо замещены атомом кислорода, атомом серы, сульфинилом, сульфанилом, карбонилем, винилиденом или $-N(R^{1-7-2-2})-$; $R^{1-7-2-1}$ независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил; $R^{1-7-2-2}$ независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

[0309] R^{1-7-4} независимо представляет собой галоген, гидроксил, amino, меркапто, циано, C_1-C_7 алкил, C_1-C_7 алкокси, C_1-C_7 алкилтио, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, C_1-C_7 гетероарил или «amino, замещенный одним или двумя $R^{1-7-4-1}$ »; $R^{1-7-4-1}$ независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

[0310] R^{1-8} независимо представляет собой галоген, -ОН, amino, меркапто, циано, C_1-C_7 алкил, C_1-C_7 алкокси, C_1-C_7 алкилтио, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, C_1-C_7 гетероарил или «amino, замещенный одним или двумя R^{1-8-1} »; R^{1-8-1} независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

[0311] R^2 представляет собой $-OR^{2-1}$, циано, карбоксил или « C_2-C_7 алкил, C_3-C_{14} циклоалкил или C_3-C_{14} гетероциклоалкил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{2-2} ;

[0312] R^{2-1} представляет собой C_1-C_7 алкил, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил;

[0313] R^{2-2} независимо представляет собой галоген, гидроксил, amino, C_1-C_7 алкил, C_1-C_7 алкокси, C_3-C_{14} циклоалкил или C_3-C_{14} гетероциклоалкил;

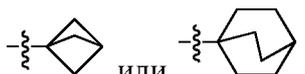
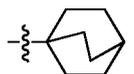
[0314] в любом из представленных выше случаев, гетероатомы в C_3-C_{14} гетероциклоалкиле, C_1-C_7 гетероариле независимо выбраны из одного или нескольких из бора, кремния, кислорода, серы, селена, азота и фосфора; число гетероатомов независимо равно 1, 2, 3 или 4.

[0315] Согласно определенной схеме, некоторые заместители в пиазолопиримидиновом соединении, представленном формулой I, его фармацевтически приемлемой соли, его сольвате, сольвате его фармацевтически приемлемой соли, его метаболите или его пролекарстве могут дополнительно характеризоваться следующими определениями, и определения заместителей, не указанных ниже, имеют те же значения, что и описанные в любой из представленных выше схем (именуемые в дальнейшем «согласно определенной схеме»):

[0316] если А представляет собой C_3-C_{20} циклоалкил, замещенный одним или двумя R^1 , то C_3-C_{20} циклоалкил представляет собой, например, C_3-C_{20} моноциклический циклоалкил, C_3-C_{20} спироциклоалкил, C_3-C_{20} конденсированный циклоалкил или C_3-C_{20} циклоалкил с мостиковой связью.

[0317] C_3-C_{20} моноциклический циклоалкил представляет собой, например, C_3-C_6 моноциклический циклоалкил, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил, например, циклогексил.

[0318] C_3-C_{20} циклоалкил с мостиковой связью представляет собой, например, C_5-C_8

циклоалкил с мостиковой связью, например,  или .

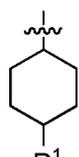
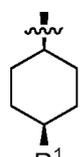
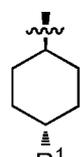
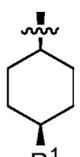
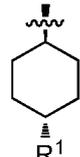
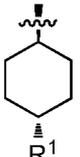
[0319] Согласно определенной схеме:

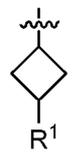
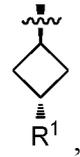
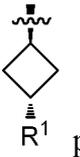
[0320] если А представляет собой C_3-C_{20} циклоалкил, замещенный одним или двумя R^1 , то C_3-C_{20} циклоалкил представляет собой, например, C_3-C_{20} насыщенный циклоалкил.

[0321] Согласно определенной схеме:

[0322] если А представляет собой C_3-C_{20} циклоалкил, замещенный одним R^1 , то А

представляет собой, например,  или .

[0323]  R^1 представляет собой, например,  и/или , например, «  и  R^1 , соотношение  и  равно 1:1».

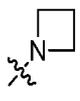
[0324]  R^1 представляет собой, например,  и/или , например, «  и  R^1 , соотношение  и  равно 1:1».

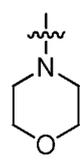
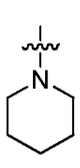
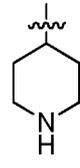
[0325] Согласно определенной схеме:

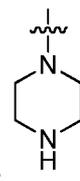
[0326] если R^1 независимо представляет собой C_3-C_{14} гетероциклоалкил, то C_3-C_{14} гетероциклоалкил представляет собой, например, C_3-C_{14} моноциклический

гетероциклоалкил, C₃-C₁₄ спирогетероциклоалкил, C₃-C₁₄ конденсированный гетероциклоалкил или C₃-C₁₄ гетероциклоалкил с мостиковой связью.

[0327] C₃-C₁₄ моноциклический гетероциклоалкил представляет собой, например, «C₃-C₉ моноциклический гетероциклоалкил, содержащий один или два гетероатома, выбранных из одного или двух из N, O и S», например, «C₃-C₅ моноциклический гетероциклоалкил, содержащий один или два гетероатома, выбранных из одного или двух из N, O и S», например, «C₃-C₅ моноциклический гетероциклоалкил, содержащий один или два гетероатома, выбранных из одного или двух из N, O и S», и который соединен с бензольным кольцом атомом азота, например, азетидинил, морфолинил, пиперидинил или пиперазинил.

[0328] Азетидинил представляет собой, например, . Морфолинил представляет

собой, например, . Пиперидинил представляет собой, например,  или .

Пиперазинил представляет собой, например, .

[0329] Согласно определенной схеме:

[0330] если R¹ независимо представляет собой C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, то гетероатом C₃-C₁₄ гетероциклоалкил не может быть замещенным.

[0331] Согласно определенной схеме:

[0332] если R¹ независимо представляет собой C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, то метилен в C₃-C₁₄ гетероциклоалкиле не может быть замещенным.

[0333] Согласно определенной схеме:

[0334] если R¹⁻³ и R¹⁻⁴ независимо представляют собой C₁-C₇ алкил, то C₁-C₇ алкил представляет собой, например, C₁-C₃ алкил, например, метил, этил, *n*-пропил или изопропил.

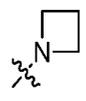
[0335] Согласно определенной схеме:

[0336] если R¹⁻³⁻¹ независимо представляет собой C₁-C₇ алкил, то C₁-C₇ алкил представляет собой, например, C₁-C₃ алкил, например, метил, этил, *n*-пропил или изопропил.

[0337] Согласно определенной схеме:

[0338] если R^{1-5} независимо представляет собой C_3-C_{14} гетероциклоалкил, то C_3-C_{14} гетероциклоалкил представляет собой, например, C_3-C_{14} моноциклический гетероциклоалкил, C_3-C_{14} спирогетероциклоалкил, C_3-C_{14} конденсированный гетероциклоалкил или C_3-C_{14} гетероциклоалкил с мостиковой связью.

[0339] C_3-C_{14} моноциклический гетероциклоалкил представляет собой, например, « C_3-C_9 моноциклический гетероциклоалкил, содержащий один или два гетероатома, выбранных из одного или двух из N, O и S», например, « C_3-C_5 моноциклический гетероциклоалкил, содержащий один или два гетероатома, выбранных из одного или двух из N, O и S», например, « C_3-C_5 моноциклический гетероциклоалкил, содержащий один или два гетероатома, выбранных из одного или двух из N, O и S», и который соединен с бензольным кольцом атомом азота, например, азетидинил.

[0340] Азетидинил представляет собой, например, .

[0341] Согласно определенной схеме:

[0342] если R^{1-5} независимо представляет собой C_3-C_{14} гетероциклоалкил, то гетероатом C_3-C_{14} гетероциклоалкил не может быть замещенным.

[0343] Согласно определенной схеме:

[0344] если R^{1-5} независимо представляет собой C_3-C_{14} гетероциклоалкил, то метилен в C_3-C_{14} гетероциклоалкиле не может быть замещенным.

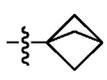
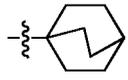
[0345] Согласно определенной схеме:

[0346] если R^{1-5-1} и R^{1-5-2} независимо представляют собой C_1-C_7 алкил, то C_1-C_7 алкил представляет собой, например, C_1-C_3 алкил, например, метил, этил, *n*-пропил или изопропил.

[0347] Согласно определенной схеме:

[0348] если R^{1-5-1} и R^{1-5-2} независимо представляют собой C_3-C_{14} циклоалкил, то C_3-C_{14} циклоалкил представляет собой, например, C_3-C_{14} моноциклический циклоалкил, C_3-C_{14} спироциклоалкил, C_3-C_{14} конденсированный циклоалкил или C_3-C_{14} циклоалкил с мостиковой связью.

[0349] C_3-C_{14} моноциклический циклоалкил представляет собой, например, C_3-C_6 моноциклический циклоалкил, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил, например, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

[0350] C_3-C_{14} циклоалкил с мостиковой связью представляет собой, например, C_5-C_8 циклоалкил с мостиковой связью, например,  или .

[0351] Согласно определенной схеме:

[0352] если R^{1-5-1} и R^{1-5-2} независимо представляют собой C_3 - C_{14} циклоалкил, то C_3 - C_{14} циклоалкил представляет собой, например, C_3 - C_{14} насыщенный циклоалкил.

[0353] Согласно определенной схеме:

[0354] если R^{1-5-3} независимо представляет собой C_1 - C_7 алкил, то C_1 - C_7 алкил представляет собой, например, C_1 - C_3 алкил, например, метил, этил, *n*-пропил или изопропил.

[0355] Согласно определенной схеме:

[0356] если R^2 представляет собой C_2 - C_7 алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{2-2} , то C_2 - C_7 алкил представляет собой, например, C_2 - C_4 алкил, например, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил-или *трет*-бутил, например, изопропил.

[0357] Согласно определенной схеме:

[0358] если R^2 представляет собой C_2 - C_7 алкил, замещенный одним R^{2-2} , R^{2-2} представляет собой гидроксил; то C_2 - C_7 алкил, замещенный одним R^{2-2} , представляет собой,

например,  .

[0359] Согласно определенной схеме:

[0360] если R^2 представляет собой C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{2-2} , то C_3 - C_{14} гетероциклоалкил представляет собой, например, C_3 - C_{14} моноциклический гетероциклоалкил, C_3 - C_{14} спирогетероциклоалкил, C_3 - C_{14} конденсированный гетероциклоалкил или C_3 - C_{14} гетероциклоалкил с мостиковой связью.

[0361] C_3 - C_{14} моноциклический гетероциклоалкил представляет собой, например, « C_3 - C_9 моноциклический гетероциклоалкил, содержащий один или два гетероатома, выбранных из одного или двух из N, O и S», например, « C_3 - C_5 моноциклический гетероциклоалкил, содержащий один или два гетероатома, выбранных из одного или двух из N, O и S», например, « C_3 - C_5 моноциклический гетероциклоалкил, содержащий один или два гетероатома, выбранных из одного или двух из N, O и S», и который соединен с бензольным кольцом атомом азота, например, оксетанил.

[0362] Морфолинил оксетанил представляет собой, например, оксетан-3-ил.

[0363] Согласно определенной схеме:

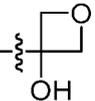
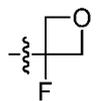
[0364] если R^2 представляет собой C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{2-2} , то гетероатом C_3 - C_{14} гетероциклоалкила не может быть замещенным кроме как R^{2-2} .

[0365] Согласно определенной схеме:

[0366] если R^2 представляет собой C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{2-2} , то метилен в C_3 - C_{14} гетероциклоалкиле не может быть замещенным.

[0367] Согласно определенной схеме:

[0368] если R^2 представляет собой C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, замещенный одним R^{2-2} , R^{2-2} представляет собой галоген или гидроксил; то C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, замещенный

одним R^{2-2} , представляет собой, например,  или .

[0369] Согласно определенной схеме:

[0370] Соотношение каждого изомера в пиразолопиримидиновом соединении, представленном формулой I, может быть равным, например, рацематом.

[0371] Согласно определенной схеме:

[0372] Атомы в пиразолопиримидиновом соединении, представленном формулой I, его фармацевтически приемлемой соли, его сольвате, сольвате его фармацевтически приемлемой соли, его метаболите или его пролекарстве могут присутствовать с их встречаемостью в природе.

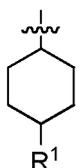
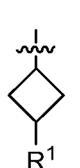
[0373] Согласно определенной схеме:

[0374] А представляет собой «, ,  или , замещенный одним или двумя R^1 ».

[0375] Согласно определенной схеме:

[0376] А представляет собой C_3 - C_{20} циклоалкил, замещенный одним R^1 .

[0377] Согласно определенной схеме:

[0378] А представляет собой  или .

[0379] Согласно определенной схеме:

[0380] R^1 независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-NR^{1-3}R^{1-4}$, $-C(=O)R^{1-5}$, $-C(=NR^{1-6})R^{1-7}$ или « C_3 - C_{14} циклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или C_1 - C_7 гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{1-8} ;

[0381] R^{1-3} и R^{1-4} независимо представляют собой водород, $-S(=O)_2R^{1-3-1}$, $-C(=O)R^{1-3-2}$, $-C(=NR^{1-3-3})NR^{1-3-5}R^{1-3-6}$, $-S(=O)_2NR^{1-3-7}R^{1-3-8}$, $-C(=O)NR^{1-3-9}R^{1-3-10}$ или « C_1 - C_7 алкил, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или C_1 - C_7 гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{1-3-11} ;

[0382] R^{1-3-1} и R^{1-3-2} независимо представляют собой « C_1-C_7 алкил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил или C_6-C_{10} арил», необязательно замещенный одним или двумя $R^{1-3-1-1}$ »; $R^{1-3-1-1}$ независимо представляет собой C_1-C_7 алкил;

[0383] R^{1-3-3} независимо представляет собой водород;

[0384] R^{1-3-5} , R^{1-3-6} , R^{1-3-7} , R^{1-3-8} , R^{1-3-9} и R^{1-3-10} независимо представляют собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

[0385] R^{1-3-11} независимо представляет собой галоген, гидроксил, amino, меркапто, циано, C_1-C_7 алкил, C_1-C_7 алкокси, C_1-C_7 алкилтио, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, C_1-C_7 гетероарил или «amino, замещенный одним или двумя $R^{1-3-11-1}$ »; $R^{1-3-11-1}$ независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

[0386] R^{1-5} независимо представляет собой водород, $-NR^{1-5-1}R^{1-5-2}$, $-OR^{1-5-3}$ или « C_1-C_7 алкил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{1-5-4} ;

[0387] R^{1-5-1} и R^{1-5-2} независимо представляют собой водород, C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

[0388] R^{1-5-3} независимо представляет собой водород, C_1-C_7 алкил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил;

[0389] R^{1-5-4} независимо представляет собой галоген, гидроксил, amino, меркапто, циано, C_1-C_7 алкил, C_1-C_7 алкокси, C_1-C_7 алкилтио, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, C_1-C_7 гетероарил или «amino, замещенный одним или двумя $R^{1-5-4-1}$ »; $R^{1-5-4-1}$ независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

[0390] R^{1-6} независимо представляет собой водород, $-CN$, $-OH$;

[0391] R^{1-7} независимо представляет собой водород, $-NR^{1-7-2}R^{1-7-3}$;

[0392] R^{1-7-2} и R^{1-7-3} независимо представляют собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

[0393] или R^{1-7-2} и R^{1-7-3} формируют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя $R^{1-7-2-1}$; один или несколько метиленов в C_3-C_{14} гетероциклоалкиле необязательно и независимо замещены атомом кислорода, атомом серы; $R^{1-7-2-1}$ независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

[0394] R^{1-8} независимо представляет собой галоген, $-OH$, amino, меркапто, циано, C_1-C_7 алкил, C_1-C_7 алкокси, C_1-C_7 алкилтио, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, C_1-C_7 гетероарил или «amino, замещенный одним или двумя R^{1-8-1} »; R^{1-8-1} независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил.

[0395] Согласно определенной схеме:

[0396] R^1 независимо представляет собой циано, галоген, $-NR^{1-3}R^{1-4}$, $-C(=O)R^{1-5}$, $-C(=NR^{1-6})R^{1-7}$, C_1 - C_7 гетероарил или C_3 - C_{14} гетероциклоалкил.

[0397] Согласно определенной схеме:

[0398] R^1 независимо представляет собой $-NR^{1-3}R^{1-4}$, $-C(=O)R^{1-5}$ или C_3 - C_{14} гетероциклоалкил.

[0399] Согласно определенной схеме:

[0400] R^{1-3} и R^{1-4} независимо представляют собой водород, $-S(=O)_2R^{1-3-1}$ или C_1 - C_7 алкил; R^{1-3-1} независимо представляет собой C_1 - C_7 алкил.

[0401] Согласно определенной схеме:

[0402] R^{1-5} независимо представляет собой $-NR^{1-5-1}R^{1-5-2}$, $-OR^{1-5-3}$ или C_3 - C_{14} гетероциклоалкил; R^{1-5-1} и R^{1-5-2} независимо представляют собой водород, C_1 - C_7 алкил или C_3 - C_{14} циклоалкил; R^{1-5-3} независимо представляет собой водород или C_1 - C_7 алкил.

[0403] Согласно определенной схеме:

[0404] R^{1-5} независимо представляет собой $-NR^{1-5-1}R^{1-5-2}$, $-OR^{1-5-3}$ или C_3 - C_{14} гетероциклоалкил; R^{1-5-1} и R^{1-5-2} независимо представляют собой водород, C_1 - C_7 алкил или C_3 - C_{14} циклоалкил; R^{1-5-3} представляет собой водород.

[0405] Согласно определенной схеме:

[0406] R^2 представляет собой « C_2 - C_7 алкил, C_3 - C_{14} циклоалкил или C_3 - C_{14} гетероциклоалкил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{2-2} ;

[0407] R^{2-2} независимо представляет собой галоген или гидроксил.

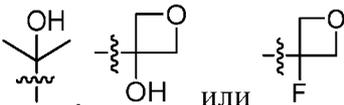
[0408] Согласно определенной схеме:

[0409] R^2 представляет собой « C_2 - C_7 алкил или C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, замещенный одним R^{2-2} »; R^{2-2} представляет собой галоген или гидроксил.

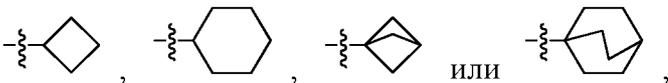
[0410] Согласно определенной схеме:

[0411] R^2 представляет собой « C_2 - C_7 алкил или C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, замещенный одним R^{2-2} »; R^{2-2} представляет собой гидроксил.

[0412] Согласно определенной схеме:

[0413] R^2 представляет собой  ,

[0414] Согласно определенной схеме:

[0415] A представляет собой «  , замещенный одним или двумя R^1 »;

[0416] R^1 независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-NR^{1-3}R^{1-4}$, $-C(=O)R^{1-5}$, $-C(=NR^{1-6})R^{1-7}$ или « C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{1-8} ;

[0417] R^{1-3} и R^{1-4} независимо представляют собой водород, $-S(=O)_2R^{1-3-1}$, $-C(=O)R^{1-3-2}$, $-C(=NR^{1-3-3})NR^{1-3-5}R^{1-3-6}$, $-S(=O)_2NR^{1-3-7}R^{1-3-8}$, $-C(=O)NR^{1-3-9}R^{1-3-10}$ или « C_1-C_7 алкил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{1-3-11} ;

[0418] R^{1-3-1} и R^{1-3-2} независимо представляют собой « C_1-C_7 алкил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил или C_6-C_{10} арил», необязательно замещенный одним или двумя $R^{1-3-1-1}$; $R^{1-3-1-1}$ независимо представляет собой C_1-C_7 алкил;

[0419] R^{1-3-3} независимо представляет собой водород;

[0420] R^{1-3-5} , R^{1-3-6} , R^{1-3-7} , R^{1-3-8} , R^{1-3-9} и R^{1-3-10} независимо представляют собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

[0421] R^{1-3-11} независимо представляет собой галоген, гидроксил, amino, меркапто, циано, C_1-C_7 алкил, C_1-C_7 алкокси, C_1-C_7 алкилтио, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, C_1-C_7 гетероарил или «amino, замещенный одним или двумя $R^{1-3-11-1}$ »; $R^{1-3-11-1}$ независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

[0422] R^{1-5} независимо представляет собой водород, $-NR^{1-5-1}R^{1-5-2}$, $-OR^{1-5-3}$ или « C_1-C_7 алкил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{1-5-4} ;

[0423] R^{1-5-1} и R^{1-5-2} независимо представляют собой водород, C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

[0424] R^{1-5-3} независимо представляет собой водород, C_1-C_7 алкил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил;

[0425] R^{1-5-4} независимо представляет собой галоген, гидроксил, amino, меркапто, циано, C_1-C_7 алкил, C_1-C_7 алкокси, C_1-C_7 алкилтио, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, C_1-C_7 гетероарил или «amino, замещенный одним или двумя $R^{1-5-4-1}$ »; $R^{1-5-4-1}$ независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

[0426] R^{1-6} независимо представляет собой водород, $-CN$, $-OH$;

[0427] R^{1-7} независимо представляет собой водород, $-NR^{1-7-2}R^{1-7-3}$;

[0428] R^{1-7-2} и R^{1-7-3} независимо представляют собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

[0429] или R^{1-7-2} и R^{1-7-3} формируют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя $R^{1-7-2-1}$; один или несколько метиленов в C_3-C_{14} гетероциклоалкиле необязательно и

независимо замещены атомом кислорода, атомом серы; $R^{1-7-2-1}$ независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

[0430] R^{1-8} независимо представляет собой галоген, -ОН, амина, меркапто, циано, C_1-C_7 алкил, C_1-C_7 алкокси, C_1-C_7 алкилтио, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, C_1-C_7 гетероарил или «амино, замещенный одним или двумя R^{1-8-1} »; R^{1-8-1} независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

[0431] R^2 представляет собой « C_2-C_7 алкил, C_3-C_{14} циклоалкил или C_3-C_{14} гетероциклоалкил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{2-2} ;

[0432] R^{2-2} независимо представляет собой галоген или гидроксил;

[0433] в любом из представленных выше случаев, гетероатомы в C_3-C_{14} гетероциклоалкиле, C_1-C_7 гетероариле независимо выбраны из одного или нескольких из бора, кремния, кислорода, серы, селена, азота и фосфора; число гетероатомов независимо равно 1, 2, 3 или 4.

[0434] Согласно определенной схеме:

[0435] А представляет собой C_3-C_{20} циклоалкил, замещенный одним или двумя R^1 ;

[0436] R^1 независимо представляет собой циано, галоген, $-NR^{1-3}R^{1-4}$, $-C(=O)R^{1-5}$, $-C(=NR^{1-6})R^{1-7}$, C_1-C_7 гетероарил или C_3-C_{14} гетероциклоалкил;

[0437] R^{1-3} и R^{1-4} независимо представляют собой водород, $-S(=O)_2R^{1-3-1}$ или C_1-C_7 алкил; R^{1-3-1} независимо представляет собой C_1-C_7 алкил;

[0438] R^{1-5} независимо представляет собой $-NR^{1-5-1}R^{1-5-2}$, $-OR^{1-5-3}$ или C_3-C_{14} гетероциклоалкил; R^{1-5-1} и R^{1-5-2} независимо представляют собой водород, C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил; R^{1-5-3} независимо представляет собой водород или C_1-C_7 алкил;

[0439] R^2 представляет собой « C_2-C_7 алкил или C_3-C_{14} гетероциклоалкил, замещенный одним R^{2-2} »; R^{2-2} представляет собой галоген или гидроксил.

[0440] Согласно определенной схеме:

[0441] А представляет собой C_3-C_{20} циклоалкил, замещенный одним R^1 ;

[0442] R^1 представляет собой $-NR^{1-3}R^{1-4}$, $-C(=O)R^{1-5}$ или C_3-C_{14} гетероциклоалкил;

[0443] R^{1-3} и R^{1-4} независимо представляют собой водород, $-S(=O)_2R^{1-3-1}$ или C_1-C_7 алкил; R^{1-3-1} независимо представляет собой C_1-C_7 алкил;

[0444] R^{1-5} представляет собой $-NR^{1-5-1}R^{1-5-2}$, $-OR^{1-5-3}$ или C_3-C_{14} гетероциклоалкил; R^{1-5-1} и R^{1-5-2} независимо представляют собой водород, C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил; R^{1-5-3} представляет собой водород или C_1-C_7 алкил;

[0445] R^2 представляет собой C_2-C_7 алкил или C_3-C_{14} гетероциклоалкил, замещенный одним R^{2-2} ; R^{2-2} представляет собой гидроксил.

[0446] Согласно определенной схеме:

[0447] А представляет собой C₃-C₂₀ циклоалкил, замещенный одним R¹;

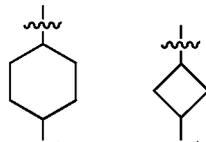
[0448] R¹ представляет собой -NR¹⁻³R¹⁻⁴, -C(=O)R¹⁻⁵ или C₃-C₁₄ гетероциклоалкил;

[0449] R¹⁻³ и R¹⁻⁴ независимо представляют собой водород, -S(=O)₂R¹⁻³⁻¹ или C₁-C₇ алкил; R¹⁻³⁻¹ независимо представляет собой C₁-C₇ алкил;

[0450] R¹⁻⁵ представляет собой -NR¹⁻⁵⁻¹R¹⁻⁵⁻², -OR¹⁻⁵⁻³ или C₃-C₁₄ гетероциклоалкил; R¹⁻⁵⁻¹ и R¹⁻⁵⁻² независимо представляют собой водород, C₁-C₇ алкил или C₃-C₁₄ циклоалкил; R¹⁻⁵⁻³ представляет собой водород;

[0451] R² представляет собой «C₂-C₇ алкил или C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, замещенный одним R²⁻²»; R²⁻² представляет собой гидроксил.

[0452] Согласно определенной схеме:



[0453] А представляет собой R¹ или R¹ ;

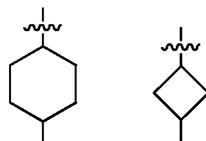
[0454] R¹ представляет собой -NR¹⁻³R¹⁻⁴, -C(=O)R¹⁻⁵ или C₃-C₁₄ гетероциклоалкил;

[0455] R¹⁻³ и R¹⁻⁴ независимо представляют собой водород, -S(=O)₂R¹⁻³⁻¹ или C₁-C₇ алкил; R¹⁻³⁻¹ независимо представляет собой C₁-C₇ алкил;

[0456] R¹⁻⁵ представляет собой -NR¹⁻⁵⁻¹R¹⁻⁵⁻², -OR¹⁻⁵⁻³ или C₃-C₁₄ гетероциклоалкил; R¹⁻⁵⁻¹ и R¹⁻⁵⁻² независимо представляют собой водород, C₁-C₇ алкил или C₃-C₁₄ циклоалкил; R¹⁻⁵⁻³ представляет собой водород или C₁-C₇ алкил;

[0457] R² представляет собой «C₂-C₇ алкил или C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, замещенный одним R²⁻²»; R²⁻² представляет собой гидроксил.

[0458] Согласно определенной схеме:



[0459] А представляет собой R¹ или R¹ ;

[0460] R¹ представляет собой -NR¹⁻³R¹⁻⁴, -C(=O)R¹⁻⁵ или C₃-C₁₄ гетероциклоалкил;

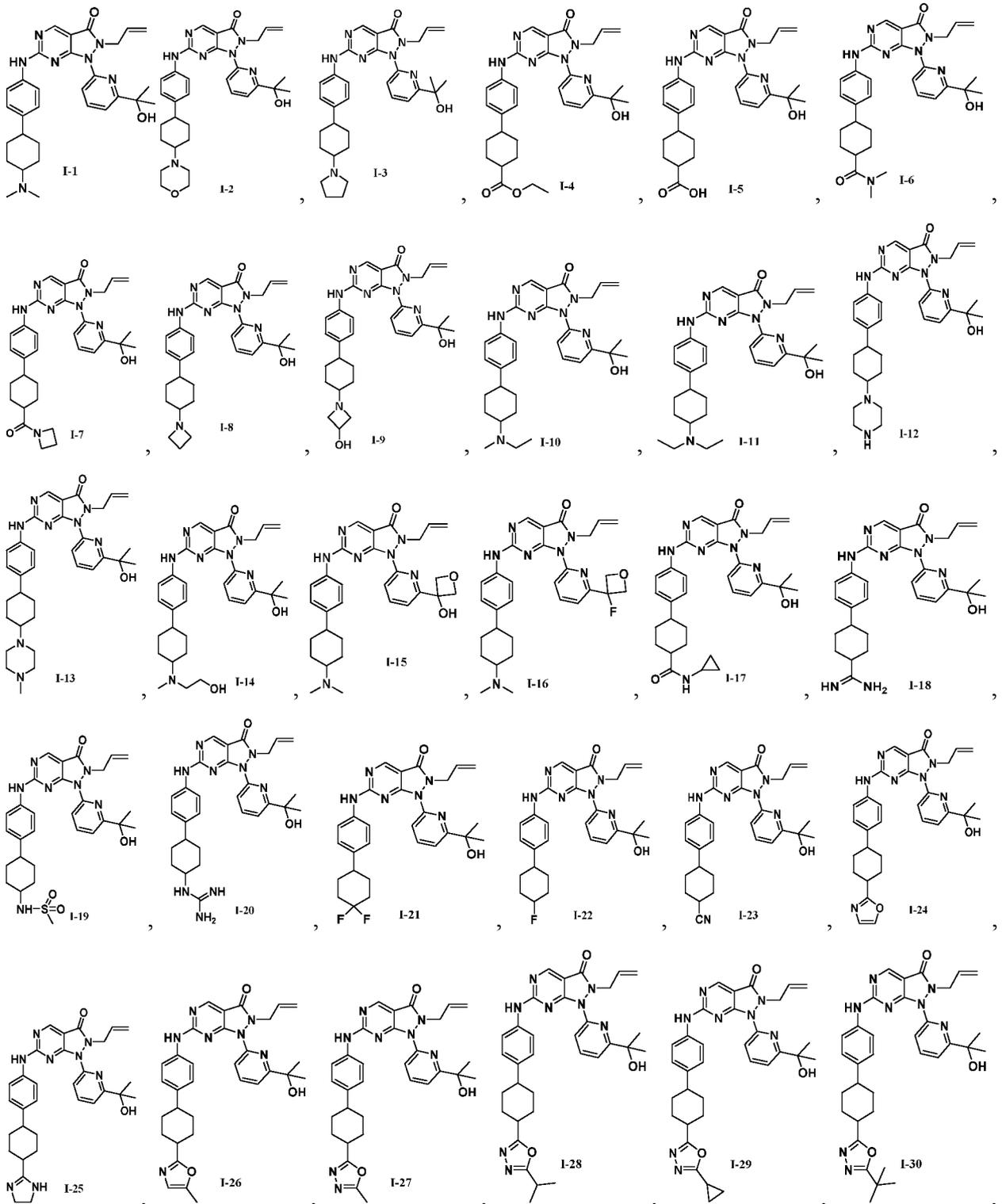
[0461] R¹⁻³ и R¹⁻⁴ независимо представляют собой водород, -S(=O)₂R¹⁻³⁻¹ или C₁-C₇ алкил; R¹⁻³⁻¹ независимо представляет собой C₁-C₇ алкил;

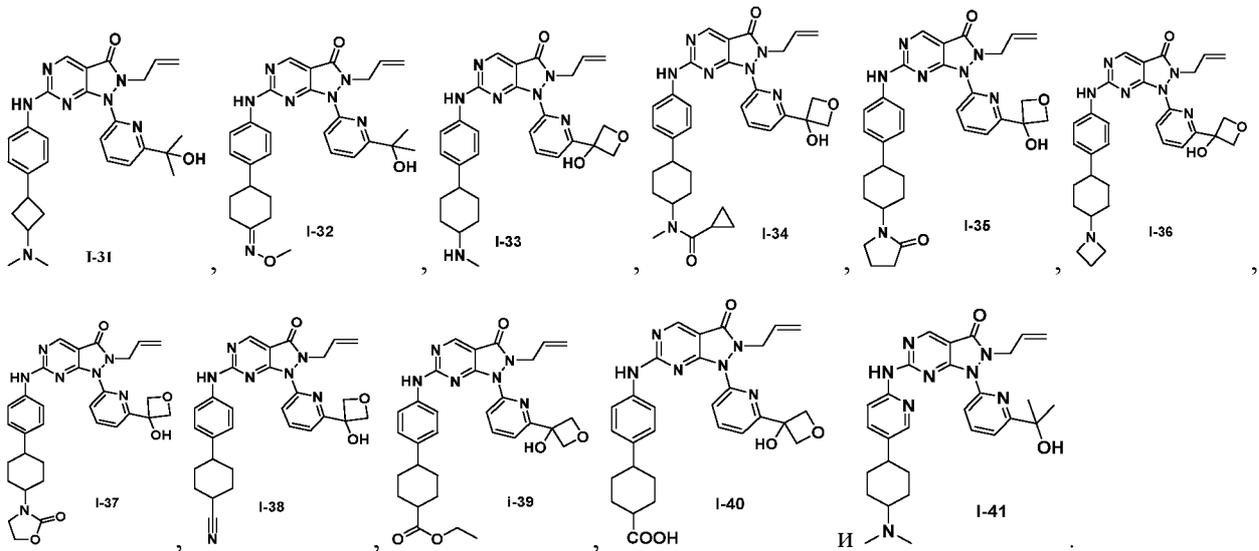
[0462] R¹⁻⁵ представляет собой -NR¹⁻⁵⁻¹R¹⁻⁵⁻², -OR¹⁻⁵⁻³ или C₃-C₁₄ гетероциклоалкил; R¹⁻⁵⁻¹ и R¹⁻⁵⁻² независимо представляют собой водород, C₁-C₇ алкил или C₃-C₁₄ циклоалкил; R¹⁻⁵⁻³ представляет собой водород или C₁-C₇ алкил;



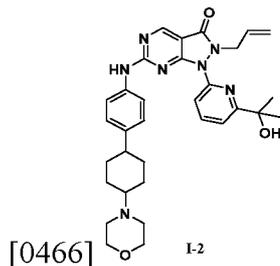
[0463] R² представляет собой , OH или F .

[0464] Согласно определенной схеме, в пиразолопиримидиновом соединении, представленном формулой II, его фармацевтически приемлемой соли, его сольвате, сольвате его фармацевтически приемлемой соли, его метаболите или его пролекарстве пиразолопиримидиновое соединение, представленное формулой II, представляет собой любое из следующих соединений:

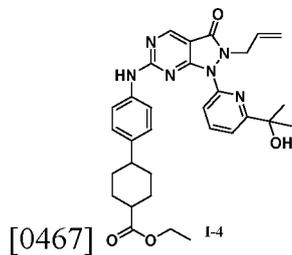




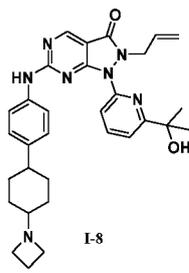
[0465] Согласно определенной схеме, в пиразолопиримидиновом соединении, представленном формулой II, его фармацевтически приемлемой соли, его сольвате, сольвате его фармацевтически приемлемой соли, его метаболите или его пролекарстве пиразолопиримидиновое соединение, представленное формулой II, представляет собой любое из следующих соединений:



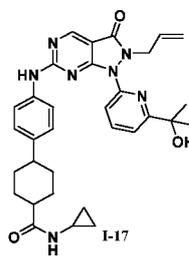
[0466] , его ^1H -ЯМР (400 МГц, MeOD) представляет собой δ 8,85 (с, 1H), 8,00 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,80 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H), 7,28 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H), 5,78 - 5,68 (м, 1H), 5,06 (д, $J = 10,3$ Гц, 1H), 4,95 (с, 1H), 4,82 (с, 2H), 3,82 - 3,76 (м, 1H), 2,81 (с, 1H), 2,71 (с, 3H), 2,49 (с, 1H), 2,08 (д, $J = 10,9$ Гц, 3H), 1,94 (д, $J = 15,0$ Гц, 3H), 1,72 (с, 4H), 1,59 (д, $J = 7,0$ Гц, 6H);



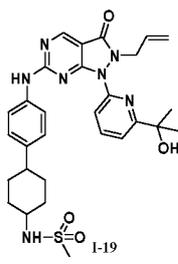
[0467] , его ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) представляет собой δ 8,87 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,91 (тд, $J = 7,9, 1,5$ Гц, 1H), 7,78 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,54 (т, $J = 7,9$ Гц, 2H), 7,39 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,21 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 5,72 (ддт, $J = 16,4, 10,2, 6,2$ Гц, 1H), 5,07 (дд, $J = 10,2, 1,1$ Гц, 1H), 4,96 (дд, $J = 17,1, 1,2$ Гц, 1H), 4,77 (д, $J = 6,2$ Гц, 2H), 4,25 - 4,10 (м, 2H), 3,95 (с, 1H), 2,73 (с, 1H), 2,56 (дт, $J = 15,5, 10,8$ Гц, 1H), 2,28 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 2,14 (д, $J = 10,6$ Гц, 1H), 2,05 - 1,97 (м, 1H), 1,78 (дд, $J = 19,0, 8,5$ Гц, 1H), 1,67 (дт, $J = 10,1, 6,1$ Гц, 3H), 1,61 (с, 6H), 1,59 - 1,44 (м, 1H), 1,34 - 1,26 (м, 3H);



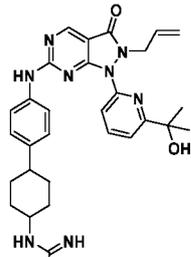
[0471] , его ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) представляет собой δ 8,86 (с, 1H), 7,93 - 7,85 (м, 1H), 7,78 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,52 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,39 (дд, $J = 7,6, 0,7$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 5,71 (ддт, $J = 16,4, 10,2, 6,2$ Гц, 1H), 5,05 (дд, $J = 10,2, 1,1$ Гц, 1H), 4,94 (дд, $J = 17,1, 1,3$ Гц, 1H), 4,77 (д, $J = 6,2$ Гц, 2H), 4,11 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 3,24 (т, $J = 7,0$ Гц, 4H), 2,52 - 2,43 (м, 1H), 2,14 - 2,00 (м, 3H), 1,92 (д, $J = 11,2$ Гц, 4H), 1,60 (с, 6H), 1,45 (дт, $J = 14,9, 7,5$ Гц, 2H), 1,23 - 1,08 (м, 2H);



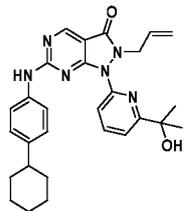
[0472] , его ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) представляет собой δ 8,84 (д, $J = 3,7$ Гц, 1H), 7,94 (дд, $J = 14,8, 6,9$ Гц, 1H), 7,76 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,58 - 7,50 (м, 2H), 7,42 (дд, $J = 7,5, 4,1$ Гц, 1H), 7,22 (дд, $J = 15,8, 8,5$ Гц, 2H), 5,71 (дд, $J = 11,5, 5,4$ Гц, 2H), 5,07 (д, $J = 10,2$ Гц, 1H), 4,95 (д, $J = 17,1$ Гц, 1H), 4,77 (д, $J = 6,1$ Гц, 2H), 2,82 - 2,72 (м, 1H), 2,60 (с, 1H), 2,12 - 2,01 (м, 3H), 1,92 (д, $J = 12,5$ Гц, 1H), 1,81 - 1,67 (м, 3H), 1,62 (с, 6H), 1,54 - 1,43 (м, 1H), 0,93 - 0,78 (м, 3H), 0,52 (с, 2H);



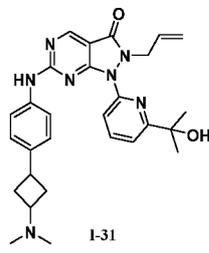
[0473] , его ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) представляет собой δ 8,88 (с, 1H), 7,91 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,77 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,40 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 5,78 - 5,66 (м, 1H), 5,07 (дд, $J = 10,2, 1,0$ Гц, 1H), 4,96 (дд, $J = 17,1, 1,2$ Гц, 1H), 4,77 (д, $J = 6,2$ Гц, 2H), 4,42 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 3,49 - 3,35 (м, 1H), 3,04 (с, 3H), 2,57 - 2,46 (м, 1H), 2,29 - 2,17 (м, 2H), 2,05 - 1,96 (м, 8H), 1,56-1,65 (м, 2H), 1,41-1,50 (м, 2H);



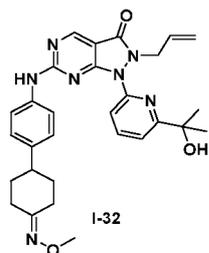
[0474] ¹H-ЯМР (400 МГц, MeOD) представляет собой δ 8,84 (с, 1H), 8,02 (м, 1H), 7,80 (м, 1H), 7,72-7,58 (м, 3H), 7,25 (м, 2H), 5,73 (ддт, J = 16,5, 10,3, 6,1 Гц, 1H), 5,05 (дд, J = 10,2, 1,0 Гц, 1H), 4,95 (д, 1H), 4,83 (д, J = 6,1 Гц, 2H), 3,54-3,42 (м, 1H), 2,59 (м, 1H), 2,14 (м, 1H), 1,98 (м, 2H), 1,83 (м, 1H), 1,68 (м, 2H), 1,60 (с, 6H), 1,50 (м, 2H);



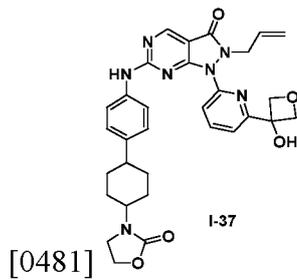
[0475] ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO) представляет собой δ 10,28 (с, 1H), 8,88 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,09 - 7,97 (м, 1H), 7,75 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,66 (дд, J = 20,6, 8,5 Гц, 3H), 7,19 (дд, J = 11,1, 8,7 Гц, 2H), 5,74 - 5,61 (м, 1H), 5,00 (д, J = 10,2 Гц, 1H), 4,82 (д, J = 17,1 Гц, 1H), 4,69 (д, J = 5,5 Гц, 2H), 3,23 (с, 1H), 2,74 (т, J = 12,1 Гц, 1H), 2,53 (с, 1H), 2,12 (д, J = 10,1 Гц, 1H), 1,98 (д, J = 13,2 Гц, 1H), 1,82 (д, J = 13,2 Гц, 2H), 1,77-1,57 (м, 3H), 1,49 (д, J = 18,2 Гц, 6H);



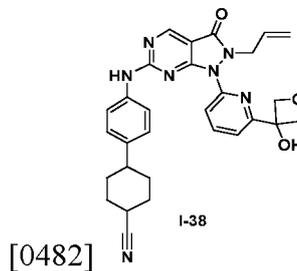
[0476] ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO) представляет собой δ 10,27 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,74 (дд, J = 22,6, 8,3 Гц, 3H), 7,64 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,37 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 5,76-5,61 (м, 1H), 5,34 (с, 1H), 5,01 (дд, J = 10,3, 1,2 Гц, 1H), 4,84 (д, J = 17,1 Гц, 1H), 4,70 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 3,62 (с, 1H), 3,12 (с, 1H), 2,71-2,58 (м, 8H), 2,38 (д, J = 9,2 Гц, 2H), 1,47 (с, 6H), 1,32-1,24 (м, 1H);



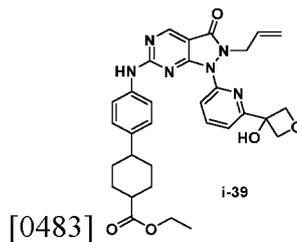
[0477] ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO) представляет собой δ 10,26 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,07 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,76 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,65 (дд, J = 14,5, 7,9 Гц, 2H), 7,22 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 5,74 - 5,60 (м, 1H), 5,35 (с, 1H), 5,00 (д, J = 10,3 Гц, 1H), 4,83 (д, J =



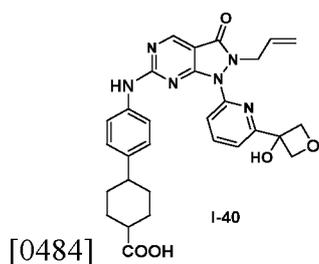
, его ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) представляет собой δ 8,77 (s, 1H), 8,16-8,07 (m, 1H), 8,03 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,83-7,75 (m, 1H), 7,56 (дд, $J = 12,6, 6,1$ Гц, 2H), 7,33 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,21 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 5,72 (дд, $J = 17,0, 10,3$ Гц, 1H), 5,13 (дд, $J = 9,1, 6,1$ Гц, 2H), 4,96 (д, $J = 17,0$ Гц, 2H), 4,81 (д, $J = 7,2$ Гц, 2H), 4,69 (д, $J = 6,2$ Гц, 2H), 4,41 - 4,28 (m, 2H), 3,86 (с, 1H), 3,77 (т, $J = 6,6$ Гц, 1H), 3,63-3,50 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,97 (дд, $J = 18,9, 9,6$ Гц, 2H), 1,78 (д, $J = 5,0$ Гц, 2H), 1,65 (д, $J = 8,7$ Гц, 2H);



, его ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) представляет собой δ 8,69 (с, 1H), 8,18 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,10 (дд, $J = 17,9, 7,6$ Гц, 1H), 7,81- 7,72 (m, 1H), 7,63-7,49 (m, 2H), 7,25 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 5,70 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 5,15 (д, $J = 10,1$ Гц, 1H), 5,14 - 5,07 (m, 1H), 4,95 (д, $J = 16,6$ Гц, 1H), 4,83 (т, $J = 6,7$ Гц, 2H), 4,71 (с, 2H), 2,54 (дд, $J = 24,9, 12,6$ Гц, 2H), 2,30 (д, $J = 11,2$ Гц, 1H), 2,18 (д, $J = 13,5$ Гц, 1H), 2,02 (д, $J = 12,9$ Гц, 1H), 1,96-1,80 (m, 2H), 1,78 (д, $J = 16,1$ Гц, 1H), 1,49 (дд, $J = 26,4, 11,2$ Гц, 2H);

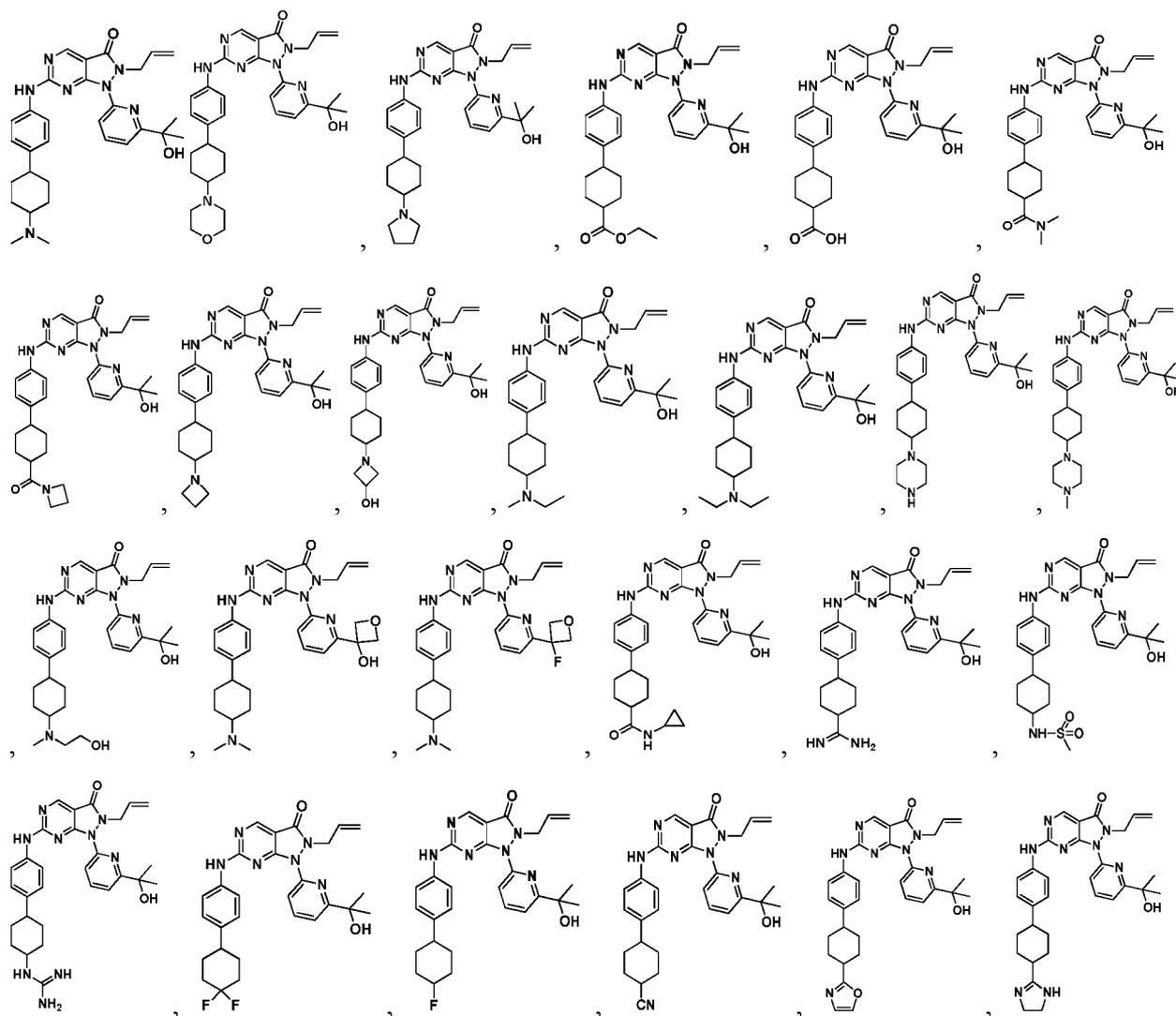


, его ^1H -ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) представляет собой δ 8,85 (д, $J = 1,1$ Гц, 1H), 8,05 (тд, $J = 7,9, 4,8$ Гц, 1H), 7,96 - 7,86 (m, 1H), 7,67 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,59 (ддд, $J = 9,2, 4,6, 2,3$ Гц, 2H), 7,25 - 7,19 (m, 1H), 7,19 - 7,11 (m, 1H), 5,78 (ддт, $J = 16,5, 10,1, 6,1$ Гц, 1H), 5,12 - 5,07 (m, 2H), 5,06 (т, $J = 1,3$ Гц, 1H), 4,98 (дд, $J = 17,0, 1,4$ Гц, 1H), 4,90 (д, $J = 1,4$ Гц, 2H), 4,25 - 4,19 (m, 1H), 4,14 (дд, $J = 14,1, 7,1$ Гц, 1H), 2,34 - 2,12 (m, 2H), 2,07 (дд, $J = 17,0, 4,1$ Гц, 1H), 1,99 - 1,82 (m, 1H), 1,74 - 1,65 (m, 2H), 1,65 - 1,53 (m, 2H), 1,31 (д, $J = 4,2$ Гц, 3H), 1,29 - 1,25 (m, 2H);

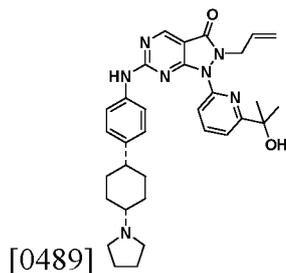


, его ^1H -ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) представляет собой δ 8,84 (с, 1H), 8,05 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,92 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,66 (дд, $J = 7,6, 0,9$ Гц, 1H), 7,63 - 7,53 (м, 2H), 7,22 - 7,14 (м, 2H), 5,84 - 5,74 (м, 1H), 5,10 - 5,07 (м, 2H), 5,06 (кв, $J = 1,3$ Гц, 1H), 4,98 (д.кв, $J = 17,0, 1,4$ Гц, 1H), 4,89 (дт, $J = 6,1, 1,4$ Гц, 2H), 2,71 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 2,59 (с, 1H), 2,24 (дд, $J = 16,4, 7,8$ Гц, 2H), 2,04 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 1,73 (тд, $J = 10,9, 6,8$ Гц, 6H),

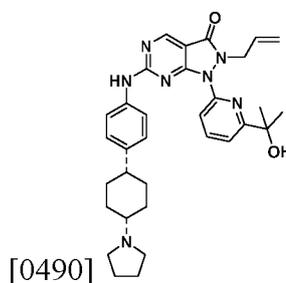
[0485] Согласно определенной схеме, в пиразолопиримидиновом соединении, представленном формулой II, его фармацевтически приемлемой соли, его сольвате, сольвате его фармацевтически приемлемой соли, его метаболите или его пролекарстве пиразолопиримидиновое соединение, представленное формулой II, представляет собой любое из следующих соединений:



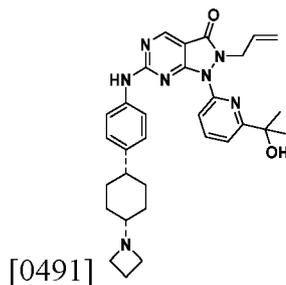
= 10,2 Гц, 1H), 4,95 (дд, J = 17,1, 1,0 Гц, 1H), 4,75 (д, J = 6,1 Гц, 2H), 3,05 (м, 1H), 2,93 (м, 1H), 2,68 (с, 6H), 2,32 (м, 2H), 1,84 (м, 6H), 1,60 (с, 6H);



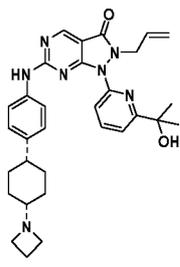
[0489] (I-3-1), его ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) представляет собой δ 8,87 (с, 1H), 7,90 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,53 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,39 (дд, J = 7,6, 0,5 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 5,72 (ддт, J = 16,4, 10,2, 6,2 Гц, 1H), 5,06 (дд, J = 10,2, 1,0 Гц, 1H), 4,95 (дд, J = 17,1, 1,2 Гц, 1H), 4,76 (д, J = 6,2 Гц, 2H), 4,04 (с, 1H), 2,66 (м, 4H), 2,58 - 2,47 (м, 1H), 2,16 (м, 4H), 1,96 (м, 2H), 1,87 - 1,78 (м, 4H), 1,60 (с, 6H), 1,58 - 1,39 (м, 4H);



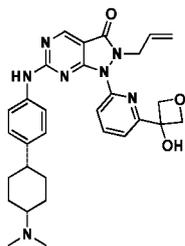
[0490] (I-3-2), его ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) представляет собой δ 8,87 (с, 1H), 7,92 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,80 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,52 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,38 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,29 (т, J = 4,2 Гц, 2H), 5,79 - 5,66 (м, 1H), 5,06 (дд, J = 10,2, 1,0 Гц, 1H), 4,96 (дд, J = 17,1, 1,2 Гц, 1H), 4,77 (д, J = 6,2 Гц, 2H), 4,02 (с, 1H), 2,70 - 2,50 (м, 5H), 2,26 (с, 1H), 1,98 (м, 4H), 1,82 (с, 4H), 1,69 - 1,56 (м, 10H);



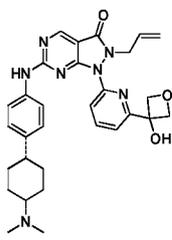
[0491] (I-8-1), его ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) представляет собой δ 8,86 (с, 1H), 7,93 - 7,85 (м, 1H), 7,78 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,52 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,39 (дд, J = 7,6, 0,7 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 5,71 (ддт, J = 16,4, 10,2, 6,2 Гц, 1H), 5,05 (дд, J = 10,2, 1,1 Гц, 1H), 4,94 (дд, J = 17,1, 1,3 Гц, 1H), 4,77 (д, J = 6,2 Гц, 2H), 4,11 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 3,24 (т, J = 7,0 Гц, 4H), 2,52 - 2,43 (м, 1H), 2,14 - 2,00 (м, 3H), 1,92 (д, J = 11,2 Гц, 4H), 1,60 (с, 6H), 1,45 (дт, J = 14,9, 7,5 Гц, 2H), 1,23 - 1,08 (м, 2H);



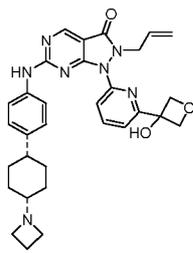
[0492] (I-8-2), его ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) представляет собой δ 8,87 (с, 1H), 7,92 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,80 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,52 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,39 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,29 - 7,25 (м, 2H), 5,82-5,63 (м, 1H), 5,12-4,91 (м, 2H), 4,78 (д, $J = 6,2$ Гц, 2H), 4,01 (с, 1H), 3,17 (с, 4H), 2,53 (с, 1H), 2,33 (с, 1H), 2,06 (д, $J = 4,4$ Гц, 2H), 1,89 (д, $J = 11,6$ Гц, 2H), 1,75 (д, $J = 14,1$ Гц, 2H), 1,59 (д, $J = 17,2$ Гц, 8H), 1,46 (т, $J = 13,1$ Гц, 2H);



[0493] (I-15-1), его ^1H -ЯМР (400 МГц, MeOD) представляет собой δ 8,84 (с, 1H), 8,04 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,92 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,60 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H), 7,21 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H), 5,78 (ддт, $J = 16,3, 10,3, 6,1$ Гц, 1H), 5,12 - 5,05 (м, 3H), 4,98 (дд, $J = 17,1, 1,3$ Гц, 1H), 4,89 (д, $J = 6,1$ Гц, 2H), 4,84 (с, 2H), 3,68 (с, 2H), 2,97 - 2,86 (м, 1H), 2,66 (с, 6H), 2,60 - 2,50 (м, 1H), 2,15 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H), 2,04 (д, $J = 9,0$ Гц, 2H), 1,66 - 1,54 (м, 4H);

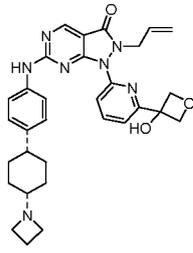


[0494] (I-15-2), его ^1H -ЯМР (400 МГц, MeOD) представляет собой δ 8,83 (с, 1H), 8,04 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,92 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,67 - 7,62 (м, 1H), 7,59 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H), 7,29 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 5,76 (ддт, $J = 16,3, 10,2, 6,1$ Гц, 1H), 5,10 - 5,02 (м, 3H), 4,96 (дд, $J = 17,1, 1,3$ Гц, 1H), 4,87 (д, $J = 6,8$ Гц, 2H), 4,82 (д, $J = 6,8$ Гц, 2H), 2,73 (д, $J = 4,2$ Гц, 1H), 2,29 (д, $J = 21,9$ Гц, 7H), 2,04 - 1,90 (м, 4H), 1,66 (дд, $J = 15,6, 6,1$ Гц, 4H);

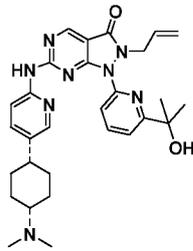


[0495] (I-36-1), его ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) представляет собой δ 8,88 (д, $J = 2,6$ Гц, 1H), 8,09 (дд, $J = 15,0, 7,8$ Гц, 1H), 7,99-7,83 (м, 2H), 7,54 (т, $J = 9,5$ Гц, 2H), 7,39 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,21 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 5,74 (д.кв, $J = 10,5, 5,9$ Гц, 1H), 5,12 (т, J

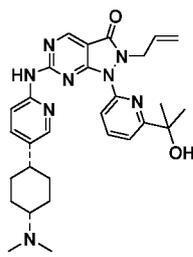
= 8,8 Гц, 3H), 4,99 (д, J = 17,1 Гц, 1H), 4,80 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 4,67 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 3,39-3,24 (м, 4H), 2,60-2,34 (м, 3H), 2,14 (дт, J = 14,0, 6,8 Гц, 3H), 1,96 (д, J = 10,8 Гц, 4H), 1,55-1,37 (м, 2H), 1,27-1,12 (м, 2H);



[0496] (I-36-2), его ^1H -ЯМР (400 МГц, MeOD) представляет собой δ 8,86 (с, 1H), 8,02 (дт, J = 24,0, 7,9 Гц, 3H), 7,64 (дд, J = 27,1, 8,1 Гц, 3H), 7,27 (т, J = 8,6 Гц, 2H), 7,01-6,91 (м, 3H), 6,72-6,64 (м, 3H), 5,79 (ддд, J = 16,3, 11,2, 6,1 Гц, 1H), 5,10-5,05 (м, 2H), 4,85 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 2,57 (д, J = 10,7 Гц, 1H), 2,48-2,28 (м, 3H), 2,23-2,06 (м, 3H), 1,98-1,71 (м, 6H), 1,58 (дд, J = 23,2, 12,9 Гц, 3H), 1,44 (ддд, J = 16,1, 13,2, 3,5 Гц, 2H), 1,19-1,00 (м, 2H);



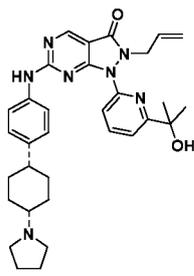
[0497] (I-41-1), его ^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) представляет собой δ 9,00 (с, 1H), 8,30 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 8,22 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,96 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,73 (дд, J = 8,1, 0,8 Гц, 1H), 7,55 (дд, J = 8,7, 2,4 Гц, 1H), 7,44 (дд, J = 7,7, 0,8 Гц, 1H), 5,77 - 5,66 (м, 1H), 5,12 - 5,05 (м, 1H), 4,97 (д.кв, J = 17,0, 1,4 Гц, 1H), 4,76 (дт, J = 6,3, 1,3 Гц, 2H), 2,70 (с, 1H), 2,56 (с, 6H), 2,23 (кв, J = 9,5 Гц, 4H), 2,11 - 2,01 (м, 4H), 1,58 (т, J = 10,3 Гц, 6H);



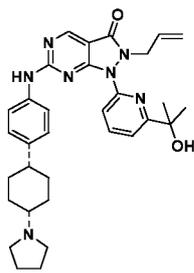
[0498] (I-41-2), его ^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) представляет собой δ 8,99 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,32 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 8,26 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,10 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,78 (дд, J = 8,1, 0,8 Гц, 1H), 7,47 - 7,41 (м, 1H), 5,79 - 5,71 (м, 1H), 5,08 (д.кв, J = 10,1, 1,2 Гц, 1H), 4,97 (д.кв, J = 17,0, 1,3 Гц, 1H), 4,77 (дт, J = 6,2, 1,4 Гц, 2H), 3,99 (с, 1H), 2,75 (д, J = 11,0 Гц, 1H), 2,52 (с, 6H), 2,32 - 2,18 (м, 1H), 2,09 (д, J = 14,4 Гц, 4H), 1,31 (д, J = 22,8 Гц, 4H);

[0499] где  означает, что *цис-транс* конформация является неопределенной.

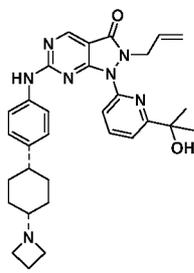
[0500] Согласно определенной схеме, в пиразолопиримидиновом соединении, представленном формулой II, его фармацевтически приемлемой соли, его сольвате,



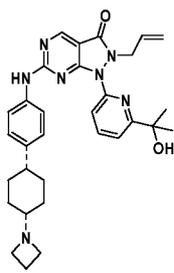
[0506] (I-3-1) со временем удерживания, равным 11,01 мин, в следующих условиях: высокоэффективный жидкостной хроматограф Agilent 1260; подвижная фаза А: вода (0,1% муравьиной кислоты), подвижная фаза В: ацетонитрил; время на колонке: 15 мин; тип колонки: Waters' Xselect, 5 мкм, 4,6×250 мм; градиентное элюирование, 5% подвижная фаза В→50% подвижная фаза В;



[0507] (I-3-2) со временем удерживания, равным 11,20 мин, в следующих условиях: высокоэффективный жидкостной хроматограф Agilent 1260; подвижная фаза А: вода (0,1% муравьиной кислоты), подвижная фаза В: ацетонитрил; время на колонке: 15 мин; тип колонки: Waters' Xselect, 5 мкм, 4,6×250 мм; градиентное элюирование, 5% подвижная фаза В→50% подвижная фаза В;

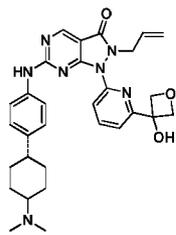


[0508] (I-8-1) со временем удерживания, равным 10,78 мин, в следующих условиях: высокоэффективный жидкостной хроматограф Agilent 1260; подвижная фаза А: вода (0,1% муравьиной кислоты), подвижная фаза В: ацетонитрил; время на колонке: 15 мин; тип колонки: Waters' Xselect, 5 мкм, 4,6×250 мм; градиентное элюирование, 5% подвижная фаза В→50% подвижная фаза В;

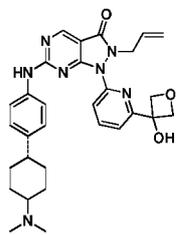


[0509] (I-8-2) со временем удерживания, равным 11,00 мин, в следующих условиях: высокоэффективный жидкостной хроматограф Agilent 1260; подвижная фаза А: вода (0,1% муравьиной кислоты), подвижная фаза В: ацетонитрил;

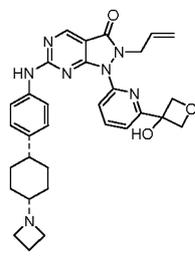
время на колонке: 15 мин; тип колонки: Waters' Xselect, 5 мкм, 4,6×250 мм; градиентное элюирование, 5% подвижная фаза В→50% подвижная фаза В;



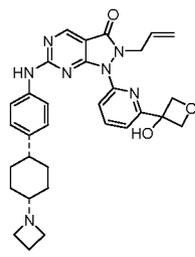
[0510] (I-15-1) со временем удерживания, равным 7,02 мин, в следующих условиях: высокоэффективный жидкостной хроматограф Agilent 1260; подвижная фаза А: вода (0,1% муравьиной кислоты), подвижная фаза В: ацетонитрил; время на колонке: 15 мин; тип колонки: Waters' Xselect, 5 мкм, 4,6×250 мм; градиентное элюирование, 5% подвижная фаза В→95% подвижная фаза В;



[0511] (I-15-2) со временем удерживания, равным 7,16 мин, в следующих условиях: высокоэффективный жидкостной хроматограф Agilent 1260; подвижная фаза А: вода (0,1% муравьиной кислоты), подвижная фаза В: ацетонитрил; время на колонке: 15 мин; тип колонки: Waters' Xselect, 5 мкм, 4,6×250 мм; градиентное элюирование, 5% подвижная фаза В→95% подвижная фаза В;

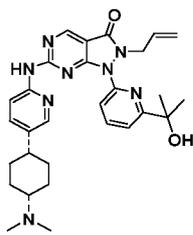


[0512] (I-36-1) со временем удерживания, равным 7,14 мин, в следующих условиях: высокоэффективный жидкостной хроматограф Agilent 1260; подвижная фаза А: вода (0,1% муравьиной кислоты), подвижная фаза В: ацетонитрил; время на колонке: 15 мин; тип колонки: Waters' Xselect, 5 мкм, 4,6×250 мм; градиентное элюирование, 5% подвижная фаза В→95% подвижная фаза В;

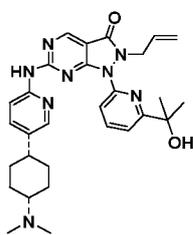


[0513] (I-36-2) со временем удерживания, равным 7,15 мин, в следующих условиях: высокоэффективный жидкостной хроматограф Agilent 1260; подвижная фаза А: вода (0,1% муравьиной кислоты), подвижная фаза В: ацетонитрил;

время на колонке: 15 мин; тип колонки: Waters' Xselect, 5 мкм, 4,6×250 мм; градиентное элюирование, 5% подвижная фаза В→95% подвижная фаза В;



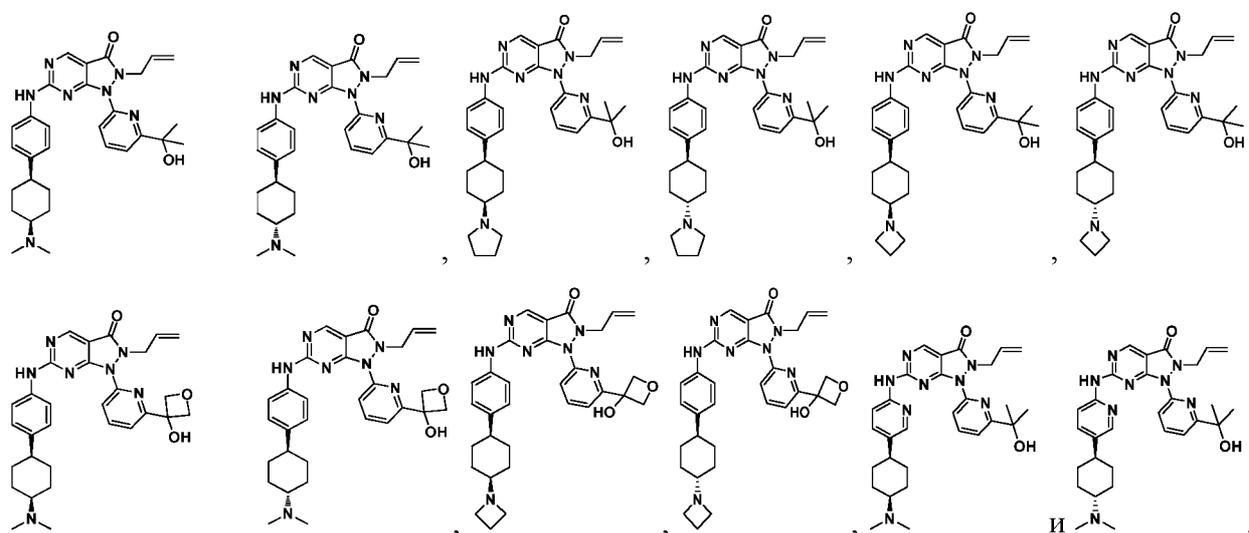
[0514] (I-41-1) со временем удерживания, равным 6,17 мин, в следующих условиях: высокоэффективный жидкостной хроматограф Agilent 1260; подвижная фаза А: вода (0,1% муравьиной кислоты), подвижная фаза В: ацетонитрил; время на колонке: 15 мин; тип колонки: Waters' Xselect, 5 мкм, 4,6×250 мм; градиентное элюирование, 5% подвижная фаза В→95% подвижная фаза В;



[0515] (I-41-2) со временем удерживания, равным 6,28 мин, в следующих условиях: высокоэффективный жидкостной хроматограф Agilent 1260; подвижная фаза А: вода (0,1% муравьиной кислоты), подвижная фаза В: ацетонитрил; время на колонке: 15 мин; тип колонки: Waters' Xselect, 5 мкм, 4,6×250 мм; градиентное элюирование, 5% подвижная фаза В→95% подвижная фаза В;

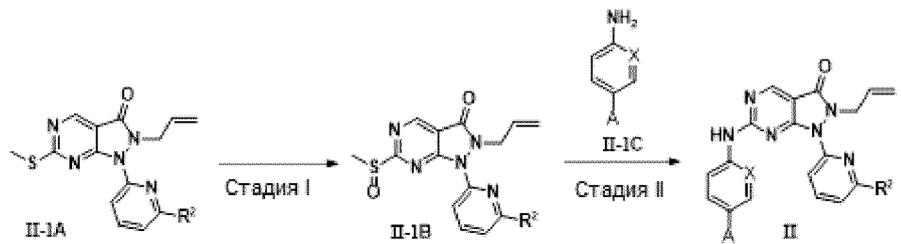
[0516] где  означает, что *цис-транс* конформация является неопределенной.

[0517] Согласно определенной схеме, в пиразолопиримидиновом соединении, представленном формулой II, его фармацевтически приемлемой соли, его сольвате, сольвате его фармацевтически приемлемой соли, его метаболите или его пролекарстве пиразолопиримидиновое соединение, представленное формулой II, представляет собой любое из следующих соединений:

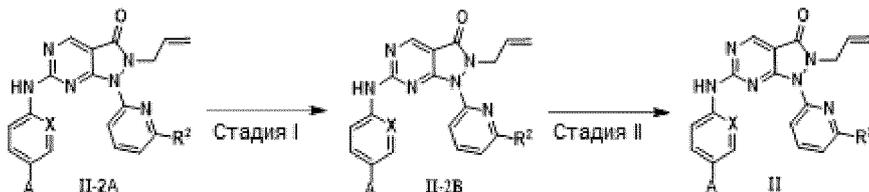


[0518] Настоящее изобретение также относится к способу получения соединения **II**, причем способ представляет собой любой из следующих способов:

[0519] способ 1, включающий в себя следующие стадии: стадия I, окисление соединения **II-1A** окислителем в органическом растворителе с получением соединения **II-1B**; стадия II, осуществление взаимодействия соединения **II-1B** с соединением **II-1C** в органическом растворителе и в щелочных условиях с получением соединения **II**;



[0520] способ 2, включающий в себя следующие стадии: стадия I, гидролиз соединения **II-2A** (R^1 представляет собой $-(C=O)-O-C_2H_5$) с получением соединения **II-2B** (R^1 представляет собой $-(C=O)-OH$); стадия II, проводят реакцию конденсации между соединением **II-2B** и аминокислотой в органическом растворителе с получением соединения **II** (R^1 представляет собой $-(C=O)-NR^{1-5-1}R^{1-5-2}$).



[0521] Условия и стадии реакции, описанной в способе 1, могут представлять собой условия и стадии, общепринятые в данной области техники. Следующие реакционные условия особенно предпочтительны в настоящем изобретении:

[0522] Стадия 1, органический растворитель представляет собой один или несколько из метанола, дихлорметана, ацетонитрила, толуола и DMF, более предпочтительно дихлорметан или толуол; окислитель может представлять собой окислитель, обычно используемый в данной области техники для окисления тиоэфира до сульфоксида, предпочтительно *мета*-хлорпероксибензойную кислоту (*m*-CPBA); молярное соотношение соединения **II-1A** и *m*-CPBA представляет собой предпочтительно 1:(1-1,2), продолжительность реакции предпочтительно составляет 1-12 часов, и температура реакции предпочтительно составляет 0°C-35°C.

[0523] Стадия 2, органический растворитель предпочтительно представляет собой дихлорметан или толуол; щелочные условия предпочтительно представляют собой органические основание, такое как *N,N*-диизопропилэтиламин (DIPEA) или триэтиламин, более предпочтительно *N,N*-диизопропилэтиламин (DIPEA); молярное соотношение

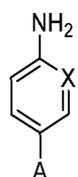
соединения **II-1B**, соединения **II-1C** и DIPEA предпочтительно составляет 1:1:2, продолжительность реакции предпочтительно составляет 0-12 часов, и температура реакции предпочтительно составляет 0°C-35°C.

[0524] Условия и стадии реакции, описанной в способе 2, могут представлять собой условия и стадии, общепринятые в данной области техники. Следующие реакционные условия особенно предпочтительны в настоящем изобретении:

[0525] Стадия I, условия реакции гидролиза представляют собой любые подходящие реакционные условия, обычно используемые в данной области техники, такие как щелочной гидролиз или кислый гидролиз, и щелочной гидролиз представляет собой, например, гидролиз гидроксидом натрия или гидролиз гидроксидом лития.

[0526] Стадия II, аминсоединение может представлять собой первичный или вторичный амин; органический растворитель предпочтительно представляет собой дихлорметан или DMF; реакцию конденсации проводят в любых подходящих реакционных условиях, обычно используемых в данной области техники, таких как EDCI/НОВТ/DIPEA или НАТУ/DIPEA.

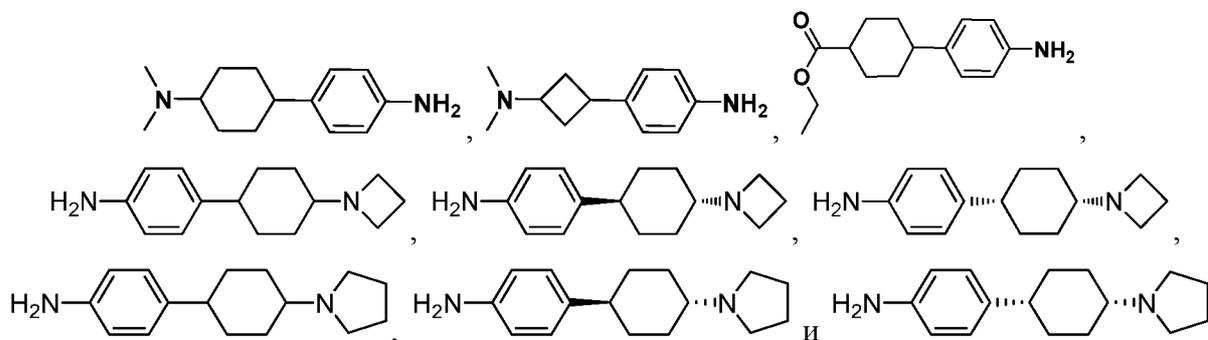
[0527] Настоящее изобретение также относится к соединению, представленному формулой **II-1C**:



II-1C

[0528] где **X** представляет собой CH или N, значение **A** определено выше.

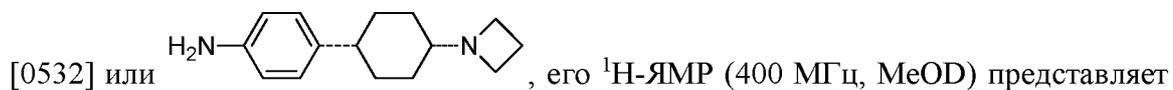
[0529] Согласно определенной схеме, соединение, представленное формулой **II-1C**, может представлять собой любое из следующих соединений:



[0530] Согласно определенной схеме, соединение, представленное формулой **II-1C**, может представлять собой любое из следующих соединений:



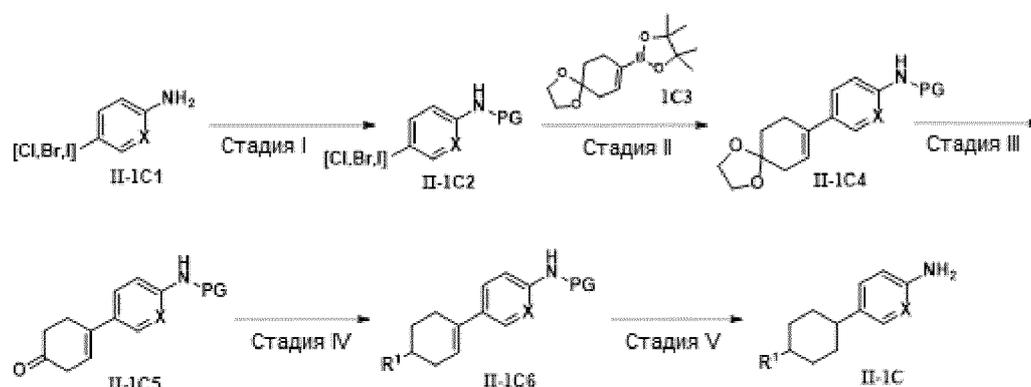
δ 7,08 – 6,96 (м, 2H), 6,70 – 6,60 (м, 2H), 3,57 (с, 2H), 3,22 (т, $J = 7,0$ Гц, 4H), 2,38 (тт, $J = 12,1$, 3,2 Гц, 1H), 2,15 – 1,95 (м, 5H), 1,95 – 1,81 (м, 4H), 1,51 – 1,30 (м, 2H), 1,21 – 1,04 (м, 2H);



δ 7,10 – 6,97 (м, 2H), 6,74 – 6,63 (м, 2H), 4,22 – 4,08 (т, $J = 8,0$ Гц, 4H), 3,47 – 3,38 (м, 1H), 2,61 – 2,52 (м, 1H), 2,52 – 2,28 (м, 2H), 1,92 – 1,62 (м, 8H).

[0533] Настоящее изобретение также относится к способу получения соединения, представленного формулой **II-1C**, причем способ представляет собой любой из следующих способов:

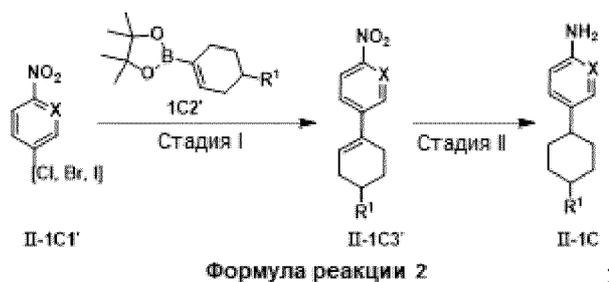
[0534] способ А: стадия I, защита N аминогруппы соединения **II-1C1** в органическом растворителе в щелочных условиях с получением соединения **II-1C2**; стадия II, проводят реакцию Судзуки между соединением **II-1C2** и соединением **II-1C3** с получением соединения **II-1C4**; стадия III, удаление кетала соединения **II-1C4** с получением соединения **II-1C5**; стадия IV, проводят реакцию восстановительного аминирования с соединением **II-1C5** с получением соединения **II-1C6**; стадия V, удаление amino-защитной группы PG восстановителем с одновременным восстановлением двойной связи с получением соединения **II-1C**;



Формула реакции 1

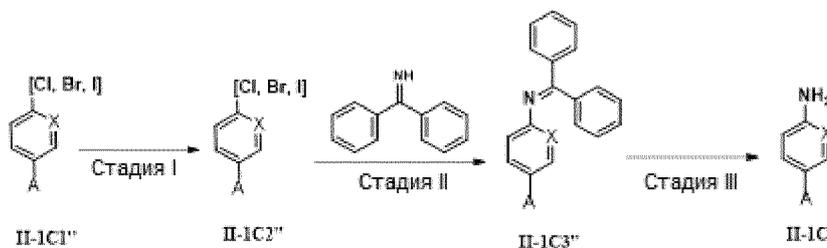
[0535] где PG представляет собой amino-защитную группу, R^1 представляет собой $\text{NR}^{1-3}\text{R}^{1-4}$, и значения R^{1-3} и R^{1-4} определены выше;

[0536] способ В, включающий в себя следующие стадии: стадия I, проводят реакцию Судзуки между соединением **II-1C'** и соединением **II-1C2'** с получением соединения **II-1C3'**; стадия II, проводят реакцию восстановления с соединением **II-1C3'** с получением соединения **II-1C**;



[0537] где R^1 представляет собой $-C(=O)R^{1-5}$, значение R^{1-5} определено выше;

[0538] способ С, включающий в себя следующие стадии: стадия I, проводят реакцию восстановительного аминирования с соединением **II-1C1''** (кольцо А представляет собой оксо- C_4-C_6 циклоалкил) с получением соединения **II-1C2''** (R^1 представляет собой $-NR^{1-3}R^{1-4}$); стадия II, проводят реакцию Бухвальда между соединением **II-1C2''** и бензофенонимином с получением соединения **II-1C3''** (R^1 представляет собой $-NR^{1-3}R^{1-4}$); стадия III, удаление дифенила соединения **II-1C3''** с получением соединения **II-1C**;



[0539] где значения А, R^{1-3} и R^{1-4} определены выше.

[0540] Условия и стадии реакции, описанной в способе А, могут представлять собой условия и стадии, общепринятые в данной области техники. Следующие реакционные условия особенно предпочтительны в настоящем изобретении:

[0541] Стадия I, амино-защитная группа PG может представлять собой любую амино-защитную группу, обычно используемую в данной области техники, предпочтительно Cbz, которая призвана защитить соединение **II-1C1** от определенных реакционно-способных групп (например, аминогрупп) на нем, если оно участвует в реакции. Соединение **II-1C1** предпочтительно представляет собой бромид или йодид.

[0542] Стадия II, условия реакции Судзуки представляют собой любые подходящие реакционные условия, обычно используемые в данной области техники. Условия реакции Судзуки предпочтительно представляют собой $Pd(Ph_3P)_4$ или $Pd(dppf)Cl_2$, карбонат калия, 1,2-диметоксиэтан или диоксан.

[0543] Стадия III, условия удаления кетала представляют собой любые подходящие реакционные условия, обычно используемые в данной области техники, причем удаление предпочтительно проводят с использованием хлористоводородной кислоты, и температура реакции предпочтительно представляет собой $50^\circ C-100^\circ C$.

[0544] Стадия IV, условия реакции восстановительного аминирования представляют собой любые подходящие реакционные условия, обычно используемые в данной области техники, и восстановитель предпочтительно представляет собой триацетоксиборгидрид натрия.

[0545] Стадия V, условия удаления амино-защитной группы PG восстановителем с одновременным восстановлением двойной связи могут представлять собой реакционные условия, общепринятые в данной области техники. Аминозащитная группа PG, такая как или Cbz, предпочтительно Cbz. Восстановитель предпочтительно представляет собой палладированный уголь/водород.

[0546] Условия и стадии реакции, описанной в способе B, могут представлять собой условия и стадии, общепринятые в данной области техники. Следующие реакционные условия особенно предпочтительны в настоящем изобретении:

[0547] Стадия I, условия реакции Судзуки представляют собой любые подходящие реакционные условия, обычно используемые в данной области техники. Условия реакции Судзуки предпочтительно представляют собой $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ или $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, карбонат калия, 1,2-диметоксиэтан или диоксан.

[0548] Стадия II, условия реакции восстановления представляют собой любые подходящие реакционные условия, обычно используемые в данной области техники для восстановления как нитро, так и двойных связей, такие как палладированный уголь/водород, палладированный уголь/формиат аммония, палладированный уголь/гидразингидрат.

[0549] Условия и стадии реакции, описанной в способе C, могут представлять собой условия и стадии, общепринятые в данной области техники. Следующие реакционные условия особенно предпочтительны в настоящем изобретении:

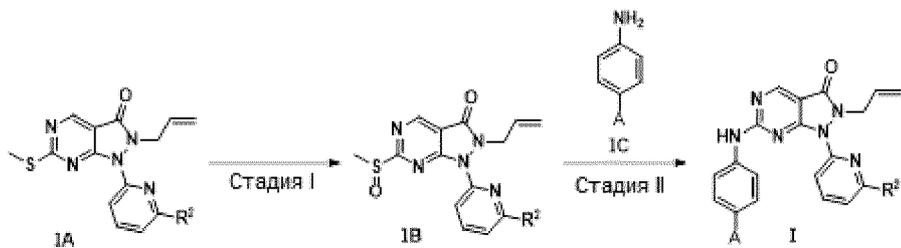
[0550] Стадия I, условия реакции восстановительного аминирования представляют собой любые подходящие реакционные условия, обычно используемые в данной области техники, и восстановитель предпочтительно представляет собой триацетоксиборгидрид натрия.

[0551] Стадия II, условия реакции Бухвальда представляют собой любые подходящие реакционные условия, обычно используемые в данной области техники. Условия реакции Бухвальда предпочтительно представляют собой $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{trem}$ -бутоксид натрия/ Vinar .

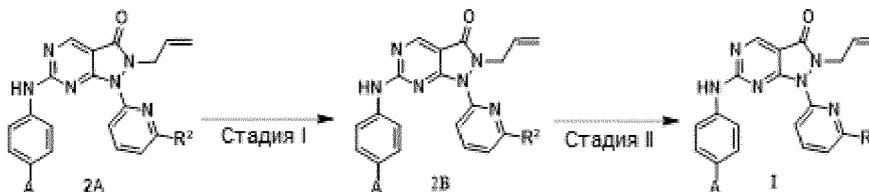
[0552] Стадия III, реакционные условия для удаления дифенила представляют собой любые подходящие реакционные условия, обычно используемые в данной области техники, и реакционные условия предпочтительно представляют собой ацетат натрия/гидрохлорид гидроксилamina.

[0553] Настоящее изобретение также относится к способу соединения **I**, который представляет собой любой из следующих способов:

[0554] способ 1, включающий в себя следующие стадии: стадия I, окисление соединения **1A** окислителем в органическом растворителе с получением соединения **1B**; стадия II, осуществление взаимодействия соединения **1B** с соединением **1C** в органическом растворителе и в щелочных условиях с получением соединения **I**;



[0555] способ 2, включающий в себя следующие стадии: стадия I, гидролиз соединения **2A** (R^1 представляет собой $-(C=O)-O-C_2H_5$) с получением соединения **2B** (R^1 представляет собой $-(C=O)-OH$); стадия II, проводят реакцию конденсации между соединением **2B** и аминсоединением в органическом растворителе с получением соединения **I** (R^1 представляет собой $-(C=O)-NR^{1-5-1}R^{1-5-2}$);



[0556] Условия и стадии реакции, описанной в способе 1, могут представлять собой условия и стадии, общепринятые в данной области техники. Следующие реакционные условия особенно предпочтительны в настоящем изобретении:

[0557] Стадия 1, органический растворитель представляет собой один или несколько из метанола, дихлорметана, ацетонитрила, толуола и DMF, более предпочтительно дихлорметан или толуол; окислитель может представлять собой окислитель, обычно используемый в данной области техники для окисления тиоэфира до сульфоксида, предпочтительно *meta*-хлорпероксибензойную кислоту (*m*-CPBA); молярное соотношение соединения **1A** и *m*-CPBA представляет собой предпочтительно 1:(1-1,2), продолжительность реакции предпочтительно составляет 1-12 часов, и температура реакции предпочтительно составляет 0°C-35°C.

[0558] Стадия 2, органический растворитель предпочтительно представляет собой дихлорметан или толуол; щелочные условия предпочтительно представляют собой органические основание, такое как *N,N*-диизопропилэтиламин (DIPEA) или триэтиламин, более предпочтительно *N,N*-диизопропилэтиламин (DIPEA); молярное соотношение

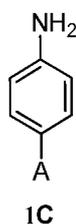
соединения **1B**, соединения **1C** и DIPEA предпочтительно составляет 1:1:2, продолжительность реакции предпочтительно составляет 0-12 часов, и температура реакции предпочтительно составляет 0°C-35°C.

[0559] Условия и стадии реакции, описанной в способе 2, могут представлять собой условия и стадии, общепринятые в данной области техники. Следующие реакционные условия особенно предпочтительны в настоящем изобретении:

[0560] Стадия 1, условия реакции гидролиза представляют собой любые подходящие реакционные условия, обычно используемые в данной области техники, такие как щелочной гидролиз или кислый гидролиз, и щелочной гидролиз представляет собой, например, гидролиз гидроксидом натрия или гидролиз гидроксидом лития.

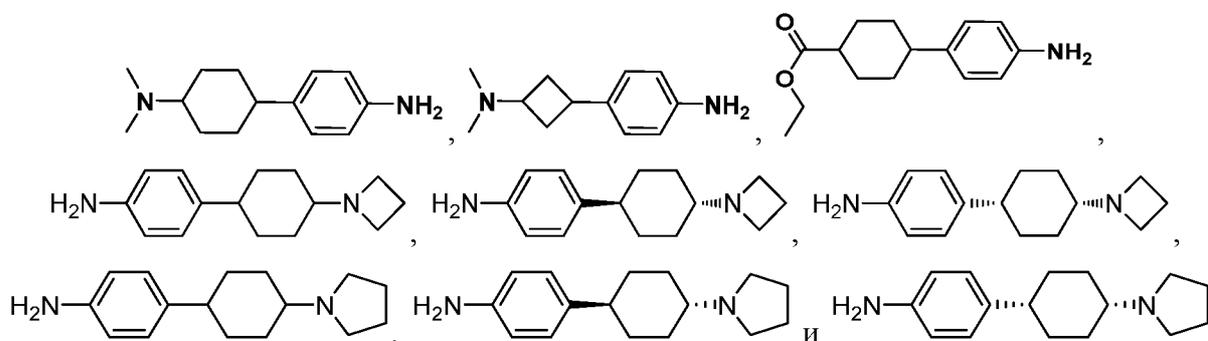
[0561] Стадия 2, аминсоединение может представлять собой первичный или вторичный амин; органический растворитель предпочтительно представляет собой дихлорметан или DMF; реакцию конденсации проводят в любых подходящих реакционных условиях, обычно используемых в данной области техники, таких как EDCI/НОВТ/DIPEA или НАТУ/DIPEA.

[0562] Настоящее изобретение также относится к соединению, представленному формулой **1C**:



[0563] где А представляет собой C₃-C₂₀ циклоалкил, замещенный одним R¹, R¹ представляет собой -NR¹⁻³R¹⁻⁴ или -C(=O)R¹⁻⁵, и значения R¹⁻³, R¹⁻⁴ и R¹⁻⁵ определены выше.

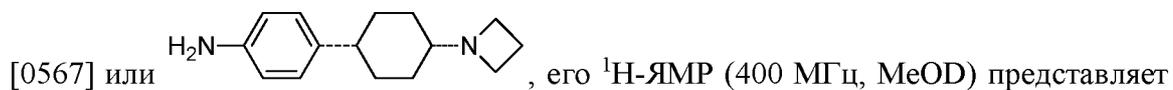
[0564] Согласно определенной схеме, соединение, представленное формулой **1C** может представлять собой любое из следующих соединений:



[0565] Согласно определенной схеме, соединение, представленное формулой **1C** может представлять собой любое из следующих соединений:



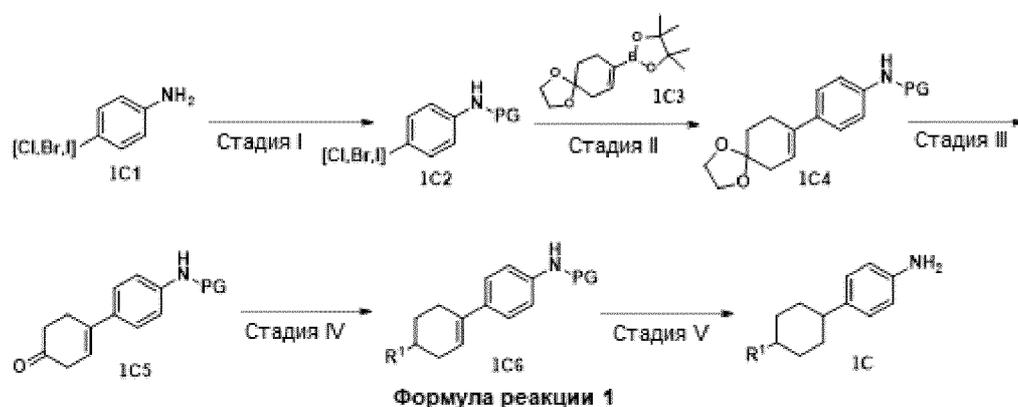
δ 7,08 – 6,96 (м, 2H), 6,70 – 6,60 (м, 2H), 3,57 (с, 2H), 3,22 (т, $J = 7,0$ Гц, 4H), 2,38 (тт, $J = 12,1$, 3,2 Гц, 1H), 2,15 – 1,95 (м, 5H), 1,95 – 1,81 (м, 4H), 1,51 – 1,30 (м, 2H), 1,21 – 1,04 (м, 2H);



δ 7,10 – 6,97 (м, 2H), 6,74 – 6,63 (м, 2H), 4,22 – 4,08 (т, $J = 8,0$ Гц, 4H), 3,47 – 3,38 (м, 1H), 2,61 – 2,52 (м, 1H), 2,52 – 2,28 (м, 2H), 1,92 – 1,62 (м, 8H).

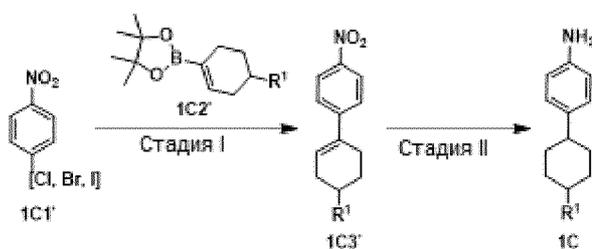
[0568] Настоящее изобретение также относится к способу получения соединения, представленного формулой **1C**, который представляет собой любой из следующих способов:

[0569] способ А: стадия I, защита N аминогруппы соединения **1C1** в органическом растворителе в щелочных условиях с получением соединения **1C2**; стадия II, проводят реакцию Судзуки между соединением **1C2** и соединением **1C3** с получением соединения **1C4**; стадия III, удаление кетала соединения **1C4** с получением соединения **1C5**; стадия IV, проводят реакцию восстановительного аминирования с соединением **1C5** с получением соединения **1C6**; стадия V, удаление amino-защитной группы PG соединения **1C6** восстановителем с одновременным восстановлением двойной связи с получением соединения **1C**;



[0570] где PG представляет собой amino-защитную группу, R^1 представляет собой - $\text{NR}^{1-3}\text{R}^{1-4}$, и значения R^{1-3} и R^{1-4} определены выше;

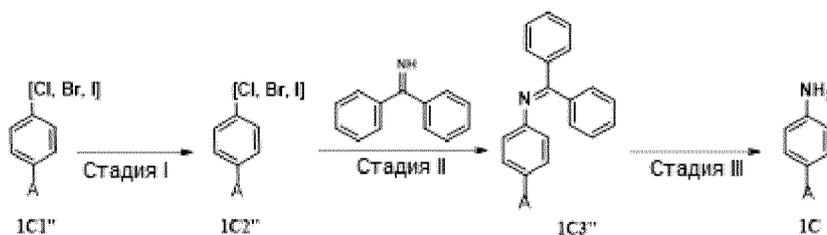
[0571] способ В, включающий в себя следующие стадии: стадия I, проводят реакцию Судзуки между соединением **1C'** и соединением **1C2'** с получением соединения **1C3'**; стадия II, проводят реакцию восстановления с соединением **1C3'** с получением соединения **1C**;



Формула реакции 2

[0572] где R^1 представляет собой $-C(=O)R^{1-5}$, значение R^{1-5} определено выше;

[0573] способ С, включающий в себя следующие стадии: стадия I, проводят реакцию восстановительного аминирования с соединением **1C1''** (кольцо А представляет собой оксо-С₄-С₆ циклоалкил) с получением соединения **1C2''** (R^1 представляет собой $-NR^{1-3}R^{1-4}$); стадия II, проводят реакцию Бухвальда между соединением **1C2''** и бензофенониимином с получением соединения **1C3''** (R^1 представляет собой $-NR^{1-3}R^{1-4}$); стадия III, удаление дифенила соединения **1C3''** с получением соединения **1C**;



[0574] где значения А, R^{1-3} и R^{1-4} определены выше.

[0575] Условия и стадии реакции, описанной в способе А, могут представлять собой условия и стадии, общепринятые в данной области техники. Следующие реакционные условия особенно предпочтительны в настоящем изобретении:

[0576] Стадия I, амино-защитная группа PG может представлять собой любую амино-защитную группу, обычно используемую в данной области техники, предпочтительно Cbz, которая призвана защитить соединение **1C1** от определенных реакционно-способных групп (например, аминогрупп) на нем, если оно участвует в реакции. Соединение **1C1** предпочтительно представляет собой бромид или йодид.

[0577] Стадия II, условия реакции Судзуки представляют собой любые подходящие реакционные условия, обычно используемые в данной области техники. Условия реакции Судзуки предпочтительно представляют собой $Pd(Ph_3P)_4$ или $Pd(dppf)Cl_2$, карбонат калия, 1,2-диметоксиэтан или диоксан.

[0578] Стадия III, условия удаления кетала представляют собой любые подходящие реакционные условия, обычно используемые в данной области техники, при чем удаление предпочтительно проводят с использованием хлористоводородной кислоты, и температура реакции предпочтительно представляет собой 50°C-100°C.

[0579] Стадия IV, условия реакции восстановительного аминирования представляют собой любые подходящие реакционные условия, обычно используемые в данной области техники, и восстановитель предпочтительно представляет собой триацетоксиборгидрид натрия.

[0580] Стадия V, условия удаления амино-защитной группы PG восстановителем с одновременным восстановлением двойной связи могут представлять собой реакционные условия, общепринятые в данной области техники. Амино-защитная группа PG, такая как бензил или Cbz, предпочтительно Cbz. Восстановитель предпочтительно представляет собой палладированный уголь/водород.

[0581] Условия и стадии реакции, описанной в способе B, могут представлять собой условия и стадии, общепринятые в данной области техники. Следующие реакционные условия особенно предпочтительны в настоящем изобретении:

[0582] Стадия I, условия реакции Судзуки представляют собой любые подходящие реакционные условия, обычно используемые в данной области техники. Условия реакции Судзуки предпочтительно представляют собой Pd(Ph₃P)₄ или Pd(dppf)Cl₂, карбонат калия, 1,2-диметоксиэтан или диоксан.

[0583] Стадия II, условия реакции восстановления представляют собой любые подходящие реакционные условия, обычно используемые в данной области техники для восстановления как нитро, так и двойных связей, такие как палладированный уголь/водород, палладированный уголь/формиат аммония, палладированный уголь/гидразингидрат.

[0584] Условия и стадии реакции, описанной в способе C, могут представлять собой условия и стадии, общепринятые в данной области техники. Следующие реакционные условия особенно предпочтительны в настоящем изобретении:

[0585] Стадия I, условия реакции восстановительного аминирования представляют собой любые подходящие реакционные условия, обычно используемые в данной области техники, и восстановитель предпочтительно представляет собой триацетоксиборгидрид натрия.

[0586] Стадия II, условия реакции Бухвальда представляют собой любые подходящие реакционные условия, обычно используемые в данной области техники. Условия реакции Бухвальда предпочтительно представляют собой Pd₂(dba)₃/ *трет*-бутоксид натрия/Vinap.

[0587] Стадия III. реакционные условия для удаления дифенила представляют собой любые подходящие реакционные условия, обычно используемые в данной области техники, и реакционные условия предпочтительно представляют собой ацетат натрия/гидрохлорид гидроксилamina.

[0588] Настоящее изобретение также относится к применению вещества **X** при получении ингибиторов киназ (таких как киназа WEE1);

[0589] вещество **X** представляет собой пиразолопиримидиновое соединение, представленное формулой **II**, его фармацевтически приемлемую соль, его сольват, сольват его фармацевтически приемлемой соли, его метаболит или его пролекарство.

[0590] Настоящее изобретение также относится к применению вещества **X** при производстве лекарственного средства;

[0591] вещество **X** представляет собой пиразолопиримидиновое соединение, представленное формулой **II**, его фармацевтически приемлемую соль, его сольват, сольват его фармацевтически приемлемой соли, его метаболит или его пролекарство.

[0592] Настоящее изобретение также относится к применению вещества **X** при производстве лекарственного средства; лекарственное средство применяют для лечения и/или предупреждения заболеваний, связанных с киназой WEE1;

[0593] вещество **X** представляет собой пиразолопиримидиновое соединение, представленное формулой **II**, его фармацевтически приемлемую соль, его сольват, сольват его фармацевтически приемлемой соли, его метаболит или его пролекарство.

[0594] Заболевания, связанные с киназой WEE1, такие как рак. Раки представляют собой, например, рак головного мозга, рак головы и шеи, рак пищевода, рак щитовидной железы, мелкоклеточный рак, немелкоклеточный рак, рак молочной железы, рак легкого, рак желудка, холангиокарциному желчного пузыря, рак печени, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак яичника, хориокарциному, карциному эндометрия, рак шейки матки, рак почечной лоханки и мочеточников, рак мочевого пузыря, рак предстательной железы, рак полового члена, рак яичек, эмбриональную карциному, нефробластому, рак кожи, злокачественную меланому, нейробластому, остеосаркому, опухоль Юинга, опухоль мягких тканей, острый лейкоз, хронический лимфолейкоз, хронический миелолейкоз или лимфому Ходжкина, например, рак молочной железы, рак легкого, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, рак яичника, острый лейкоз, хронический лимфолейкоз, хронический миелолейкоз, лимфому Ходжкина, например, рак толстой кишки или яичника.

[0595] Настоящее изобретение также относится к применению вещества **X** при производстве лекарственного средства; лекарственное средство применяют для лечения и/или предупреждения рака;

[0596] вещество **X** представляет собой пиразолопиримидиновое соединение, представленное формулой **II**, его фармацевтически приемлемую соль, его сольват, сольват его фармацевтически приемлемой соли, его метаболит или его пролекарство.

[0597] Раки представляют собой, например, рак головного мозга, рак головы и шеи, рак пищевода, рак щитовидной железы, мелкоклеточный рак, немелкоклеточный рак, рак молочной железы, рак легкого, рак желудка, холангиокарциному желчного пузыря, рак печени, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак яичника, хориокарциному, карциному эндометрия, рак шейки матки, рак почечной лоханки и мочеточников, рак мочевого пузыря, рак предстательной железы, рак полового члена, рак яичек, эмбриональную карциному, нефробластому, рак кожи, злокачественную меланому, нейробластому, остеосаркому, опухоль Юинга, опухоль мягких тканей, острый лейкоз, хронический лимфолейкоз, хронический миелолейкоз или лимфому Ходжкина, например, рак молочной железы, рак легкого, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, рак яичника, острый лейкоз, хронический лимфолейкоз, хронический миелолейкоз, лимфому Ходжкина, например, рак толстой кишки или яичника.

[0598] Настоящее изобретение также относится к способу лечения и/или предупреждения заболеваний, связанных с киназой WEE1, включающему в себя введение пациенту терапевтически эффективного количества вещества X;

[0599] вещество X представляет собой пиразолопиримидиновое соединение, представленное формулой II, его фармацевтически приемлемую соль, его сольват, сольват его фармацевтически приемлемой соли, его метаболит или его пролекарство.

[0600] Заболевания, связанные с киназой WEE1, такие как рак. Раки представляют собой, например, рак головного мозга, рак головы и шеи, рак пищевода, рак щитовидной железы, мелкоклеточный рак, немелкоклеточный рак, рак молочной железы, рак легкого, рак желудка, холангиокарциному желчного пузыря, рак печени, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак яичника, хориокарциному, карциному эндометрия, рак шейки матки, рак почечной лоханки и мочеточников, рак мочевого пузыря, рак предстательной железы, рак полового члена, рак яичек, эмбриональную карциному, нефробластому, рак кожи, злокачественную меланому, нейробластому, остеосаркому, опухоль Юинга, опухоль мягких тканей, острый лейкоз, хронический лимфолейкоз, хронический миелолейкоз или лимфому Ходжкина, например, рак молочной железы, рак легкого, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, рак яичника, острый лейкоз, хронический лимфолейкоз, хронический миелолейкоз, лимфому Ходжкина, например, рак толстой кишки или яичника.

[0601] Настоящее изобретение также относится к способу лечения и/или предупреждения рака, включающему в себя введение пациенту терапевтически эффективного количества вещества X;

[0602] вещество **X** представляет собой пиразолопиримидиновое соединение, представленное формулой **II**, его фармацевтически приемлемую соль, его сольват, сольват его фармацевтически приемлемой соли, его метаболит или его пролекарство.

[0603] Раки представляют собой, например, рак головного мозга, рак головы и шеи, рак пищевода, рак щитовидной железы, мелкоклеточный рак, немелкоклеточный рак, рак молочной железы, рак легкого, рак желудка, холангиокарциному желчного пузыря, рак печени, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак яичника, хориокарциному, карциному эндометрия, рак шейки матки, рак почечной лоханки и мочеточников, рак мочевого пузыря, рак предстательной железы, рак полового члена, рак яичек, эмбриональную карциному, нефробластому, рак кожи, злокачественную меланому, нейробластому, остеосаркому, опухоль Юинга, опухоль мягких тканей, острый лейкоз, хронический лимфолейкоз, хронический миелолейкоз или лимфому Ходжкина, например, рак молочной железы, рак легкого, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, рак яичника, острый лейкоз, хронический лимфолейкоз, хронический миелолейкоз, лимфому Ходжкина, например, рак толстой кишки или яичника.

[0604] Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей вещество **X** и (одно или несколько) фармацевтических вспомогательных веществ;

[0605] вещество **X** представляет собой пиразолопиримидиновое соединение, представленное формулой **II**, его фармацевтически приемлемую соль, его сольват, сольват его фармацевтически приемлемой соли, его метаболит или его пролекарство.

[0606] Настоящее изобретение также относится к комбинации, включающей в себя вещество **X** и противораковое лекарство,

[0607] вещество **X** представляет собой пиразолопиримидиновое соединение, представленное формулой **II**, его фармацевтически приемлемую соль, его сольват, сольват его фармацевтически приемлемой соли, его метаболит или его пролекарство.

[0608] Противораковые лекарства могут представлять собой общепринятое в данной области техники противораковое лекарство (но не вещество **X**, описанное выше), такое как одно или несколько из противораковых алкилирующих средств, противораковых антагонистов метаболизма, противораковых антибиотиков, противораковых лекарств растительного происхождения, противораковых соединений-лигандов платины, противораковых производных камптотецина, противораковых ингибиторов тирозинкиназы, моноклональных антител, интерферонов, модификаторов биологического ответа, митоксантрона, L-аспарагиназы, прокарбазина, дакарбазина, гидроксимочевины, пентостатина, ретиноевой кислоты, алефацепта, дарбепозтина альфа, анастрозола,

эксеместана, бикалутамида, лейпролида, флутамида, фулвестранта, пегапганиба натрия, денилейкина дифтитокса 2, алдеслейкина, тиреотропина α , триоксида мышьяка, бортезомиба, капецитабина и гозерелина, например, противораковые антагонисты метаболизма.

[0609] Противораковое алкилирующее средство может представлять собой общепринятое в данной области техники противораковое алкилирующее средство, такое как одно или несколько из *N*-оксида мехлорэтамина, циклофосфамида, ифосфамида, мелфалана, бусульфана, дибромманнита, карбоквона, тиотепа, ранимустина, нимустина, темозоломида и кармустина.

[0610] Противораковый антагонист метаболизма может представлять собой общепринятый в данной области техники противораковый антагонист метаболизма, такой как один или несколько из метотрексата, б-меркаптопуринового нуклеозида, меркаптопурина, 5-фторурацила, тегафура, доксифлуридина, кармофура, цитарабина, цитарабина октадецилнатрийфосфата, энцитабина, S-1, гемцитабина, флударабина и динатрийпеметрекседа, как например, 5-фторурацила.

[0611] Противораковый антибиотик может представлять собой общепринятый в данной области техники противораковый антибиотик, такой как один или несколько из актиномицина D, доксорубицина, даунорубицина, неокарциностатина, блеомицина, пепломицина, митомицина C, акларубицина, пирарубицина, эпирубицина, зиностатина стималамера, идарубицина, сиролимуса и валрубицина.

[0612] Противораковое лекарство растительного происхождения может представлять собой общепринятое в данной области техники противораковое лекарство растительного происхождения, такое как одно или несколько из винкристрина, винбластина, виндезина, этопозиды, собузоксана, доцетаксела, паклитаксела и винорелбина.

[0613] Противораковое координационное соединение платины может представлять собой общепринятое в данной области техники противораковое координационное соединение платины, такое как одно или несколько из цисплатина, карбоплатина, недаплатина и оксалиплатина.

[0614] Противораковое производное камптотецина может представлять собой общепринятое в данной области техники противораковое производное камптотецина, такое как одно или несколько из иринотекана, топотекана и камптотецина.

[0615] Противораковый ингибитор тирозинкиназы представлять собой общепринятый в данной области техники противораковый ингибитор тирозинкиназы, такой как один или несколько из гефитиниба, иматиниба и эрлотиниба.

[0616] Моноклональное антитело может представлять собой общепринятое в данной области техники моноклональное антитело, такое как одно или несколько из цетуксимаба, бевацизумаба, ритуксимаба, алемтузумаба и трастузумаба.

[0617] Интерферон может представлять собой общепринятый в данной области техники интерферон, такой как один или несколько из интерферона α , интерферона α -2a, интерферона α -2b, интерферона β , интерферона γ -1a и интерферона γ -n1.

[0618] Регулятор биологического ответа может представлять собой общепринятый в данной области техники регулятор биологического ответа, такой как один или несколько из полисахарида траметеса разноцветного, лентинана, сизофирана, сапилина и убенимекса.

[0619] Компоненты в комбинации могут применяться одновременно или по отдельности (например, последовательно); если компоненты в комбинации применяют одновременно, то компоненты в комбинации могут быть однородно перемешаны (например, смесь компонентов).

[0620] Компоненты в комбинации могут быть приготовлены в виде единой фармацевтической композиции для одновременного применения, или компоненты могут быть приготовлены по отдельности в виде отдельной независимой фармацевтической композиции (например, в форме набора), который может применяться одновременно или по отдельности (например, последовательно).

[0621] Настоящее изобретение также относится к применению представленной выше комбинации для получения лекарственного средства для предупреждения и/или лечения рака.

[0622] Раки представляют собой, например, рак головного мозга, рак головы и шеи, рак пищевода, рак щитовидной железы, мелкоклеточный рак, немелкоклеточный рак, рак молочной железы, рак легкого, рак желудка, холангиокарциному желчного пузыря, рак печени, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак яичника, хориокарциному, карциному эндометрия, рак шейки матки, рак почечной лоханки и мочеточников, рак мочевого пузыря, рак предстательной железы, рак полового члена, рак яичек, эмбриональную карциному, нефробластому, рак кожи, злокачественную меланому, нейробластому, остеосаркому, опухоль Юинга, опухоль мягких тканей, острый лейкоз, хронический лимфолейкоз, хронический миелолейкоз или лимфому Ходжкина, например, рак молочной железы, рак легкого, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, рак яичника, острый лейкоз, хронический лимфолейкоз, хронический миелолейкоз, лимфому Ходжкина, например, рак толстой кишки или яичника.

[0623] При применении согласно настоящему изобретению, представленное выше вещество X и представленные выше противораковые лекарства могут вводиться одновременно или по отдельности (например, последовательно).

[0624] Настоящее изобретение также относится к способу лечения и/или предупреждения рака, включающему в себя введение пациенту терапевтически эффективного количества представленной выше комбинации.

[0625] Противораковое лекарство может представлять собой лекарство, описанное выше.

[0626] Раки представляют собой, например, рак головного мозга, рак головы и шеи, рак пищевода, рак щитовидной железы, мелкоклеточный рак, немелкоклеточный рак, рак молочной железы, рак легкого, рак желудка, холангиокарциному желчного пузыря, рак печени, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак яичника, хориокарциному, карциному эндометрия, рак шейки матки, рак почечной лоханки и мочеточников, рак мочевого пузыря, рак предстательной железы, рак полового члена, рак яичек, эмбриональную карциному, нефробластому, рак кожи, злокачественную меланому, нейробластому, остеосаркому, опухоль Юинга, опухоль мягких тканей, острый лейкоз, хронический лимфолейкоз, хронический миелолейкоз или лимфому Ходжкина, например, рак молочной железы, рак легкого, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, рак яичника, острый лейкоз, хронический лимфолейкоз, хронический миелолейкоз, лимфому Ходжкина, например, рак толстой кишки или яичника.

[0627] Настоящее изобретение также относится к применению представленного выше вещества X при получении лекарственного средства, причем лекарственное средство в комбинации с противораковым лекарством применяется для предупреждения и/или лечения рака.

[0628] Противораковое лекарство может представлять собой лекарство, описанное выше.

[0629] Раки представляют собой, например, рак головного мозга, рак головы и шеи, рак пищевода, рак щитовидной железы, мелкоклеточный рак, немелкоклеточный рак, рак молочной железы, рак легкого, рак желудка, холангиокарциному желчного пузыря, рак печени, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак яичника, хориокарциному, карциному эндометрия, рак шейки матки, рак почечной лоханки и мочеточников, рак мочевого пузыря, рак предстательной железы, рак полового члена, рак яичек, эмбриональную карциному, нефробластому, рак кожи, злокачественную меланому, нейробластому, остеосаркому, опухоль Юинга, опухоль мягких тканей, острый лейкоз, хронический лимфолейкоз, хронический миелолейкоз или лимфому Ходжкина, например,

рак молочной железы, рак легкого, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, рак яичника, острый лейкоз, хронический лимфолейкоз, хронический миелолейкоз, лимфому Ходжкина, например, рак толстой кишки или яичника.

[0630] При применении согласно настоящему изобретению, представленное выше вещество X и представленные выше противораковые лекарства могут вводиться одновременно или по отдельности (например, последовательно).

[0631] Настоящее изобретение также относится к противораковому лекарству при получении лекарственного средства, причем лекарственное средство в комбинации с веществом X применяется для предупреждения и/или лечения рака.

[0632] Противораковое лекарство может представлять собой лекарство, описанное выше.

[0633] Раки представляют собой, например, рак головного мозга, рак головы и шеи, рак пищевода, рак щитовидной железы, мелкоклеточный рак, немелкоклеточный рак, рак молочной железы, рак легкого, рак желудка, холангиокарциному желчного пузыря, рак печени, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак яичника, хориокарциному, карциному эндометрия, рак шейки матки, рак почечной лоханки и мочеточников, рак мочевого пузыря, рак предстательной железы, рак полового члена, рак яичек, эмбриональную карциному, нефробластому, рак кожи, злокачественную меланому, нейробластому, остеосаркому, опухоль Юинга, опухоль мягких тканей, острый лейкоз, хронический лимфолейкоз, хронический миелолейкоз или лимфому Ходжкина, например, рак молочной железы, рак легкого, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, рак яичника, острый лейкоз, хронический лимфолейкоз, хронический миелолейкоз, лимфому Ходжкина, например, рак толстой кишки или яичника.

[0634] При применении согласно настоящему изобретению, представленное выше вещество X и представленные выше противораковые лекарства могут вводиться одновременно или по отдельности (например, последовательно).

[0635] Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей представленную выше комбинацию и (одно или несколько) фармацевтических вспомогательных веществ.

[0636] Фармацевтическая композиция может быть составлена из указанной комбинации и фармацевтических вспомогательных веществ.

[0637] Настоящее изобретение также относится к комбинированному набору лекарств, включающему в себя фармацевтическую композицию A и фармацевтическую композицию B;

[0638] фармацевтическая композиция А содержит представленное выше вещество X и (одно или несколько) фармацевтических вспомогательных веществ;

[0639] фармацевтическая композиция В содержит противораковые лекарства и одно или несколько фармацевтических вспомогательных веществ.

[0640] Противораковое лекарство может представлять собой лекарство, описанное выше.

[0641] Комбинированный набор лекарств может быть составлен из фармацевтической композиции А и фармацевтической композиции В.

[0642] Фармацевтическая композиция А может быть составлена из вещества X и (одного или нескольких) фармацевтических вспомогательных веществ;

[0643] фармацевтическая композиция В может быть составлена из противораковых лекарств и одного или нескольких фармацевтических вспомогательных веществ.

[0644] Каждая фармацевтическая композиция в комбинированном наборе лекарств может вводиться одновременно или по отдельности (например, последовательно).

[0645] Если иное не указано иное, то следующие термины, встречающиеся в настоящем описании и формуле изобретения, характеризуются следующими значениями:

[0646] Термин «фармацевтически приемлемый» означает, что соли, растворители, вспомогательные вещества и т. п., как правило, являются нетоксичными, безопасными и подходящими для применения у пациента. Термин «пациент» предпочтительно представляет собой млекопитающее, более предпочтительно человека.

[0647] Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к соли, полученной соединением согласно настоящему изобретению и относительно нетоксичной и фармацевтически приемлемой кислотой или основанием. Если соединение согласно настоящему изобретению содержит относительно кислую функциональную группу, то основно-аддитивная соль может быть получена путем приведения нейтральной формы соединения в контакт с достаточным количеством фармацевтически приемлемого основания в чистом растворе или в подходящем инертном растворителе. Фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли включают в себя без ограничения соли лития, соли натрия, соли калия, соли кальция, соли алюминия, соли магния, соли цинка, соли висмута, соли аммония и соли диэтанолamina. Если соединение согласно настоящему изобретению содержит относительно основную функциональную группу, то кислотнo-аддитивная соль может быть получена путем приведения нейтральной формы соединения в контакт с достаточным количеством фармацевтически приемлемой кислоты в чистом растворе или в подходящем инертном растворителе. Фармацевтически приемлемые кислоты включают в себя неорганические кислоты, причем неорганические кислоты включают в себя без

ограничения хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, йодистоводородную кислоту, азотную кислоту, угольную кислоту, фосфорную кислоту, фосфористую кислоту, серную кислоту и т. п. Фармацевтически приемлемые кислоты включают в себя органические кислоты, причем неорганические кислоты включают в себя без ограничения: уксусную кислоту, пропионовую кислоту, щавелевую кислоту, изомасляную кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, бензойную кислоту, янтарную кислоту, октандикарбоновую кислоту, *транс*-бутендиовую кислоту, молочную кислоту, миндальную кислоту, фталевую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, *пара*-толуолсульфоновую кислоту, лимонную кислоту, салициловую кислоту, винную кислоту, метансульфоновую кислоту, изоникотиновую кислоту, *acid* лимонную кислоту, олеиновую кислоту, галлодубильную кислоту, пантотеновую кислоту, битартрат, аскорбиновую кислоту, гентизиновую кислоту, fumarовую кислоту, глюконовую кислоту, сахарную кислоту, муравьиную кислоту, этансульфоновую кислоту, памовую кислоту (т. е., 4,4'-метиленис(3-гидрокси-2-нафтойную кислоту)), аминокислоту (например, глутаминовую кислоту, аргинин), и т. д. Если соединения согласно настоящему изобретению содержат относительно кислую или основную функциональную группу, то они могут быть преобразованы в основно-аддитивные соли или кислотнo-аддитивные соли (см. Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science 66: 1-19 (1977) или Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (P. Heinrich Stahl and Camille G. Wermuth, ed., Wiley-VCH, 2002)).

[0648] Термин «сольват» относится к веществу, сформированному вместе соединением согласно настоящему изобретению и стехиометрическим или нестехиометрическим количеством растворителя. Молекулы растворителя в сольватах могут существовать в форме упорядоченной или неупорядоченной структуры. Растворители включают в себя без ограничения: воду, метанол, этанол и т. д.

[0649] Термины «фармацевтически приемлемые соли» и «сольваты» в описанных выше терминах «сольваты фармацевтически приемлемых солей» относятся к соединению согласно настоящему изобретению, 1. полученному с относительно нетоксичными фармацевтически приемлемыми кислотой или основанием, и 2. Сформированному в сочетании со стехиометрическим или нестехиометрическим количеством растворителя. «Сольваты фармацевтически приемлемых солей» включают в себя без ограничения моногидрат соли хлористоводородной кислоты и соединения согласно настоящему изобретению.

[0650] Термины «соединение», «фармацевтически приемлемая соль», «сольват» и «сольват фармацевтически приемлемой соли» могут существовать в кристаллической или

аморфной форме. Термин «кристаллический» означает, что ионы или молекулы в нем расположены в трехмерном пространстве определенным, строго периодическим образом, и характеризуются регулярной картиной периодического повторения на определенном расстоянии; по причине вышеупомянутого периодического расположения, существует различие кристаллических форм, а именно, явление поликристаллических форм. Термин «аморфный» относится к неупорядоченному распределению ионов или молекул, а именно, между ионами и молекулами нет периодического расположения.

[0651] Термины «соединение», «фармацевтически приемлемая соль», «сольват» и «сольват фармацевтически приемлемой соли» могут существовать в форме отдельного стереоизомера или их смеси (например, рацемата), если стереоизомеры существуют. Термин «стереоизомер» относится к *цис-транс* изомеру или оптическому изомеру. Указанные стереоизомеры могут быть разделены, очищены и обогащены посредством способов асимметрического синтеза или хирального разделения (включая без ограничения тонкослойную хроматографию, вращательную хроматографию, колоночную хроматографию, газовую хроматографию, жидкостную хроматографию высокого давления и т. д.), а также могут быть получены путем хирального расщепления путем связывания (химическое связывание и т. п.) или солеобразования (физическое связывание и т. д.) с другими хиральными соединениями. Термин «отдельный стереоизомер» означает, что один стереоизомер соединения согласно настоящему изобретению составляет по массе не менее 95% от массы всех стереоизомеров соединения.

[0652] Термины «соединение», «фармацевтически приемлемая соль», «сольват» и «сольват фармацевтически приемлемой соли» могут существовать в форме отдельного таутомера или их смеси, предпочтительно в форме, в которой наиболее стабильный таутомер является преобладающим.

[0653] Термины «соединение», «фармацевтически приемлемая соль», «сольват» и «сольват фармацевтически приемлемой соли» могут существовать с их природной или неприродной распространенностью. Если взять в качестве примера атом водорода, то его форма с природной распространенностью означает, что около 99,985% составляет протий, и около 0,015% составляет дейтерий; в форме с его неприродной распространенностью, например, около 95% составляет дейтерий. То есть один или несколько атомов в терминах «соединение», «фармацевтически приемлемая соль», «сольват» и «сольват фармацевтически приемлемой соли» могут представлять собой атомы, которые присутствуют с неприродной распространенностью.

[0654] Если произвольная переменная (например, R^{1-1-1}) встречается множество раз в определении соединения, то определение каждого положения переменной независимо от

определения остальных, и их значения независимы друг от друга и не влияют друг на друга. Поэтому, если определенная группа замещена одной, двумя или тремя группами R^{1-1-1} , то есть группа может быть замещена группами R^{1-1-1} в количестве до трех, то определение R^{1-1-1} в этом положении независимо от определения R^{1-1-1} . Кроме того, комбинация заместителей и/или переменных разрешена лишь тогда, когда комбинация приводит к получению стабильного соединения.

[0655] Термин «необязательно замещенный» означает, что что-либо может или не может быть замещенным.

[0656] Термин «галоген» относится к фтору, хлору, бромю или йоду.

[0657] Термин «алкил» относится к насыщенной неразветвленной или разветвленной одновалентной углеводородной группе, содержащей от одного до двенадцати атомов углерода (например, C_1 - C_6 алкил, например, C_1 - C_4 алкил). Примеры алкила включают в себя без ограничения метил, этил, 1-пропил, 2-пропил, 1-бутил, 2-метил-1-бутил, 2-бутил, 2-метил-2-пропил, 1-пентил, 2-пентил, 3-пентил, 2-метил-2-бутил, 3-метил-2-бутил, 3-метил-1-бутил, 2-метил-1-бутил, 1-гексил, 2-гексил, 3-гексил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 3-метил-3-пентил, 2-метил-3-пентил, 2,3-диметил-2-бутил, 3,3-диметил-2-бутил, 1-гептил и 1-октил.

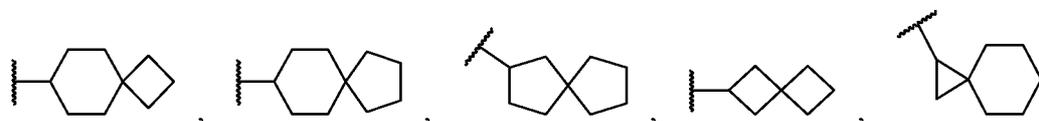
[0658] Термин «алкенил» относится к неразветвленной или разветвленной одновалентной углеводородной группе, содержащей от двух до двенадцати атомов углерода по меньшей мере с одним положением ненасыщенной связи, т.е. углеродной-углеродной sp^2 двойной связи (например, C_2 - C_6 алкенил, например, C_2 - C_4 алкенил), и включает в себя группы с «*цис*» и «*транс*» ориентациями или «*E*» и «*Z*» ориентациями. Примеры включают в себя без ограничения винил, аллил.

[0659] Термин «алкинил» относится к неразветвленной или разветвленной одновалентной углеводородной группе, содержащей от двух до двенадцати атомов углерода по меньшей мере с одним положением ненасыщенной связи, т.е. углеродной-углеродной sp тройной связи (например, C_2 - C_6 алкинил, например, C_2 - C_4 алкинил). Примеры включают в себя без ограничения этинил и пропинил.

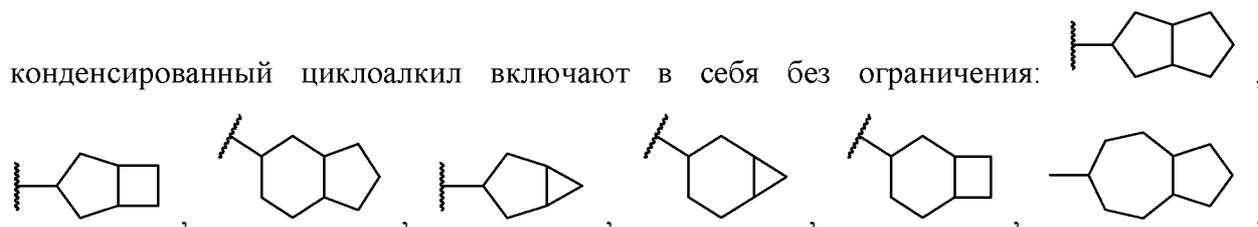
[0660] Термин «циклоалкил» относится к насыщенной или частично ненасыщенной (содержащей одну или две двойных связи) неароматической циклической углеводородной группе (например, C_3 - C_6 циклоалкил), содержащей от двух до двадцати атомов углерода, включая моноциклический циклоалкил и полициклический циклоалкил. Циклоалкильная группа содержит от 3 до 20 атомов углерода, предпочтительно от 3 до 12 атомов углерода, более предпочтительно от 3 до 6 атомов углерода.

[0661] Примеры моноциклический циклоалкил включают в себя без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононил, циклодецил, циклоундецил, циклододецил, 1-циклопент-1-енил, 1-циклопент-2-енил, 1-циклопент-3-енил, 5-гесенил, 1-циклогекс-1-енил, 1-циклогекс-2-енил и 1-циклогекс-3-енил.

[0662] Полициклический циклоалкил представляет собой полициклические (например, бициклические и трициклические) циклоалкильные структуры, включая спироциклоалкил, конденсированный циклоалкил и циклоалкил с мостиковой связью. При этом, «спироциклоалкил» относится к полициклической группе, имеющей один атом углерода (называемый спироатомом), общий между отдельными 5-20-членными кольцами, которые могут содержать одну или несколько двойных связей, но ни одно из колец не имеет полностью конъюгированной π -электронной системы. Предпочтительно 6-14-членный, более предпочтительно 7-10-членный. В соответствии с числом атомов спироциклоалкила, общих между кольцами, спироциклоалкил делят на моноспироциклоалкил, биспироциклоалкил или полиспироциклоалкил, предпочтительно моноспироциклоалкил и биспироциклоалкил. Более предпочтительно 4-членный/4-членный, 4-членный/5-членный, 4-членный/6-членный, 5-членный/5-членный или 5-членный/6-членный моноспироциклоалкил. Примеры спироциклоалкил включают в себя без ограничения:

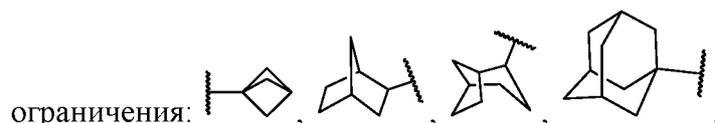


При этом, «конденсированный циклоалкил» относится к цельноуглеродным полициклическим 5-20-членным кольцам, причем каждое кольцо в системе имеет смежную пару атомов углерода, общую с другими кольцами в системе, которые могут содержать одну или несколько двойных связей, но ни одно из колец не имеет полностью конъюгированной π -электронной системы. Предпочтительно 6-14-членный, более предпочтительно 7-10-членный. В соответствии с числом входящих в состав колец, его можно разделить на бициклический, трициклический, тетрациклический или полициклический конденсированный циклоалкил, предпочтительно бициклический или трициклический, более предпочтительно 5-членный/5-членный или 5-членный/6-членный бициклический циклоалкил. Примеры



«Циклоалкил с мостиковой связью» относится к цельноуглеродной полициклической 5-20-

членной группе, причем любые два кольца имеют общими два не напрямую связанных атома углерода, могут содержать одну или несколько двойных связей, но ни одно из которых не имеет полностью конъюгированной π -электронной системы. Предпочтительно 6-14-членный, более предпочтительно 7-10-членный. В соответствии с числом входящих в состав колец, его можно разделить на бициклический, трициклический, тетрациклический или полициклический циклоалкил с мостиковой связью, предпочтительно бициклический, трициклический или тетрациклический, более предпочтительно бициклический или трициклический. Примеры циклоалкила с мостиковой связью включают в себя без



[0663] Термин «гетероциклоалкил» относится к насыщенной карбоциклической группе, содержащей от 3 до 20 кольцевых атомов, где по меньшей мере один кольцевой атом представляет собой гетероатом, независимо выбранный из бора, кремния, кислорода, серы, селена, азота и фосфора, и остальные кольцевые атомы представляют собой С. Группа может представлять собой углеродную группу или гетероатомную группу (т. е. она может быть С-связанной или N-связанной, если это возможно). Примеры гетероциклических групп включают в себя без ограничения пирролидинил, тетрагидрофуран, тетрагидротиофен, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, пиперидинил, морфолинил, 4-тиоморфолинил, тиоалкил и пиперазинил. Часть конденсированного кольца, часть спирокольца и часть кольца с мостиковой связью также включены в объем настоящего изобретения. Например, группа, производная от тетрагидропиррола, может представлять собой тетрагидропиррол-1-ил (N-связанный) или тетрагидропиррол-3-ил (С-связанный). Например, 3-7-членное моноциклическое кольцо (1-6 атомов углерода и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O, P, B, Si, S и Se, где N, B, P или Se необязательно замещены одним или несколькими атомами кислорода с получением группы подобно NO, ВОН, РО, РО₂, SeO; N может быть необязательно кватернизован; атомы S могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами кислорода или азота с получением группы подобно SO, SO₂, S(=O)(=NR^a), S(=NR^b) или S(=NR^c)₂, где R^a, R^b и R^c независимо представляют собой циано, C₁-C₇ алкил, C₃-C₁₄ циклоалкил, «C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома и один или несколько гетероатомов бора, кремния, кислорода, серы, селена, азота и фосфора», «C₁-C₇ гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома и один или несколько гетероатомов бора, кремния, кислорода, серы, селена, азота и фосфора», C₆-C₁₀ арил или C₁-C₇ алкокси; при этом группа -CH₂- может быть необязательно заменена -C(=O)-, -C(=S)- или -C(=NR^d)-, R^d независимо представляет собой циано, C₁-C₇ алкил, C₃-C₁₄ циклоалкил,

«C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома и один или несколько гетероатомов бора, кремния, кислорода, серы, селена, азота и фосфора», «C₁-C₇ гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома и один или несколько гетероатомов бора, кремния, кислорода, серы, селена, азота и фосфора», C₆-C₁₀ арил или C₁-C₇ алкокси; если кольцо представляет собой 3-членное кольцо, то только один гетероатом присутствует в кольце), или бициклическое кольцо, состоящее из 7-10 атомов (от 4 до 9 атомов углерода и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O, P, B, Si, S, где N, S, B или P необязательно замещены одним или несколькими атомами кислорода с получением группы подобно NO, ВОН, SO, SO₂, PO, PO₂, SeO, при этом группа -CH₂- может быть необязательно заменена -C(=O)-). В зависимости от структуры, гетероцикл может представлять собой одновалентную группу или двухвалентную группу, т. е. субгетероцикл.

[0664] Термин «арил» относится к любому стабильному моноциклическому или бициклическому углеродному кольцу с количеством атомов в каждом кольце числом до 10, где по меньшей мере одно из которых представляет собой ароматическое кольцо. Примеры представленных выше арильных структур включают в себя фенил, нафтил, тетрагидронафтил, 2, 3-дигидроинденил, бифенил, фенантренил, антрил или аценафтил. Следует понимать, что в том случае, когда арильный заместитель представляет собой бициклический заместитель, и одно из колец представляет собой неароматическое кольцо, соединение осуществлено по ароматическому кольцу.

[0665] Термин «гетероарил» относится к стабильному моноциклическому или бициклическому кольцу с количеством атомов в каждом кольце числом до 7, где по меньшей мере одно кольцо представляет собой ароматическое кольцо и содержит 1-4 гетероатомов, выбранных из бора, кремния, кислорода, серы, селена, азота и фосфора. Гетероарил в рамках данного определения включает в себя без ограничения: акридинил, карбазолил, циннолинил, хиноксалинил, пиразолил, индолил, бензотриазолил, фуранил, тиенил, бензотиенил, бензофуранил, хинолил, изохинолил, оксазолил, изоксазолил, индолил, пиразинил, пиридазинил, пиридил, пиримидинил, пиримидил, пирролил, тетрагидрохинолил. Также следует понимать, что «гетероарил» включает в себя любое N-оксидное производное азот-содержащего гетероарила. В том случае, когда гетероарильный заместитель представляет собой бициклический заместитель, и одно кольцо представляет собой неароматическое кольцо или не содержит гетероатомов, следует понимать, что соединения осуществлены по ароматическому кольцу, соответственно. Конденсированная с гетероароматическим кольцом ароматическая кольцевая система и бициклическая гетероароматическая кольцевая система могут быть конденсированы с формированием других колец. Где N, S, B, P или Se необязательно замещены одним или несколькими

атомами кислорода с получением группы подобно NO, SO, SO₂, BOH, PO, PO₂, SeO, и атом N может быть кватернизован. Гетероарил может быть присоединен к основной структуре по любому гетероатому или атому углерода с формированием стабильных соединений. В зависимости от структуры, гетероарил может представлять собой одновалентные группы или двухвалентные группы, т. е. гетероарилен.

[0666] Термин «алкокси» относится к алкилу, связанному посредством кислородного мостика; значение алкила определено выше.

[0667] Термин «алкилтиол» относится к алкилу, связанному посредством серного мостика; значение алкила определено выше.

[0668] Термин «неопределенная *цис-транс* конформация» относится к *цис* или *транс*.

[0669] Термин «компонент» относится к каждому компоненту комбинации согласно настоящему изобретению т. е., к соединению, представленному формулой I (или к соединению, представленному формулой II), его фармацевтически приемлемой соли, его сольвату, сольвату его фармацевтически приемлемой соли, его метаболиту или его пролекарству или к противораковому лекарству.

[0670] Термин «фармацевтические вспомогательные вещества» относится к вспомогательным веществам и добавкам, используемым при производстве лекарств и составлении рецептов, и относится ко всем веществам, содержащимся в фармацевтических препаратах, за исключением активных ингредиентов (см. the Pharmacopoeia of the People's Republic of China (2015 Edition) Part IV или Handbook of Pharmaceutical Excipients (Raymond C Rowe, 2009 Sixth Edition)).

[0671] Термин «лечение» относится к терапевтическому лечению. В том случае, когда речь идет о конкретном состоянии, лечение означает (1) частичное снятие одного или нескольких биологических проявлений заболевания или состояния, (2) воспрепятствование (а) одной или нескольким точкам биологического каскада, являющегося причиной или способствующего состоянию, или (b) одному или нескольким биологическим проявлениям состояния, (3) облегчение одного или нескольких симптомов, эффектов или побочных эффектов, связанных с состоянием или его лечением, или одного или нескольких симптомов, эффектов или побочных эффектов, или (4) замедление развития состояния или одного или нескольких биологических проявлений состояния.

[0672] Термин «предупреждение» относится к снижению риска возникновения или развития заболеваний или нарушений.

[0673] Термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству соединения, которое при введении пациенту является достаточным для эффективного

лечения заболеваний или нарушений, описанных в настоящем документе. «Терапевтически эффективное количество» будет варьировать в зависимости от соединения, состояния и его тяжести, и от возраста подлежащего лечению пациента, но при необходимости оно может быть скорректировано специалистом в данной области техники.

[0674] Термин «пациент» относится к любому животному, предпочтительно к млекопитающему, предпочтительно к человеку, которому соединение или композиция должны быть введены или были введены в соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения. Термин «млекопитающее» включает в себя любое млекопитающее. Примеры млекопитающих включают в себя без ограничения крупный рогатый скот, лошадей, овец, свиней, кошек, собак, мышей, крыс, кроликов, морских свинок, обезьян, людей и т. д., причем наиболее предпочтительными являются люди.

[0675] Термин «активный ингредиент» относится к активному ингредиенту в фармацевтической композиции или комбинированному набору лекарств согласно настоящему изобретению, т. е., к соединению, представленному формулой I (или к соединению, представленному формулой II), его фармацевтически приемлемой соли, его сольвату, сольвату его фармацевтически приемлемой соли, его метаболиту или его пролекарству, к противораковому лекарству или к их комбинации.

[0676] Основываясь на непротиворечии здравому смыслу в данной области, представленные выше предпочтительные условия могут быть произвольным образом объединены с получением предпочтительных вариантов осуществления настоящего изобретения.

[0677] Реагенты и исходное сырье, использованные в настоящем изобретении, являются коммерчески доступными.

[0678] Положительный прогрессивный эффект настоящего изобретения состоит в том, что соединения согласно настоящему изобретению характеризуются лучшей ингибирующей активной в отношении киназы WEE1 и имеют лучшую биодоступность.

Подробное описание варианта осуществления

[0679] Настоящее изобретение будет дополнительно проиллюстрировано ниже посредством вариантов осуществления, но оно не ограничивается объемом вариантов осуществления. Экспериментальные методы, не указанные к конкретным условиям в последующих вариантах осуществления, выбраны в соответствии с общепринятыми способами и условиями, или в соответствии с техническими требованиями.

[0680] Структуры всех соединений согласно настоящему изобретению могут быть идентифицированы методами ядерного магнитного резонанса (^1H -ЯМР) и/или масс-спектрометрии (MS).

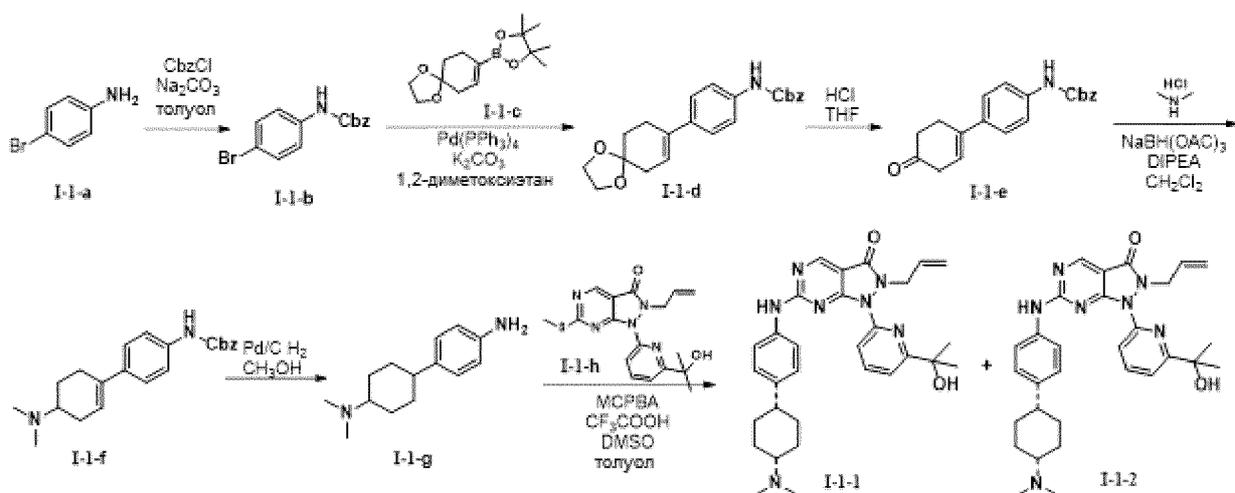
[0681] Химический сдвиг ^1H -ЯМР (δ) регистрировали в м. д. (10^{-6}). ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker AVANCE-400.

[0682] LC-MS регистрировали на масс-спектрометре Agilent 1200HPLC/6120.

[0683] HPLC регистрировали на высокоэффективном жидкостном хроматографе Agilent 1260. Конкретные условия проведения HPLC: подвижная фаза А: вода (0,1% муравьиной кислоты), подвижная фаза В: ацетонитрил; время на колонке: 15 мин; тип колонки: Waters' Xselect, 5 мкм, $4,6 \times 250$ мм.

[0684] Пластины с силикагелем для тонкослойной хроматографии представляли собой Liangchen silicon source HSGF254 или Qingdao GF254. В качестве носителя для колоночной хроматографии, как правило, использовали силикагель Yantai Huanghai 200-300 меш.

[0685] Вариант осуществления 1



[0686] Стадия 1:

[0687] 4-Броманилин (**I-1-a**) (58,1 ммоль) растворяли в толуоле (250 мл); карбонат калия (87,2 ммоль) и бензилхлороформат (87,2 ммоль) добавляли к реакционной смеси, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат упаривали досуха с получением неочищенного продукта, и неочищенный продукт промывали этилацетатом с получением целевого соединения, бензил-(4-бромфенил)карбамата (**I-1-b**) (15,2 г, 85,4%) в виде серого твердого вещества. LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 307,0$.

[0688] Стадия 2:

[0689] Бензил-(4-бромфенил)карбамат (16,0 ммоль) (**I-1-b**) растворяли в 1,2-диметоксиэтаноле (50 мл); к реакционной смеси добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(1,4-

диоксаспиро[4.5]дец-7-ен-8-ил)-1,3,2-диоксаборолан (представленный формулой **I-1-c**) (16,0 ммоль), карбонат натрия (42,0 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (1,6 ммоль), реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат упаривали досуха с получением неочищенного продукта, и очищали неочищенный продукт методом колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол = 100/0-95/5) с получением целевого соединения, бензил-(4-(1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ен-8-ил)фенил)карбамата (**I-1-d**) (5,6 г, 94%), в виде белого твердого вещества. LC-MS: m/z: (M+H)⁺ = 366,2.

[0690] Стадия 3:

[0691] Бензил-(4-(1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ен-8-ил)фенил)карбамат (**I-1-d**) (15 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (15 мл). Хлористоводородную кислоту (30,0 мл, 4н) добавляли к реакционной смеси, и перемешивали реакционную смесь при 50°C в течение 16 часов. Значение pH реакционной смеси корректировали до pH 9 добавлением карбоната калия, затем смесь экстрагировали дихлорметаном, органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали досуха с получением неочищенного целевого соединения бензил-(4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро-[1,1'-бифенил]-4-ил)карбамата (**I-1-e**) (4,0 г, 81%), в виде желтого твердого соединения. LC-MS: m/z: (M+H)⁺ = 322,1.

[0692] Стадия 4:

[0693] Бензил-(4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро-[1,1'-бифенил]-4-ил)карбамат (**I-1-e**) (12,0 ммоль) растворяли в дихлорметане (25 мл), к реакционной смеси добавляли диметиламина гидрохлорид (25,0 ммоль) и диизопропилэтиламин (25,0 ммоль), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, к реакционной смеси добавляли триацетоксиборгидрид натрия (37,0 ммоль), а затем перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Значение pH смеси корректировали до pH 9 добавлением насыщенного водного раствора карбоната калия, и экстрагировали смесь дихлорметаном; затем, органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали досуха с получением неочищенного продукта, и очищали неочищенный продукт методом колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол = 100/0-95/5) с получением целевого соединения, бензил-(4'-(диметиламино)-2',3',4',5'-тетрагидро-[1,1'-бифенил]-4-ил)карбамата (**I-1-f**) (3,5 г, 80%), в виде желтого твердого соединения. LC-MS: m/z: (M+H)⁺ = 351,2.

[0694] Стадия 5:

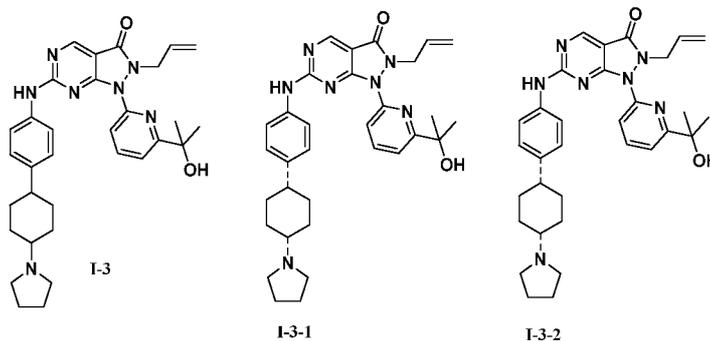
[0695] Бензил-(4'-(диметиламино)-2',3',4',5'-тетрагидро-[1,1'-бифенил]-4-ил)карбамат (**I-1-f**) (10,0 ммоль) растворяли в метаноле (20 мл), добавляли к смеси палладированный уголь (0,35 г), и перемешивали реакционную смесь в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат упаривали досуха с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт промывали этилацетатом и фильтровали, и осадок на фильтре представлял собой целевое соединение, 4-(4-(диметиламино)циклогексил)анилин (**I-1-g**) (1,20 г, 55%), в виде белого твердого вещества. LC-MS: m/z: (M+H)⁺ = 219,2.

[0696] Стадия 6:

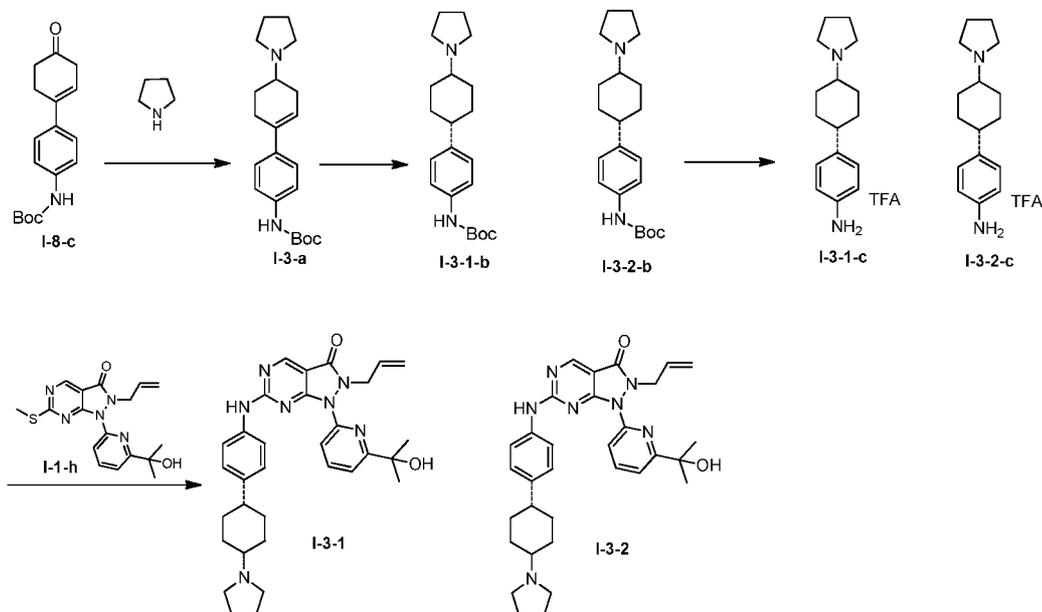
[0697] 2-(1,1-Дифтораллил)-1-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)-6-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-3-он (представленный формулой **I-1-h**) (150 мг, 0,42 ммоль) растворяли в толуоле (20 мл), добавляли к смеси 3-хлорфеноксимуравьиную кислоту (105 мг, 0,47 ммоль), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа, затем реакционную смесь упаривали досуха, полученный промежуточный сульфоксид растворяли в диметилсульфоксиде (10 мл); добавляли к смеси 4-(4-метилпиперазин-1-ил)анилин (120 мг, 0,55 ммоль) и трифторуксусную кислоту (0,2 мл), реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 24 часов. Значение pH реакционной смеси корректировали до pH 9 добавлением насыщенного раствора карбоната натрия, добавляли к смеси воду (50 мл) и дихлорметан (50 мл), фазы разделяли, органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, упаривали досуха, подготавливали и очищали в жидкой фазе с получением соединения **I-1-1** и соединения **I-1-2**. Соединение **I-1-1**: время удерживания (RT) согласно HPLC = 10,55 мин (условия проведения HPLC: градиентное элюирование, 5% подвижная фаза В → 50% подвижная фаза В), выход соединения составил 56% (110 мг) в виде белого твердого вещества: ¹H-ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,85 (с, 1H), 8,46 (с, 2H), 7,99 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,79 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,65 (дд, J = 16,6, 8,1 Гц, 3H), 7,22 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 5,73 (ддт, J = 16,3, 10,2, 6,1 Гц, 1H), 5,05 (дд, J = 10,3, 1,1 Гц, 1H), 4,93 (дд, J = 17,1, 1,3 Гц, 1H), 4,82 (д, J = 6,1 Гц, 2H), 2,90 (с, 6H), 2,60 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 2,21 (с, 2H), 2,10 (д, J = 10,6 Гц, 2H), 1,70 (д, J = 11,4 Гц, 4H), 1,59 (с, 6H). LC-MS: m/z: (M+H)⁺ = 528,3. Соединение **I-1-2**: время удерживания (RT) согласно HPLC = 10,78 мин (условия проведения HPLC: градиентное элюирование, 5% подвижная фаза В → 50% подвижная фаза В), выход соединения составил 72% (160 мг) в виде белого твердого вещества: ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,86 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,95 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,75 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,43 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 5,72 (ддт, J = 16,5, 10,3, 6,2 Гц, 1H), 5,06 (д, J = 10,2 Гц,

1H), 4,95 (дд, J = 17,1, 1,0 Гц, 1H), 4,75 (д, J = 6,1 Гц, 2H), 3,05 (м, 1H), 2,93 (м, 1H), 2,68 (с, 6H), 2,32 (м, 2H), 1,84 (м, 6H), 1,60 (с, 6H). LC-MS: m/z: (M+H)⁺ = 528,3.

[0698] **Вариант осуществления 3:**



[0699] Соединение (**I-3-1**) и соединение (**I-3-2**) могут быть синтезированы тем же способом, что и описанный в варианте осуществления 1, с использованием циклопентана в виде исходного сырья. Подробности представлены следующим образом:



[0700] Стадия 1:

[0701] Ацетат боргидрида натрия (0,85 г, 4 ммоль) добавляли к смеси *tert*-бутил-(4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро-[1,1'-бифенил]-4-ил)карбамата (0,46 г, 1,6 ммоль) (**I-8-с**) и тетрагидропиррола (0,28 г, 3,9 ммоль) в 20 мл дихлорметана, и перемешивали смесь в течение ночи при комнатной температуре; реакционную смесь последовательно промывали насыщенным водным раствором карбоната натрия (20 мл), водой (2×10 мл) и насыщенным соевым раствором; органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, и остаток смешивали с силикагелем и пропускали через колонку {7 М аммиак в метаноле:(дихлорметан:этилацетат = 12:2) = 0-15%} с получением соединения **I-3-а**, 200 мг белого твердого вещества. Выход составил 40%. LC-MS: m/z: (M+H)⁺ = 343.

[0702] Стадия 2:

[0703] *трет*-Бутил-(4'-(пирролидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро-[1,1'-бифенил]-4-ил)карбамат (300 мг, 0,87 ммоль) (**I-3-a**) и 10% палладированный углерод (100 мг) добавляли к 30 мл метанола, реакционную колбу трижды продували подаваемым из баллона водородом, и перемешивали реакционную смесь в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали и упаривали досуха с получением неочищенного продукта, который разделяли методом тонкослойной хроматографии на пластине с силикагелем {7 М аммиак в метаноле:(дихлорметан:этилацетат = 9:3) = 1:12} с получением соединения **I-3-2-b**, 70 мг белого твердого вещества ($R_f = 0,7$), и соединения **I-3-1-b**, 90 мг белого твердого вещества ($R_f = 0,5$). Общий выход составил 52%. LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 345$.

[0704] Стадия 3:

[0705] *трет*-Бутил-(4-(4-(пирролидин-1-ил)циклогексил)фенил)карбамат (**I-3-2-b**) ($R_f = 0,7$) (70 мг, 0,2 ммоль) добавляли к 2 мл дихлорметана, затем к смеси добавляли 2 мл трифторуксусной кислоты, и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. После концентрирования реакционной смеси, получали коричневое масло (**I-3-2-c**), которое использовали непосредственно на следующей стадии. LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 245$.

[0706] *трет*-Бутил-(4-(4-(пирролидин-1-ил)циклогексил)фенил)карбамат (**I-3-1-b**) ($R_f = 0,5$) (70 мг, 0,2 ммоль) добавляли к 2 мл дихлорметана, затем к смеси добавляли 2 мл трифторуксусной кислоты, и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. После концентрирования реакционной смеси, получали коричневое масло (**I-3-1-c**), которое использовали непосредственно на следующей стадии. LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 245$.

[0707] Стадия 4:

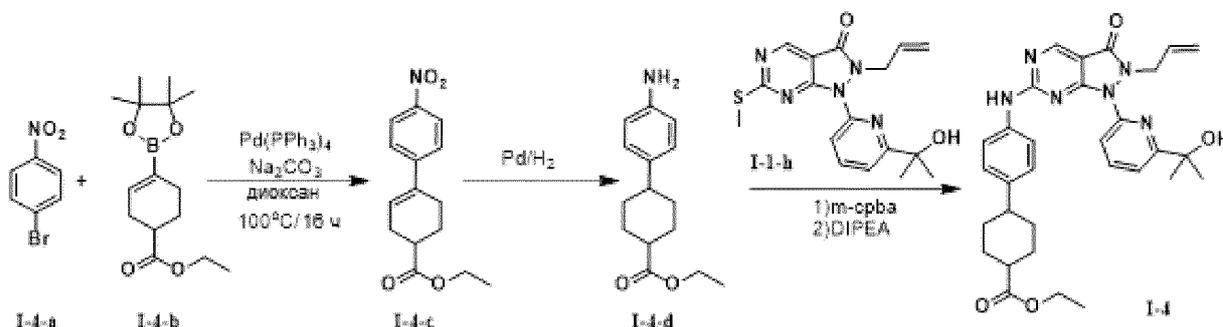
[0708] *мета*-Хлорпероксибензойную кислоту (66 мг, 0,326 ммоль) добавляли к раствору 2-аллил-1-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3*H*-пирозоло[3,4-*d*]пиримидин-3-она (**I-1-h**) (90 мг, 0,25 ммоль) в 10 мл толуола, и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Полученную выше реакционную смесь концентрировали, затем добавляли к смеси трифторацетат 4-(4-(азетидин-1-ил)циклогексил)анилина (**I-3-1-c**) (0,26 ммоль), 0,15 мл трифторуксусной кислоты и 3 мл диметилсульфоксида, и перемешивали смесь при 60°C в течение ночи. К полученной выше реакционной смеси добавляли 2 мл насыщенного водного раствора карбоната натрия и 10 мл воды, и трижды экстрагировали смесь дихлорметаном (3×10 мл); затем органическую фазу объединяли, промывали 5 мл воды и 5 мл насыщенного раствора хлорида натрия, соответственно, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта; неочищенный продукт разделяли методом тонкослойной хроматографии на пластине {7 М аммиак в

метаноле:(дихлорметан:этилацетат = 5:1) = 1:12} с получением соединения **I-3-1**, 40 мг белого твердого вещества ($R_f = 0,4$), выход составил 28%. Соединение **1-3-1**: время удерживания (RT) согласно HPLC = 11,01 мин (условия проведения HPLC: подвижная фаза А = вода (с 0,1% HCOOH), подвижная фаза В = ацетонитрил; градиентное элюирование: 5% подвижная фаза В \rightarrow 50% подвижная фаза В), $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 8,87 (с, 1H), 7,90 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,78 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,39 (дд, $J = 7,6, 0,5$ Гц, 1H), 7,20 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 5,72 (ддт, $J = 16,4, 10,2, 6,2$ Гц, 1H), 5,06 (дд, $J = 10,2, 1,0$ Гц, 1H), 4,95 (дд, $J = 17,1, 1,2$ Гц, 1H), 4,76 (д, $J = 6,2$ Гц, 2H), 4,04 (с, 1H), 2,66 (м, 4H), 2,58 - 2,47 (м, 1H), 2,16 (м, 4H), 1,96 (м, 2H), 1,87 - 1,78 (м, 4H), 1,60 (с, 6H), 1,58 - 1,39 (м, 4H). LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 554$.

[0709] *m*-Хлорпероксибензойную кислоту (60 мг, 0,296 ммоль) добавляли к раствору 2-аллил-1-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3*H*-пирозоло[3,4-*d*]пиримидин-3-она (**I-1-h**) (80 мг, 0,22 ммоль) в 10 мл толуола, и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Полученную выше реакционную смесь концентрировали, а затем добавляли к смеси трифторацетат 4-(4-(азетидин-1-ил)циклогексил)анилина (**I-3-2-с**) (0,2 ммоль), 0,15 мл трифторуксусной кислоты и 3 мл диметилсульфоксида, и перемешивали смесь при 60°C в течение ночи. К полученной выше реакционной смеси добавляли 2 мл насыщенного водного раствора карбоната натрия и 10 мл воды, и трижды экстрагировали смесь дихлорметаном (3*10 мл); затем органическую фазу объединяли, промывали 5 мл воды и 5 мл насыщенного раствора хлорида натрия, соответственно, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта; неочищенный продукт разделяли методом тонкослойной хроматографии на пластине {7 М аммиак в метаноле:(дихлорметан:этилацетат = 5:1) = 1:12} с получением соединения **I-3-2**, 50 мг белого твердого вещества ($R_f = 0,6$), выход составил 40%. Соединение **1-3-2**: время удерживания (RT) согласно HPLC = 11,20 мин (условия проведения HPLC: подвижная фаза А = вода (с 0,1% HCOOH), подвижная фаза В = ацетонитрил; градиентное элюирование: 5% подвижная фаза В \rightarrow 50% подвижная фаза В), $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 8,87 (с, 1H), 7,92 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,80 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,52 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,38 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,29 (т, $J = 4,2$ Гц, 2H), 5,79 - 5,66 (м, 1H), 5,06 (дд, $J = 10,2, 1,0$ Гц, 1H), 4,96 (дд, $J = 17,1, 1,2$ Гц,

1H), 4,77 (д, J = 6,2 Гц, 2H), 4,02 (с, 1H), 2,70 - 2,50 (м, 5H), 2,26 (с, 1H), 1,98 (м, 4H), 1,82 (с, 4H), 1,69 - 1,56 (м, 10H). LC-MS: m/z: (M+H)⁺ = 554.

[0710] **Вариант осуществления 4:**



[0711] Стадия 1:

[0712] 1-Бром-4-нитробензол (**I-4-a**) (692 мг, 3,43 ммоль), этил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилат (**I-4-b**) (800 мг, 2,85 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладий (330 мг, 0,286 ммоль), трифенилфосфин (75 мг, 0,286 ммоль) и карбонат калия (789 мг, 5,71 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (20 мл), смесь нагревали до 90°C под защитным слоем аргона и перемешивали приблизительно в течение 16 часов. Затем, реакцию концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 100% - 90%) с получением 450 мг соединения, представленного формулой **I-4-c**, в виде белого твердого вещества. Выход: 47%. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,23 - 8,16 (м, 2H), 7,57 - 7,49 (м, 2H), 6,33 (дд, J = 5,1, 2,8 Гц, 1H), 4,26 - 4,15 (м, 2H), 2,72 - 2,61 (м, 1H), 2,59 - 2,51 (м, 4H), 2,24 (ддд, J = 9,3, 8,0, 3,9 Гц, 1H), 1,90 (дддд, J = 13,1, 11,0, 8,8, 6,7 Гц, 1H), 1,31 (дд, J = 9,2, 5,1 Гц, 3H).

[0713] Стадия 2:

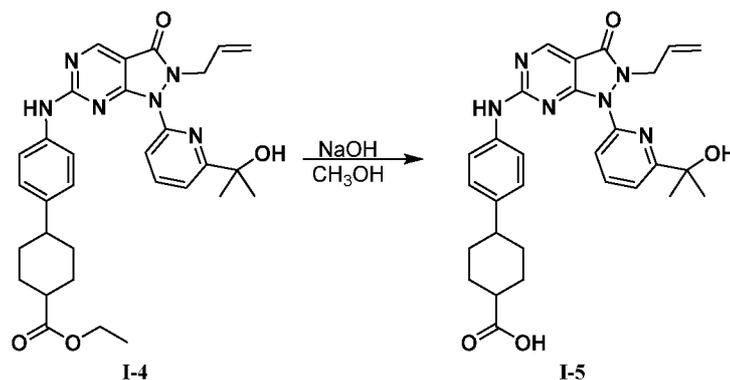
[0714] Этил-4-(4-нитрофенил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилат (**I-4-c**) (450 мг, 1,63 ммоль) растворяли в метаноле (10 мл), добавляли к смеси палладий/угольный катализатор (45 мг, 10%), перемешивали смесь при комнатной температуре приблизительно в течение 2 суток в атмосфере водорода, фильтровали, фильтрат концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 100% - 90%) с получением 280 мг соединения, представленного формулой **I-4-d**, в виде белого твердого вещества. Выход: 69%. LC-MS: m/z: (M+H)⁺ = 248,4.

[0715] Стадия 3:

[0716] 2-Аллил-1-[6-(1-гидрокси-1-метилэтил)-2-пиридил]-6-метилтиопиразоло[3,4-d]пиримидин-3-он (**I-1-h**) (428 мг, 1,20 ммоль) растворяли в толуоле (20 мл), добавляли к смеси *мета*-хлорпероксибензойную кислоту (259 мг, 1,5 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре приблизительно в течение 1 часа, затем

добавляли к смеси этил-4-(4-аминофенил)циклогексанкарбоксилат (247 мг, 1,0 ммоль) и DIPEA (258 мг, 2,0 ммоль), смесь нагревали до 90°C и перемешивали приблизительно в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, дихлорметан/метанол = 100% - 90%), препаративной высокоэффективной жидкостной и тонкослойной хроматографии (DCM/CH₃OH/NH₃:CH₃OH = 10/1/0,15) с получением 440 мг соединения, представленного формулой **I-4**, в виде белого твердого вещества, выход: 79%. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,87 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,91 (тд, J = 7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,54 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 7,39 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,21 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 5,72 (ддт, J = 16,4, 10,2, 6,2 Гц, 1H), 5,07 (дд, J = 10,2, 1,1 Гц, 1H), 4,96 (дд, J = 17,1, 1,2 Гц, 1H), 4,77 (д, J = 6,2 Гц, 2H), 4,25 - 4,10 (м, 2H), 3,95 (с, 1H), 2,73 (с, 1H), 2,56 (дт, J = 15,5, 10,8 Гц, 1H), 2,28 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 2,14 (д, J = 10,6 Гц, 1H), 2,05 - 1,97 (м, 1H), 1,78 (дд, J = 19,0, 8,5 Гц, 1H), 1,67 (дт, J = 10,1, 6,1 Гц, 3H), 1,61 (с, 6H), 1,59 - 1,44 (м, 1H), 1,34 - 1,26 (м, 3H). LC-MS: m/z: (M+H)⁺ = 557,4.

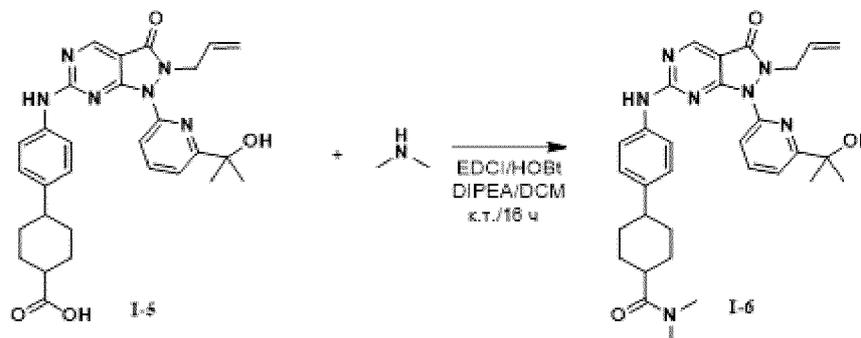
[0717] **Вариант осуществления 5:**



[0718] 4-[4-[[2-Аллил-1-[6-(1-гидрокси-1-метил-этил)-2-пиридил]-3-оксо-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-этил[амино]фенил]циклогексанкарбоксилат (**I-4**) (420 мг, 0,75 ммоль) растворяли в метаноле (20 мл), добавляли 2н водный раствор гидроксида натрия (10 мл), смесь перемешивали при комнатной температуре приблизительно в течение 3 суток, концентрировали для удаления метанола, экстрагировали дихлорметаном, затем органический слой отбрасывали, значение pH корректировали до pH 4 добавлением 1н водного раствора хлористоводородной кислоты к водному слою, затем водный слой экстрагировали дихлорметаном; органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали, очищали методом колоночной хроматографии (силикагель, дихлорметан/метанол = 100% - 95%) с получением 256 мг соединения, представленного формулой **I-5**, в виде белого твердого вещества, выход: 64%. ¹H-ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,84 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,00 (тд, J = 7,9, 4,0 Гц, 1H), 7,83 - 7,76 (м, 1H), 7,67 (дд, J = 7,7, 0,7 Гц, 1H), 7,60 (дд, J = 8,4, 5,7 Гц, 2H), 7,19 (дд, J = 13,2, 8,6 Гц, 2H), 5,73 (ддд, J = 17,0, 6,1, 4,1 Гц, 1H), 5,08 - 5,03 (м, 1H), 4,95 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 4,86 - 4,79 (м, 2H), 2,72 (с, 1H), 2,58

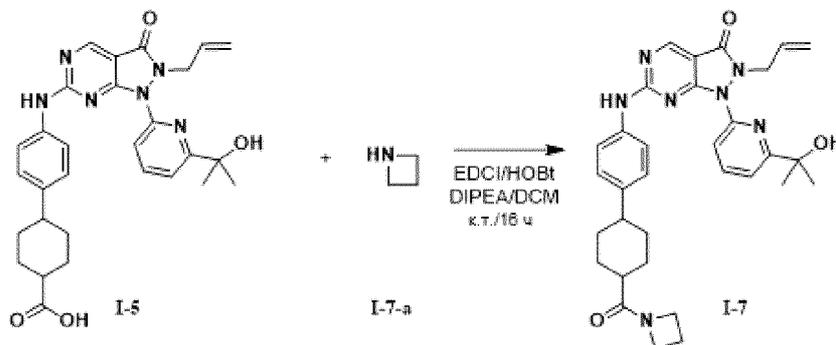
(с, 1H), 2,27 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 2,13 (д, J = 10,0 Гц, 1H), 1,96 (д, J = 10,2 Гц, 1H), 1,80 - 1,66 (м, 4H), 1,64 - 1,52 (м, 7H). LC-MS: m/z: (M+H)⁺ = 529,3.

[0719] **Вариант осуществления 6**



[0720] В 5 мл дихлорметана растворяли 40 мг (0,076 ммоль) 4-(4-((2-аллил-1-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)фенил)циклогексан-1-карбоновой кислоты (**I-5**), и добавляли к смеси 9 мг (0,11 ммоль) диметиламина гидрохлорида, 17 мг (0,11 ммоль) EDCI, 15 мг (0,11 ммоль) HOBt и 19 мг (0,15 ммоль) DIPEA, перемешивали смесь при комнатной температуре приблизительно в течение 16 часов, а затем очищали методом тонкослойной хроматографии (DCM/CH₃OH = 100/10) с получением 15 мг светло-желтого твердого вещества (**I-6**), выход составил 35%. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,86 (д, J = 4,2 Гц, 1H), 7,97 - 7,88 (м, 1H), 7,79 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,53 (дд, J = 12,3, 8,5 Гц, 2H), 7,39 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,28 - 7,15 (м, 2H), 5,80 - 5,65 (м, 1H), 5,06 (д, J = 10,0 Гц, 1H), 4,95 (д, J = 17,1 Гц, 1H), 4,77 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 3,10 (д, J = 12,1 Гц, 3H), 2,98 (с, 3H), 2,67 - 2,57 (м, 1H), 2,14 (дд, J = 20,9, 10,3 Гц, 1H), 2,06 - 1,97 (м, 2H), 1,92 (д, J = 14,0 Гц, 1H), 1,78 - 1,66 (м, 4H), 1,61 (с, 6H), 1,49 (дд, J = 22,8, 12,2 Гц, 1H). LC-MS: m/z: (M+H)⁺ = 556,3.

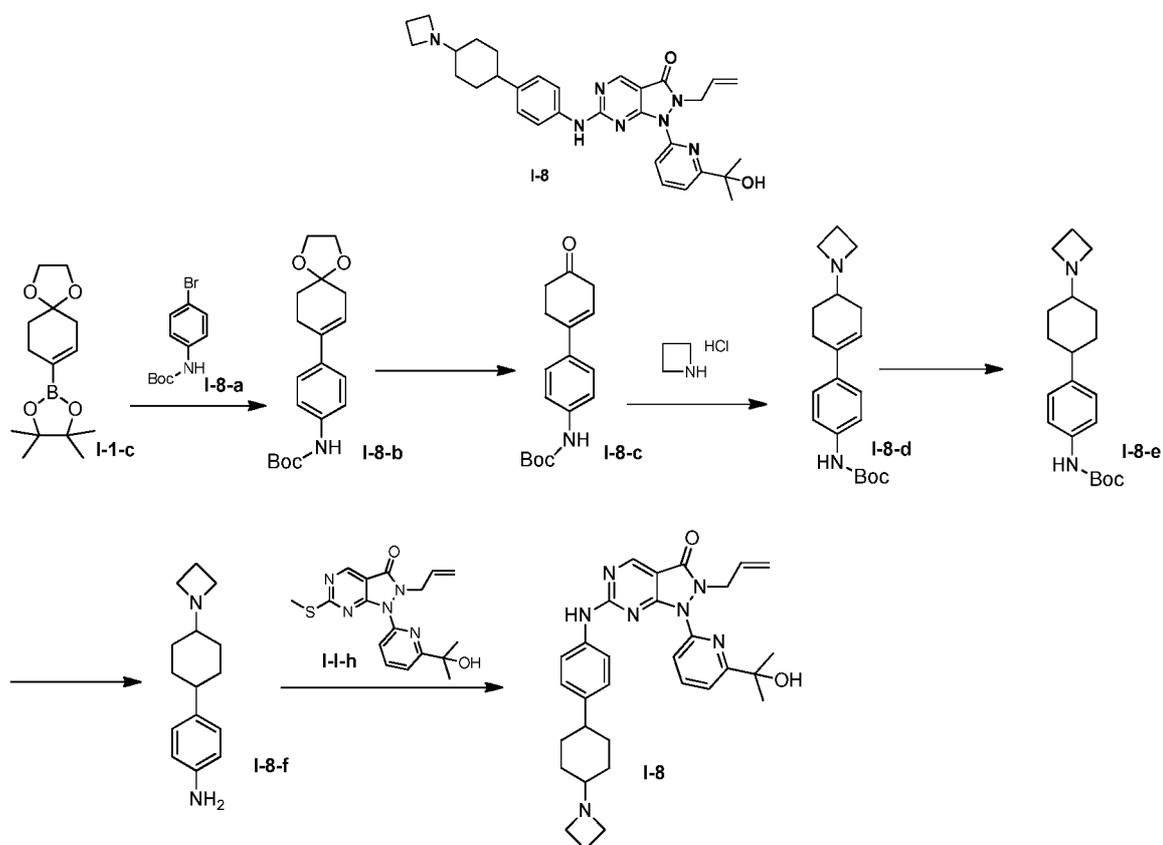
[0721] **Вариант осуществления 7**



[0722] В 5 мл дихлорметана растворяли 40 мг (0,076 ммоль) 4-(4-((2-аллил-1-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)фенил)циклогексан-1-карбоновой кислоты (**I-5**), добавляли к смеси 9 мг (0,11 ммоль) азетидина гидрохлорида (**I-7-а**), 17 мг (0,11 ммоль) EDCI, 15 мг (0,11 ммоль) HOBt и 19 мг (0,15 ммоль) DIPEA, и перемешивали смесь при комнатной температуре

приблизительно в течение 16 часов, а затем очищали методом тонкослойной хроматографии (DCM/CH₃OH = 100/10) с получением 15 мг светло-желтого твердого вещества (**I-7**), выход составил 35%. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,85 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 7,91 (дт, J = 10,7, 7,9 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,53 (дд, J = 12,0, 8,5 Гц, 2H), 7,39 (дд, J = 7,6, 2,4 Гц, 1H), 7,22 (дд, J = 19,5, 8,5 Гц, 2H), 5,71 (ддт, J = 16,4, 10,2, 6,2 Гц, 1H), 5,06 (д, J = 10,2 Гц, 1H), 4,95 (д, J = 17,1 Гц, 1H), 4,77 (д, J = 6,1 Гц, 2H), 4,21 (дд, J = 16,4, 8,6 Гц, 2H), 4,10 - 4,02 (м, 2H), 2,63 - 2,52 (м, 2H), 2,35 - 2,20 (м, 2H), 2,15 - 2,07 (м, 1H), 2,00 (дд, J = 13,4, 3,0 Гц, 2H), 1,92 - 1,83 (м, 1H), 1,79 - 1,63 (м, 4H), 1,60 (с, 6H), 1,48 (ддд, J = 24,7, 12,5, 2,5 Гц, 1H). LC-MS: m/z: (M+H)⁺ = 568,4.

[0723] **Вариант осуществления 8**



[0724] Стадия 1:

[0725] 4,4,5,5-Тетраметил-2-(1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ен-8-ил)-1,3,2-диоксаборолан (**I-1-c**) (19 г, 71,4 ммоль), *трет*-бутил-(4-бромфенил)карбамат (**I-8-a**) (18,4 г, 67,6 ммоль), 2 М водный раствор карбоната натрия (75 мл) и Pd(dppf)Cl₂ (3,3 г, 4,5 ммоль) добавляли к 250 мл 1,4-диоксана, реакционную колбу трижды продували подаваемым из баллона азотом, и перемешивали смесь при 98°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали, водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×100 мл), объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного

продукта, который очищали на колонке (этилацетат:петролейный эфир = 0-40%) с получением 19 г коричневого твердого вещества (**I-8-b**). Выход составил 84,8%. LC-MS: m/z : $(M-56+H)^+ = 276$.

[0726] Стадия 2:

[0727] К раствору *трет*-бутил-(4-(1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ен-8-ил)фенил)-карбамата (**I-8-b**) (16 г, 48 ммоль) в 100 мл тетрагидрофурана добавляли 1,38 М хлористоводородную кислоту (160 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Затем, смесь экстрагировали этилацетатом (2×150 мл), объединенную органическую фазу промывали трижды насыщенным соевым раствором, органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 13,5 г желто-коричневого твердого вещества (**I-8-c**), которое использовали непосредственно на следующей стадии. Выход составил 97%. LC-MS: m/z : $(M-56+H)^+ = 232$.

[0728] Стадия 3:

[0729] К смеси *трет*-бутил-(4'-оксо-2',3',4',5'-тетрагидро-[1,1'-бифенил]-4-ил)-карбамата (**I-8-c**) (10 г, 34,8 ммоль) и азетидина гидрохлорида (3 г, 32 ммоль) в 100 мл дихлорметана добавляли *N,N'*-диизопропилэтиламин (12 мл, 69 ммоль) и ацетат боргидрида натрия (14 г, 71 ммоль), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи; затем, растворитель выпаривали, добавляли к смеси 100 мл дихлорметана, смесь последовательно промывали насыщенным водным раствором карбоната натрия (20 мл), водой (2×30 мл) и насыщенным соевым раствором; затем, органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, а затем смешивали с силикагелем и пропускали через колонку {7 М аммиак в метаноле:(дихлорметан:этилацетат = 15:1) = 0-15%} с получением 7,3 г белого твердого вещества (**I-8-d**). Выход составил 64%. LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 329$.

[0730] Стадия 4:

[0731] К 150 мл метанола добавляли *трет*-бутил-(4'-(азетидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро-[1,1'-бифенил]-4-ил)карбамат (**I-8-d**) (7,3 г, 22 ммоль) и 10% палладированный уголь (200 мг), реакционную колбу трижды продували подаваемым из баллона водородом, и перемешивали реакционную смесь в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали и упаривали досуха с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт промывали этилацетатом и фильтровали, и осадок на фильтре представлял собой 4,1 г соединения **I-8-e** ($R_f = 0,4$) в виде белого твердого вещества. Общий выход составил 85%. LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 331$.

[0732] Стадия 5:

[0733] К 20 мл дихлорметана добавляли *трет*-бутил-(4-(4-(азетидин-1-ил)-циклогексил)фенил)карбамата (3 г, 9 ммоль) (представленный формулой **I-8-e**), затем

добавляли к смеси 20 мл трифторуксусной кислоты, и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. После концентрирования реакционной смеси, добавляли к смеси 10 мл воды и 20 мл насыщенного раствора карбоната натрия, сформировавшееся твердое вещество фильтровали, промывали водой и сушили с получением 1,8 г соединения **I-8-f** в виде коричневого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии. Выход составил 86%. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 7,08 - 6,96 (м, 2H), 6,70 - 6,60 (м, 2H), 3,57 (с, 2H), 3,22 (т, $J = 7,0$ Гц, 4H), 2,38 (тт, $J = 12,1, 3,2$ Гц, 1H), 2,15 - 1,95 (м, 5H), 1,95 - 1,81 (м, 4H), 1,51 - 1,30 (м, 2H), 1,21 - 1,04 (м, 2H). LC-MS: m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 231$.

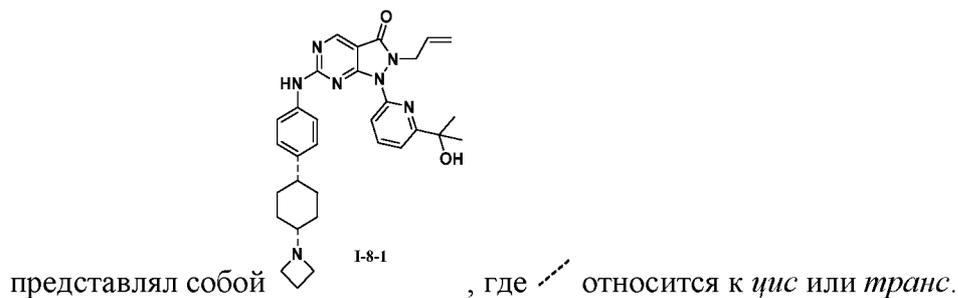
[0734] Стадия 6:

[0735] *m*-Хлорпероксибензойную кислоту (1,33 г, 6,57 ммоль) добавляли к раствору 2-аллил-1-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-3-она (1,86 г, 5,2 ммоль) (представленного формулой **I-1-h**) в 60 мл толуола, и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Полученную выше реакционную смесь концентрировали, а затем добавляли к смеси 4-(4-(азетидин-1-ил)циклогексил)анилин (1,2 г, 5,2 ммоль) (представленный формулой **I-8-f**), 0,8 мл трифторуксусной кислоты и 20 мл диметилсульфоксида, и перемешивали смесь при 60°C в течение ночи. К полученной выше реакционной смеси добавляли 20 мл насыщенного водного раствора карбоната натрия и 50 мл воды, и экстрагировали смесь трижды дихлорметаном (3×150 мл); затем, органическую фазу объединяли, промывали 50 мл воды и 30 мл насыщенного раствора хлорида натрия, соответственно, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта; неочищенный продукт разделяли методом тонкослойной хроматографии на пластине {7 М аммиак в метаноле:(дихлорметан:этилацетат = 5:1) = 1:12} с получением соединения **I-8**, 1,88 г белого твердого вещества, выход составил 67%. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 8,86 (с, 1H), 7,93 - 7,85 (м, 1H), 7,78 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,52 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,39 (дд, $J = 7,6, 0,7$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 5,71 (ддт, $J = 16,4, 10,2, 6,2$ Гц, 1H), 5,05 (дд, $J = 10,2, 1,1$ Гц, 1H), 4,94 (дд, $J = 17,1, 1,3$ Гц, 1H), 4,77 (д, $J = 6,2$ Гц, 2H), 4,11 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 3,24 (т, $J = 7,0$ Гц, 4H), 2,52 - 2,43 (м, 1H), 2,14 - 2,00 (м, 3H), 1,92 (д, $J = 11,2$ Гц, 4H), 1,60 (с, 6H), 1,45 (дт, $J = 14,9, 7,5$ Гц, 2H), 1,23 - 1,08 (м, 2H). LC-MS: m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 540,4$.

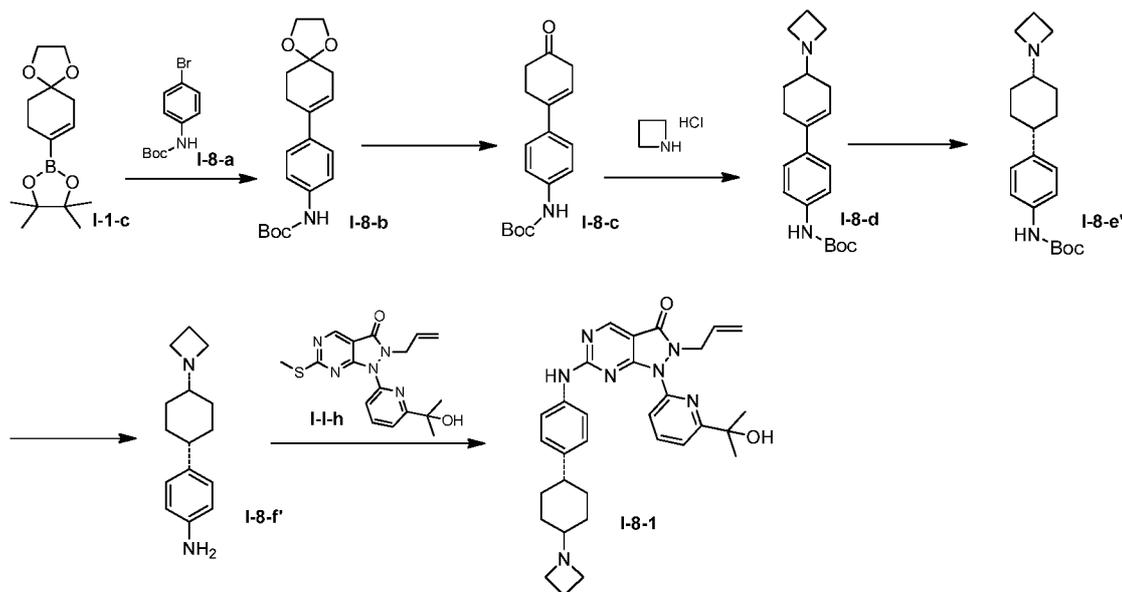
[0736] **Вариант осуществления 8-1**

[0737] Продукт варианта осуществления 8 (соединение **I-8**) обнаруживали методом HPLC (условия: подвижная фаза А = вода (с 0,1% HCOOH), подвижная фаза В = ацетонитрил; градиентное элюирование: 5% подвижная фаза В → 50% подвижная фаза В) с единственным временем удерживания: время удерживания (RT) согласно HPLC = 10,78

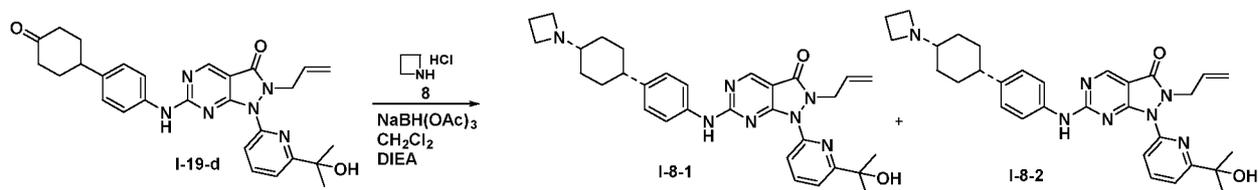
мин. Поэтому, его циклогексильная часть имела *цис* или *транс* конфигурацию, т. е. продукт



[0738] Маршрут проведения реакции был следующим:



[0739] Вариант осуществления 8-2



[0740] 2-Аллил-1-(6-(2-гидроксипропан)пиридин-2-ил)-6-((4-(4-оксочиклогексил)фенил)амино)-1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-3-он (**I-19-d**) (19,0 ммоль) растворяли в дихлорметане (500 мл), к реакционной смеси добавляли азетидина гидрохлорид (21,0 ммоль), *N*-этил-*N*-изопропил-2-амин (38,0 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (57 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при 30°C в течение 16 часов. К реакционной смеси добавляли воду (300 мл) и карбонат калия, значение рН корректировали до рН 9, и экстрагировали смесь дихлорметаном; органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали, фильтрат упаривали досуха с получением неочищенного продукта, и очищали неочищенный продукт методом колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол = 0/100-5/95) с получением целевого соединения **I-8-1** (1,8 г, 24,7%)

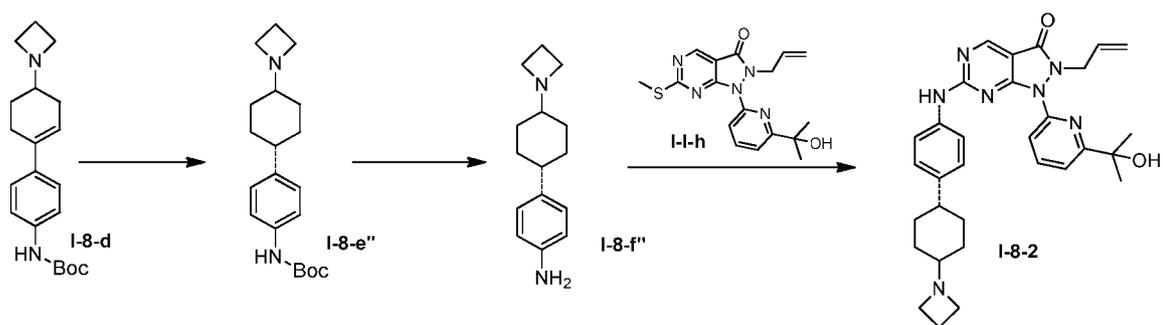
и целевого соединения **I-8-2** (4,7 г, 65,3%), которые оба представляли собой белые твердые вещества.

[0741] Соединение **I-8-1**: HPLC: время удерживания (RT) = 10,78 мин (условия проведения HPLC: подвижная фаза А = вода (с 0,1% HCOOH), подвижная фаза В = ацетонитрил; градиентное элюирование: 5% подвижная фаза В → 50% подвижная фаза В), ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,86 (с, 1H), 7,93 - 7,85 (м, 1H), 7,78 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,52 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,39 (дд, J = 7,6, 0,7 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 5,71 (ддт, J = 16,4, 10,2, 6,2 Гц, 1H), 5,05 (дд, J = 10,2, 1,1 Гц, 1H), 4,94 (дд, J = 17,1, 1,3 Гц, 1H), 4,77 (д, J = 6,2 Гц, 2H), 4,11 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 3,24 (т, J = 7,0 Гц, 4H), 2,52 - 2,43 (м, 1H), 2,14 - 2,00 (м, 3H), 1,92 (д, J = 11,2 Гц, 4H), 1,60 (с, 6H), 1,45 (дт, J = 14,9, 7,5 Гц, 2H), 1,23 - 1,08 (м, 2H). LC-MS: m/z: (M+H)⁺ = 540,4.

[0742] Соединение **I-8-2**: HPLC: время удерживания (RT) = 11,00 мин (условия проведения HPLC: подвижная фаза А = вода (с 0,1% HCOOH), подвижная фаза В = ацетонитрил; градиентное элюирование: 5% подвижная фаза В → 50% подвижная фаза В), ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,87 (с, 1H), 7,92 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,80 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,52 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,39 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,29 - 7,25 (м, 2H), 5,82-5,63 (м, 1H), 5,12-4,91 (м, 2H), 4,78 (д, J = 6,2 Гц, 2H), 4,01 (с, 1H), 3,17 (с, 4H), 2,53 (с, 1H), 2,33 (с, 1H), 2,06 (д, J = 4,4 Гц, 2H), 1,89 (д, J = 11,6 Гц, 2H), 1,75 (д, J = 14,1 Гц, 2H), 1,59 (д, J = 17,2 Гц, 8H), 1,46 (т, J = 13,1 Гц, 2H). LC-MS: 540,0 [M+1]⁺.

[0743] Можно отметить, что существует большое различие между *цис*- и *транс*-конфигурацией протонного спектра, что достаточно для проведения различия между ними.

[0744] Вариант осуществления 8-3



[0745] Стадия 1:

[0746] *трет*-Бутил-(4'-(азетидин-1-ил)-2',3',4',5'-тетрагидро-[1,1'-бифенил]-4-ил)карбамат (**I-8-d**) (7,3 г, 22 ммоль) и 10% палладированный углерод (200 мг) добавляли к 150 мл метанола, реакционную колбу трижды продували подаваемым из баллона водородом, и перемешивали реакционную смесь в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали и упаривали досуха с получением неочищенного продукта, который смешивали с силикагелем и пропускали

через колонку {7 М аммиак в метаноле:(дихлорметан:этилацетат = 12:3) = 0-15%} с получением 2,1 г соединения **I-8-e''** ($R_f = 0,6$) в виде белого твердого вещества и 4,1 г соединения **I-8-e'** в виде белого твердого вещества ($R_f = 0,4$). Общий выход составил 85%. LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 331$.

[0747] Стадия 2:

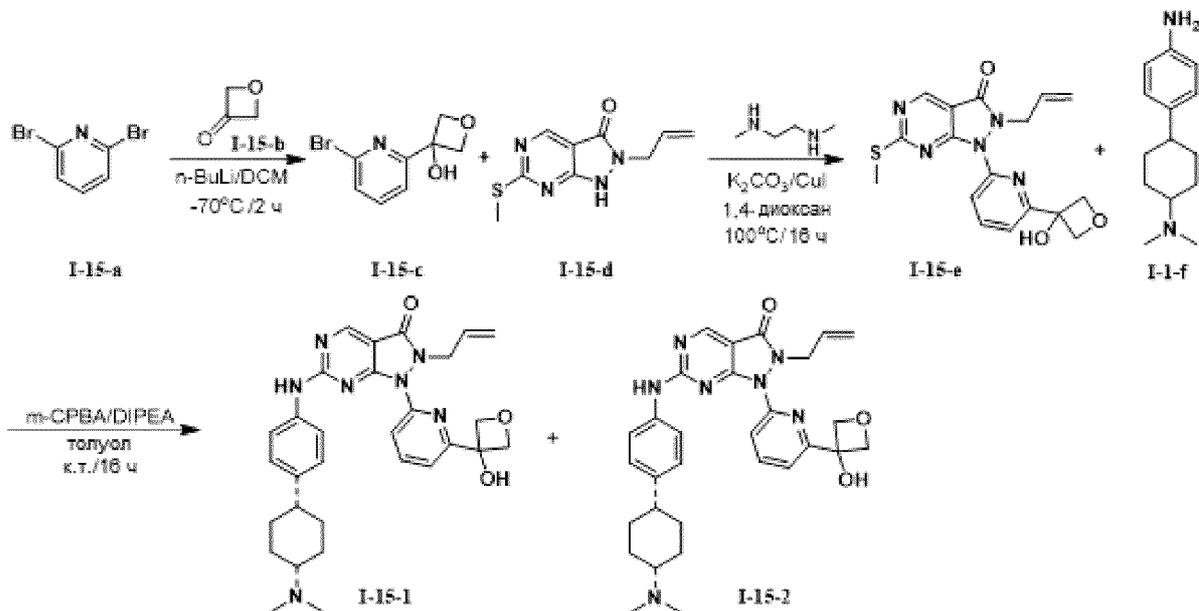
[0748] *трет*-Бутил-(4-(4-(азетидин-1-ил)циклогексил)фенил)карбамат (2 г, 9 ммоль) (представленный формулой **I-8-e''**) добавляли к 20 мл дихлорметана, затем добавляли к смеси 20 мл трифторуксусной кислоты, и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. После концентрирования реакционной смеси, добавляли к смеси 10 мл воды и 20 мл насыщенного раствора карбоната натрия, сформировавшееся твердое вещество фильтровали, промывали водой и сушили с получением 1,2 г соединения **I-8-f''** в виде коричневого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии. Выход составил 86%. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, MeOD) δ 7,10 - 6,97 (м, 2H), 6,74 - 6,63 (м, 2H), 4,22 - 4,08 (т, $J = 8,0$ Гц, 4H), 3,47 - 3,38 (м, 1H), 2,61 - 2,52 (м, 1H), 2,52 - 2,28 (м, 2H), 1,92 - 1,62 (м, 8H). LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 231$.

[0749] Стадия 3:

[0750] *m*-Хлорпероксибензойную кислоту (1,33 г, 6,57 ммоль) добавляли к раствору 2-аллил-1-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3H-пирозоло[3,4-*d*]пиримидин-3-он (1,86 г, 5,2 ммоль) (представленный формулой **I-1-h**) в 60 мл толуола, и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Полученную выше реакционную смесь концентрировали, а затем добавляли к смеси 4-(4-(азетидин-1-ил)циклогексил)анилин (1,2 г, 5,2 ммоль) (представленный формулой **I-8-f''**), 0,8 мл трифторуксусной кислоты и 20 мл диметилсульфоксида, и перемешивали смесь при 60°C в течение ночи. К полученной выше реакционной смеси добавляли 20 мл насыщенного водного раствора карбоната натрия и 50 мл воды, и трижды экстрагировали смесь дихлорметаном (3×150 мл); затем, органическую фазу объединяли, промывали 50 мл воды и 30 мл насыщенного раствора хлорида натрия, соответственно, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта; неочищенный продукт разделяли методом тонкослойной хроматографии на пластине {7 М аммиак в метаноле:(дихлорметан:этилацетат = 5:1) = 1:12} с получением соединения **I-8-2**, 1,88 г белого твердого вещества, выход составил 67%. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl₃) δ 8,87 (с, 1H), 7,92 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,80 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,52 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,39 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,29 - 7,25 (м, 2H), 5,82 - 5,63 (м, 1H), 5,12 - 4,91 (м, 2H), 4,78 (д, $J = 6,2$ Гц, 2H), 4,01 (с, 1H), 3,17 (с, 4H), 2,53 (с, 1H), 2,33 (с, 1H), 2,06 (д, $J = 4,4$ Гц, 2H), 1,89 (д, $J = 11,6$ Гц, 2H),

1,75 (д, $J = 14,1$ Гц, 2H), 1,59 (д, $J = 17,2$ Гц, 8H), 1,46 (т, $J = 13,1$ Гц, 2H). LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 540$.

[0751] Вариант осуществления 15



[0752] Стадия 1:

[0753] В 30 мл дихлорметана растворяли 1 г (4,22 ммоль) 2,6-дибромпиридина (**I-15-a**), смесь охлаждали до -78°C , по каплям медленно добавляли 1,86 мл раствора *n*-бутиллития (4,64 ммоль, 2 М раствор в диоксане), после чего смесь перемешивали приблизительно в течение 15 мин, добавляли к смеси 0,3 г (4,22 ммоль) оксетан-3-она (представленного формулой **I-15-b**), и продолжали перемешивание приблизительно в течение 1 часа; смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора хлорида аммония, а затем экстрагировали дихлорметаном, органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 100% - 50%) с получением 660 мг 3-(6-бром-2-пиридил)оксетан-3-ола (**I-15-c**) в виде белого твердого вещества, выход составил 68%. LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 230,1$.

[0754] Стадия 2:

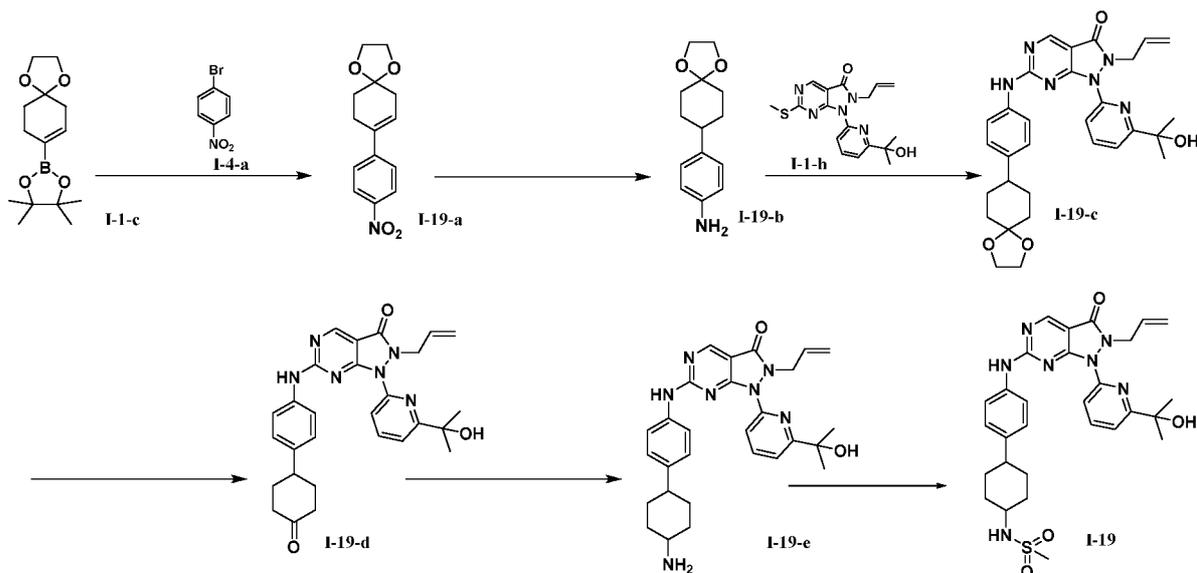
[0755] В 10 мл 1,4-диоксана растворяли 106 мг (0,48 ммоль) 2-аллил-6-метилтио-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-3-она (**I-15-d**) и 100 мг (0,43 ммоль) 3-(6-бром-2-пиридил)оксетан-3-ола (**I-15-c**), а затем добавляли к смеси 90 мг (0,65 ммоль) карбоната калия, 83 мг (0,43 ммоль) йодида меди и 77 мг (0,87 ммоль) *N*1,*N*2-диметилэтил-1,2-диамина, смесь нагревали до 100°C под защитным слоем аргона и перемешивали в течение ночи. Остаток концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (УФ, дихлорметан/метанол = 100% - 10%) с получением 140 мг 2-аллил-1-[6-(3-

гидроксиоксетан-3-ил)-2-пиридирил]-6-метилтиопиразоло[3,4-*d*]пиримидин-3-она (**I-15-e**) в виде коричневого масла, выход составил 86%. LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 372,1$.

[0756] Стадия 3:

[0757] В 30 мл толуола растворяли 549 мг (1,478 ммоль) 2-аллил-1-[6-(3-гидроксиоксетан-3-ил)-2-пиридирил]-6-метилтиопиразоло[3,4-*d*]пиримидин-3-она (представленного формулой **I-15-e**), добавляли к смеси 397 мг (1,7714 ммоль) 3-хлорпероксибензойной кислоты, и перемешивали смесь при комнатной температуре приблизительно в течение 1 часа, затем добавляли к смеси 354 мг (1,622 ммоль) 4-(4-(диметиламино)циклогексил)анилина (**I-1-f**) и 381 мг (2,9480 ммоль) DIPEA, реакционную смесь концентрировали и очищали методом тонкослойной хроматографии (дихлорметан/метанол/раствор аммиака в метаноле = 25/1/0,15) с получением соединения **I-15-1** и соединения **I-15-2**. Соединение **I-15-1**: время удерживания (RT) согласно HPLC = 7,02 мин (условия проведения HPLC: градиентное элюирование, 5% подвижная фаза В → 95% подвижная фаза В), выход соединения составил 10% (80 мг) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, MeOD) δ 8,84 (с, 1H), 8,04 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,92 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,60 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 7,21 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 5,78 (ддт, J = 16,3, 10,3, 6,1 Гц, 1H), 5,12 - 5,05 (м, 3H), 4,98 (дд, J = 17,1, 1,3 Гц, 1H), 4,89 (д, J = 6,1 Гц, 2H), 4,84 (с, 2H), 3,68 (с, 2H), 2,97 - 2,86 (м, 1H), 2,66 (с, 6H), 2,60 - 2,50 (м, 1H), 2,15 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 2,04 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 1,66 - 1,54 (м, 4H). LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 542,4$. Соединение **I-15-2**: время удерживания (RT) согласно HPLC = 7,16 мин (условия проведения HPLC: градиентное элюирование, 5% подвижная фаза В → 95% подвижная фаза В), выход соединения составил 20% (160 мг) в виде белого твердого вещества; $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, MeOD) δ 8,83 (с, 1H), 8,04 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,92 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,67 - 7,62 (м, 1H), 7,59 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 7,29 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 5,76 (ддт, J = 16,3, 10,2, 6,1 Гц, 1H), 5,10 - 5,02 (м, 3H), 4,96 (дд, J = 17,1, 1,3 Гц, 1H), 4,87 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 4,82 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 2,73 (д, J = 4,2 Гц, 1H), 2,29 (д, J = 21,9 Гц, 7H), 2,04 - 1,90 (м, 4H), 1,66 (дд, J = 15,6, 6,1 Гц, 4H). LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 542,3$.

[0758] Вариант осуществления 19



[0759] Стадия 1:

[0760] 4,4,5,5-Тетраметил-2-(1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ен-8-ил)-1,3,2-диоксаборолан (0,8 г, 3 ммоль) (представленный формулой **I-1-c**), 1-бром-4-нитробензол (0,606 г, 3 ммоль) (**I-4-a**), 1 М водный раствор карбоната натрия (6 мл) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (106 мг, 0,15 ммоль) добавляли к 30 мл 1,4-диоксана, реакционную колбу трижды продували подаваемым из баллона азотом, и перемешивали смесь при 95°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали, водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×30 мл), объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке (этилацетат:петролейный эфир = 0-30%) с получением 0,73 г 8-(4-нитрофенил)-1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ена (**I-19-a**) в виде коричневого твердого вещества, выход составил 90%. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,24 - 8,14 (м, 2H), 7,60 - 7,50 (м, 2H), 6,21 (тд, $J = 4,0, 2,0$ Гц, 1H), 4,06 (с, 4H), 2,71 (ддд, $J = 6,5, 4,2, 1,7$ Гц, 2H), 2,59 - 2,49 (м, 2H), 1,97 (т, $J = 6,5$ Гц, 2H). LC-MS: m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 262,3$.

[0761] Стадия 2:

[0762] 8-(4-Нитрофенил)-1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ен (**I-19-a**) и 10% палладированный углерод (100 мг) добавляли к 50 мл дихлорметана, реакционную колбу трижды продували подаваемым из баллона водородом, и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 4 часов в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали и упаривали досуха с получением 560 мг 4-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)анилина (**I-19-b**) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии, выход составил 96%. LC-MS: m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 234,3$.

[0763] Стадия 3:

[0764] *m*-Хлорпероксибензойную кислоту (55 мг, 0,246 ммоль) добавляли к раствору 2-аллил-1-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-3-она (72 мг, 0,2 ммоль) (**I-1-h**) в 15 мл толуола, и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Полученную выше реакционную смесь концентрировали, а затем добавляли к смеси 4-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)анилин (**I-19-b**), 0,15 мл трифторуксусной кислоты и 3 мл диметилсульфоксида, и перемешивали смесь при 60°C в течение ночи. К полученной выше реакционной смеси добавляли 10 мл насыщенного водного раствора карбоната натрия и 25 мл воды, и трижды экстрагировали смесь дихлорметаном (3×20 мл); затем, органическую фазу объединяли, промывали 10 мл воды и 10 мл насыщенного раствора хлорида натрия, соответственно, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта; неочищенный продукт разделяли методом тонкослойной хроматографии на пластине {7 М аммиак в метаноле:(дихлорметан:этилацетат = 5:1) = 1:12} с получением 60 мг 6-((4-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)фенил)амино)-2-аллил-1-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)-1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-3-она (представленного формулой **I-19-c**) в виде белого твердого вещества, выход составил 54%. LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 543,3$.

[0765] Стадия 4:

[0766] 6-((4-(1,4-Диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)фенил)амино)-2-аллил-1-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)-1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-3-он (представленный формулой **I-19-c**) добавляли к смешанному растворителю, состоящему из 3 мл тетрагидрофурана и 3 мл 2 М хлористоводородной кислоты, и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Значение pH реакционной смеси корректировали приблизительно до pH 10 добавлением бикарбоната натрия, экстрагировали дихлорметаном (2×20 мл), и концентрировали неочищенный продукт после сушки органической фазы над безводным сульфатом натрия. Полученный неочищенный продукт разделяли методом тонкослойной хроматографии на пластине с использованием системы метанол:(дихлорметан:этилацетат = 9:3) = 1:12 с получением 50 мг 2-аллил-1-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)-6-((4-(4-оксоциклогексил)фенил)-амино)-1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-3-она (**I-19-d**) в виде белого твердого вещества, выход составил 90%. LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 499,3$.

[0767] Стадия 5:

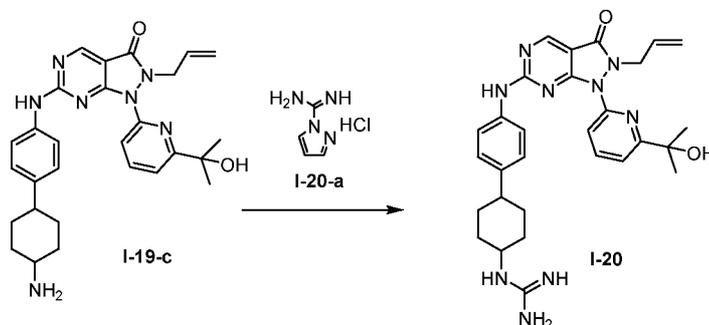
[0768] 2-Аллил-1-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)-6-((4-(4-оксоциклогексил)фенил)амино)-1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-3-он (50 мг,

0,1 ммоль) (**I-19-d**) и ацетат аммония (77 мг, 1 ммоль) добавляли к 10 мл метанола, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем добавляли к смеси цианборгидрид натрия (30 мг, 0,5 ммоль), и перемешивали смесь в течение ночи при комнатной температуре. После концентрирования реакционной смеси, добавляли к смеси 20 мл дихлорметана, и последовательно промывали смесь 10 мл 1 М раствора карбоната натрия и 5 мл воды. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, полученный неочищенный продукт концентрировали и непосредственно использовали на следующей стадии; 40 мг белого твердого вещества (**I-19-e**), выход составил 80%. LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 500,3$.

[0769] Стадия 6:

[0770] 2-Аллил-6-((4-(4-аминоциклогексил)фенил)амино)-1-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)-1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-3-он (35 мг, 0,07 ммоль) (**I-19-e**) и *N,N*-диизопропилэтиламин (0,02 мл) добавляли к 10 мл дихлорметана, затем добавляли к смеси метансульфонилхлорид (9 мг, 0,078 ммоль), и перемешивали смесь в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали, а затем проводили высокоэффективную жидкостную хроматографию с получением 9 мг *N*-(4-(4-((2-аллил-1-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-ил)амино)фенил)циклогексил)метансульфонамида (**I-19**) в виде белого твердого вещества, выход составил 22%. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,88 (с, 1H), 7,91 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,56 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,40 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 5,78 - 5,66 (м, 1H), 5,07 (дд, J = 10,2, 1,0 Гц, 1H), 4,96 (дд, J = 17,1, 1,2 Гц, 1H), 4,77 (д, J = 6,2 Гц, 2H), 4,42 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 3,49 - 3,35 (м, 1H), 3,04 (с, 3H), 2,57 - 2,46 (м, 1H), 2,29 - 2,17 (м, 2H), 2,05 - 1,96 (м, 8H), 1,56-1,65 (м, 2H), 1,41-1,50 (м, 2H). LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 578,3$.

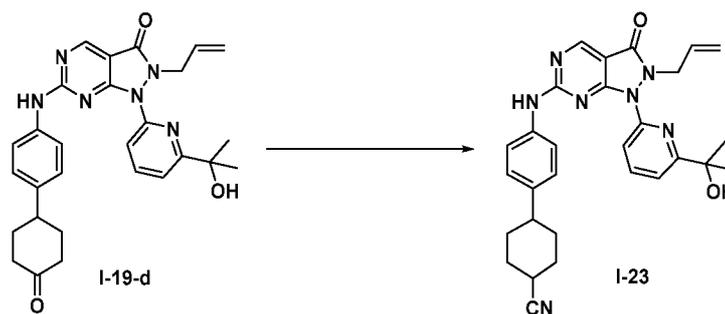
[0771] **Вариант осуществления 20**



[0772] 2-Аллил-6-((4-(4-аминоциклогексил)фенил)амино)-1-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)-1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-3-он (120 мг, 0,24 ммоль) (соединение, представленное формулой **I-19-c**), гидрохлорид 1*H*-пиразол-карбосимида (45 мг, 0,31 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (0,2 мл) добавляли к 5

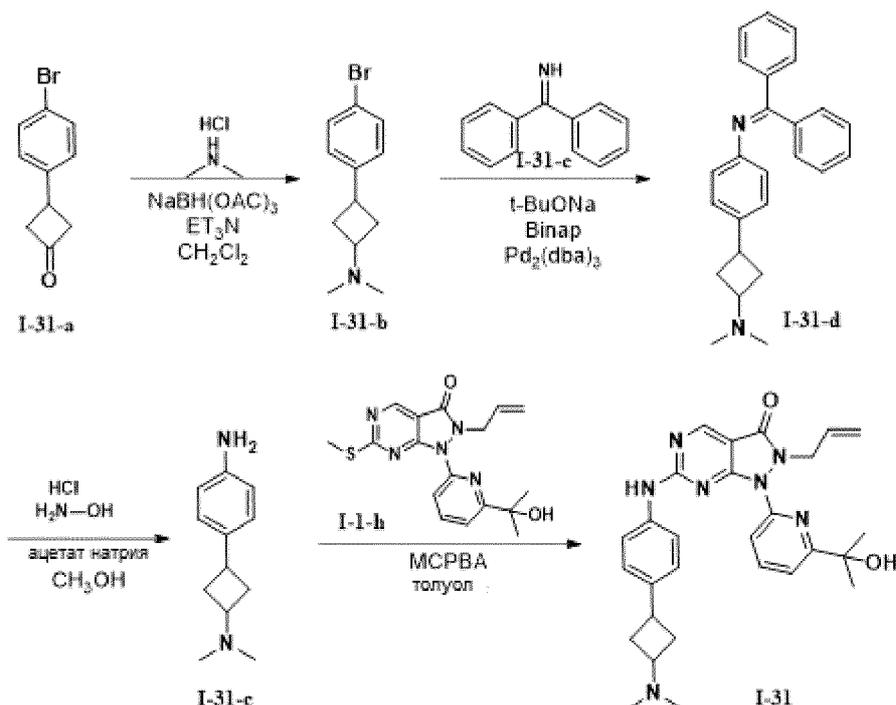
мл *N,N*-диметилформамида, смесь перемешивали при 65°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и разделяли методом тонкослойной хроматографии на пластине (7 М аммиак в метаноле:дихлорметан = 1:8) с получением 30 мг белого твердого вещества (соединение, представленное формулой **I-20**), выход составил 23%. LC-MS: *m/z*: (M+H)⁺ = 542. ¹H-ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,84 (с, 1H), 8,02 (м, 1H), 7,80 (м, 1H), 7,72-7,58 (м, 3H), 7,25 (м, 2H), 5,73 (ддт, J = 16,5, 10,3, 6,1 Гц, 1H), 5,05 (дд, J = 10,2, 1,0 Гц, 1H), 4,95 (д, 1H), 4,83 (д, J = 6,1 Гц, 2H), 3,54-3,42 (м, 1H), 2,59 (м, 1H), 2,14 (м, 1H), 1,98 (м, 2H), 1,83 (м, 1H), 1,68 (м, 2H), 1,60 (с, 6H), 1,50 (м, 2H).

[0773] **Вариант осуществления 23**



[0774] *трет*-Бутоксид калия (2 эквив., 0,2006 ммоль) растворяли в безводном диметилсульфоксиде (1 мл, 100 масс.%), а затем при комнатной температуре добавляли к смеси раствор тозилметилизоцианида (1,5 эквив., 0,1504 ммоль) в безводном диметилсульфоксиде (1 мл). Соединение (**I-19-d**) (50 мг, 0,1003 ммоль) растворяли в безводном метаноле (0,5 мл), добавляли раствор к полученной выше реакционной смеси, а затем перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили добавлением воды и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл), органическую фазу промывали соевым раствором (1×20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали на прямофазной колонке с силикагелем (условия элюирования: система дихлорметан/метанол, концентрация метанола от 0% до 10%, 12 объемов колонки) с получением соединения (**I-23**): (15 мг, 0,02943 ммоль), выход составил 29,35%, желтое твердое вещество. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,28 (с, 1H), 8,88 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,09 - 7,97 (м, 1H), 7,75 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,66 (дд, J = 20,6, 8,5 Гц, 3H), 7,19 (дд, J = 11,1, 8,7 Гц, 2H), 5,74 - 5,61 (м, 1H), 5,00 (д, J = 10,2 Гц, 1H), 4,82 (д, J = 17,1 Гц, 1H), 4,69 (д, J = 5,5 Гц, 2H), 3,23 (с, 1H), 2,74 (т, J = 12,1 Гц, 1H), 2,53 (s, 1H), 2,12 (д, J = 10,1 Гц, 1H), 1,98 (д, J = 13,2 Гц, 1H), 1,82 (д, J = 13,2 Гц, 2H), 1,77-1,57 (м, 3H), 1,49 (д, J = 18,2 Гц, 6H). LC-MS: *m/z*: (M+H)⁺ = 510,2.

[0775] Вариант осуществления 31



[0776] Стадия 1:

[0777] 3-(4-Бромфенил)циклобутанон (**I-31-a**) (4,40 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл); добавляли к реакционной смеси триэтиламин (8,9 ммоль), диметиламина гидрохлорид (8,9 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (8,9 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Значение pH реакционной смеси корректировали до pH 9 добавлением водного раствора карбоната калия, смесь экстрагировали дихлорметаном, органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат упаривали досуха с получением 1,1 г неочищенного целевого соединения, 3-(4-бромфенил)-*N,N*-диметилциклобутиламина (представленного формулой **I-31-b**) в виде бесцветного масла, выход составил 97%. LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 255,4$.

[0778] Стадия 2:

[0779] 3-(4-Бромфенил)-*N,N*-диметилциклобутиламин (**I-31-b**) (4,30 ммоль) растворяли в толуоле (20 мл); добавляли к реакционной смеси дифенилметиламин (**I-31-c**) (4,8 ммоль), *трет*-бутоксид натрия (6,9 ммоль), 1,1'-бинафтил-2,2'-бис(дифенилфосфин) (0,43 ммоль) и трис(добензилиденацетон)дипалладий (0,13 ммоль), а затем реакционную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 16 часов под защитным слоем азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали с получением неочищенного продукта, и очищали неочищенный продукт методом колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол = 100/0-95/5) с получением 1,5 г целевого соединения, 3-(4-((дифенилметиленамино)фенил)фенил)-*N,N*-

диметилциклобутанамина (**I-31-d**), в виде бесцветного масла, выход составил 98%. LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 355,3$.

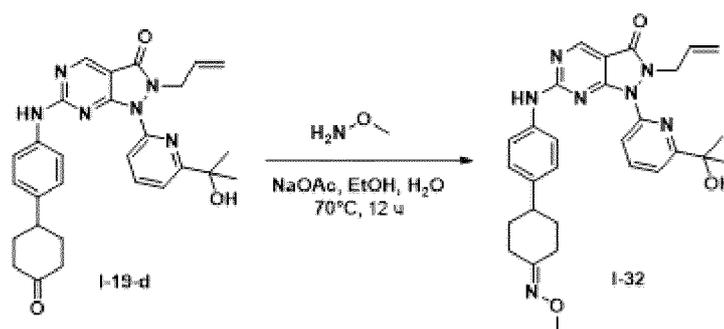
[0780] Стадия 3:

[0781] 4-(3-Диметиламино)циклобутил)анилин (**I-31-d**) (4,2 ммоль) растворяли в метаноле (20 мл), добавляли к реакционной смеси ацетат натрия (13,0 ммоль) и гидрохлорид гидроксилана (8,5 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при 50°C в течение 16 часов. Реакционную смесь упаривали досуха с получением неочищенного продукта, и очищали неочищенный продукт методом колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол = 100/0-95/5) с получением 0,75 г целевого соединения, 4-(3-диметиламино)циклобутил)анилина (**I-31-e**), выход составил 93%. LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 191,3$.

[0782] Стадия 4:

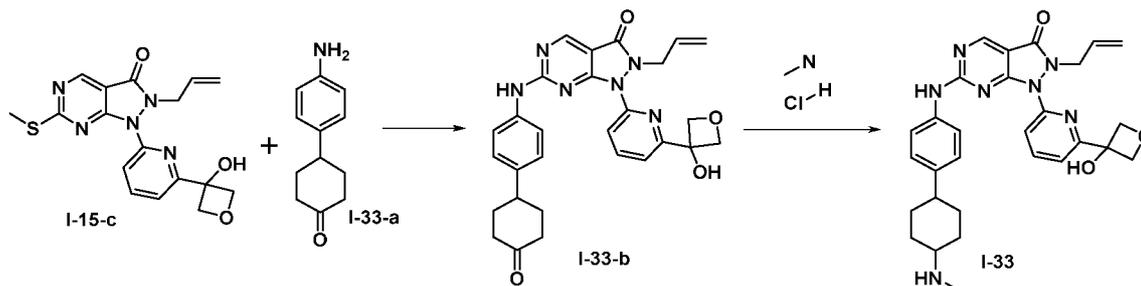
[0783] 2-Аллил-1-(7-гидрокси-7-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-2-ил)-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-он (**I-1-h**) (0,65 ммоль) растворяли в толуоле (20 мл), добавляли к смеси 3-хлорпероксибензойную кислоту (0,62 ммоль), и перемешивали реакционную смесь в течение 0,5 часов при комнатной температуре. 4-(3-Диметиламино)циклобутил)анилин (**I-31-e**) (0,67 ммоль) добавляли к реакционной смеси, и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь упаривали досуха с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт суспендировали в этилацетате и дихлорметане с получением 92 мг целевого соединения, 2-аллил-6-((4-(3-(диметиламино)циклобутил)-фенил)амино)-1-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она (**I-31**), в виде белого твердого вещества, выход составил 32,9%. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,27 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,74 (дд, $J = 22,6, 8,3$ Гц, 3H), 7,64 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,37 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 5,76-5,61 (м, 1H), 5,34 (с, 1H), 5,01 (дд, $J = 10,3, 1,2$ Гц, 1H), 4,84 (д, $J = 17,1$ Гц, 1H), 4,70 (д, $J = 5,7$ Гц, 2H), 3,62 (с, 1H), 3,12 (с, 1H), 2,71-2,58 (м, 8H), 2,38 (д, $J = 9,2$ Гц, 2H), 1,47 (с, 6H), 1,32-1,24 (м, 1H). LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 500,3$.

[0784] **Вариант осуществления 32**



[0785] Соединение (**I-19-d**) (80 мг, 0,1604 ммоль, 100 масс.%) растворяли в этаноле (4 мл, 100 масс.%), затем при комнатной температуре добавляли воду (2 мл, 100 масс.%) и гидрохлорид гидроксилamina (3 эквив., 0,4813 ммоль, 100 масс.%), и перемешивали реакционную смесь при 70°C в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили добавлением водн. NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл), органическую фазу промывали солевым раствором (1×20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт промывали 2 мл метанола и фильтровали с получением соединения (**I-32**) (60 мг, 0,1137 ммоль), выход составил 70,88%, белое твердое вещество. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,26 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,07 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,76 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,65 (дд, J = 14,5, 7,9 Гц, 2H), 7,22 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 5,74 - 5,60 (м, 1H), 5,35 (с, 1H), 5,00 (д, J = 10,3 Гц, 1H), 4,83 (д, J = 17,1 Гц, 1H), 4,69 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,24 - 3,15 (м, 1H), 2,77 (т, J = 12,0 Гц, 1H), 2,37 (д, J = 14,0 Гц, 1H), 2,25 (тд, J = 13,4, 4,6 Гц, 1H), 1,99 - 1,84 (м, 3H), 1,67 - 1,50 (м, 2H), 1,49 (д, J = 14,0 Гц, 6H). LC-MS: m/z: (M+H)⁺ = 528.

[0786] **Вариант осуществления 33**



[0787] Стадия 1:

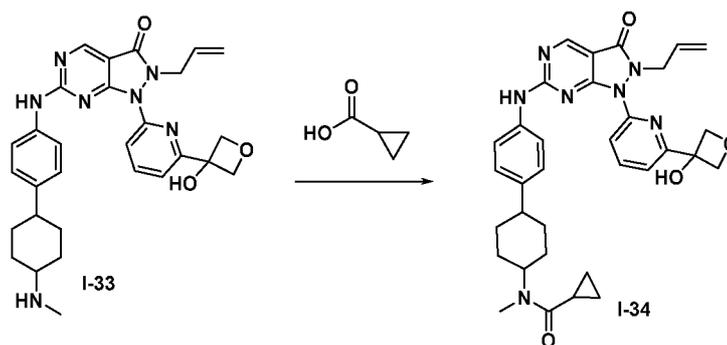
[0788] Соединение (**I-15-c**) (400 мг, 1,077 ммоль) растворяли в толуоле (20 мл), затем при комнатной температуре добавляли к смеси *m*-CPBA (1,2 эквив., 1,292 ммоль, 77 масс.%), и перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов при комнатной температуре. К полученной выше реакционной смеси последовательно добавляли соединение (**I-33-a**) (1,2 эквив., 1,292 ммоль) и DIPEA (2 эквив., 2,154 ммоль), и продолжали реакцию при перемешивании при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили добавлением воды и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл), органическую фазу промывали солевым раствором (1×20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали на прямофазной колонке с силикагелем (условия элюирования: система этилацетат/дихлорметан, концентрация этилацетата 0%-10%, 24 объемов колонки) с получением соединения (**I-33-b**): (120 мг, 0,2341 ммоль), выход составил 21,74%, желтое твердое вещество. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,91 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,11 (т, J = 7,9 Гц,

1H), 7,89 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,68 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,57 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,28 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 5,72 (ддд, J = 23,0, 10,3, 5,9 Гц, 1H), 5,02 (дд, J = 10,3, 1,3 Гц, 1H), 4,95 - 4,89 (м, 2H), 4,87 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 4,75 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 4,70 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 3,04 (т, J = 11,9 Гц, 1H), 2,67 - 2,53 (м, 2H), 2,30 (т, J = 15,0 Гц, 2H), 2,08 (д, J = 10,0 Гц, 2H), 1,96 - 1,81 (м, 2H).

[0789] Стадия 2:

[0790] Соединение (**I-33-b**) (100 мг, 0,1951 ммоль) растворяли в метаноле (3 мл); добавляли к смеси DIPEA (5 эквив., 0,9754 ммоль), и перемешивали реакционную смесь в течение 5 мин при комнатной температуре. Затем, добавляли Na(OAc)₃BH (3 эквив., 0,5853 ммоль), и продолжали реакцию при перемешивании при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили добавлением водн. NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл), органическую фазу промывали солевым раствором (1×20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали на прямофазной колонке с силикагелем (условия элюирования: система дихлорметан/метанол (1% аммиак в метаноле), концентрация метанола 0%-10%, 12 объемов колонки) с получением соединения (**I-33**): (80 мг, 0,15 ммоль), выход составил 77,3%, белое твердое вещество. ¹H-ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,86 (с, 0H), 8,11-8,01 (м, 1H), 7,94 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 7,67 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 7,62 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 7,28 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 5,83-5,74(м, 1H), 5,09 (дд, J = 7,9, 4,4 Гц, 3H), 4,98 (дд, J = 17,1, 1,3 Гц, 2H), 4,85 (д, J = 6,7 Гц, 2H), 2,87 (с, 1H), 2,64 (с, 1H), 2,47 (с, 3H), 1,97 - 1,67 (м, 8H). LC-MS: m/z: (M+H)⁺ = 529,2.

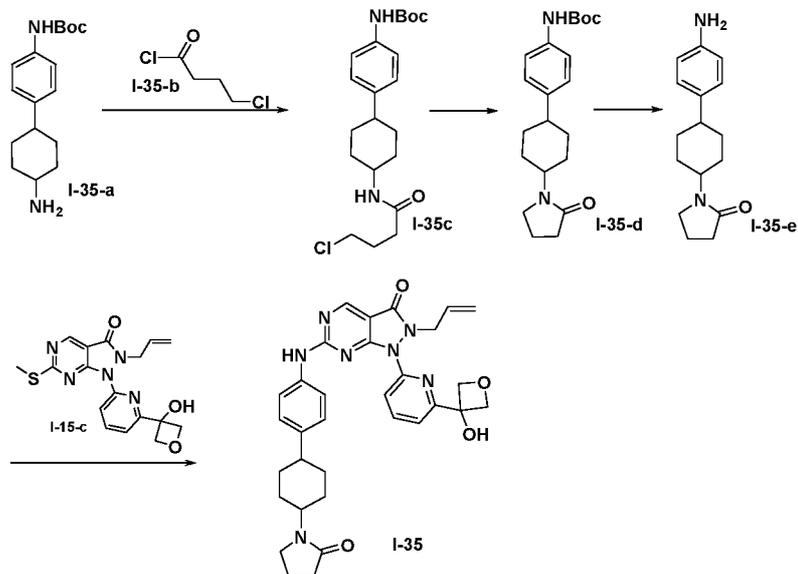
[0791] **Вариант осуществления 34**



[0792] Соединение (**I-33**) (40 мг, 0,07582 ммоль), циклопропилуксусную кислоту (1,1 экв., 73 мг) растворяли в дихлорметане (2 мл), затем последовательно добавляли DIPEA (2 эквив., 0,1516 ммоль) и HATU (1 эквив., 0,07582 ммоль), и перемешивали реакционную смесь в течение 6 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили добавлением воды и экстрагировали дихлорметаном (2×20 мл), органическую фазу промывали солевым раствором (1×20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали

на прямофазной колонке с силикагелем (условия элюирования: система дихлорметан/метанол, концентрация метанола от 0% до 10%, 12 объемов колонки) с получением соединения (**I-34**): (10 мг, 0,01679 ммоль), выход составил 22,14%, ужелтое твердое вещество. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, MeOD) δ 8,87 (д, $J = 6,6$ Гц, 1H), 8,06 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,95 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,68 (дд, $J = 7,8, 5,4$ Гц, 2H), 7,61 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,24 (т, $J = 8,7$ Гц, 1H), 5,84 - 5,72 (м, 1H), 5,09 (д, $J = 6,2$ Гц, 2H), 5,07 (д, $J = 1,3$ Гц, 1H), 5,02 - 4,94 (м, 2H), 4,90 (с, 2H), 4,84 (д, $J = 6,7$ Гц, 2H), 3,15 (д, $J = 2,6$ Гц, 1H), 3,08 (с, 1H), 2,95 (с, 1H), 2,71 (с, 1H), 2,43 (с, 1H), 1,93-2,03 (м, 3H), 1,76 (с, 2H), 1,51 (с, 1H), 1,31 (д, $J = 4,3$ Гц, 3H), 0,89 (дд, $J = 20,1, 9,0$ Гц, 4H). LC-MS: m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 596,2$.

[0793] **Вариант осуществления 35**



[0794] Стадия 1:

[0795] Соединение (**I-35-a**) (100 мг, 0,3444 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл), добавляли TEA (5 эквив., 1,722 ммоль) и соединение (**I-35-b**) (2 эквив., 0,6887 ммоль), и перемешивали реакционную смесь в течение 8 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили добавлением воды и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл), органическую фазу промывали солевым раствором (1×20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали на прямофазной колонке с силикагелем (условия элюирования: система петролейный эфир/этилацетат, концентрация этилацетата от 10% до 60%, 12 объемов колонки) с получением соединения (**I-35-c**): (100 мг, 0,2532 ммоль), выход составил 73,54%, белое твердое вещество. LC-MS: m/z : $(\text{M}+\text{H}-\text{tBu})^+ = 339,1$.

[0796] Стадия 2:

[0797] Соединение (**I-35-c**) (200 мг, 0,5065 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл), затем добавляли к смеси гидрид натрия (2 эквив., 1,013 ммоль, 60 масс.%), и

перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов при 50°C. Реакционную смесь гасили добавлением воды и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл), органическую фазу промывали солевым раствором (1×20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением соединения (**I-35-d**): (180 мг, 0,502 ммоль), выход составил 99,14%, белое твердое вещество. ¹H-ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,31 (дт, J = 11,6, 8,5 Гц, 3H), 7,15 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 4,07-3,92 (м, 1H), 3,47 (дт, J = 29,5, 7,2 Гц, 2H), 2,39 (дт, J = 16,3, 8,1 Гц, 2H), 2,22 (д, J = 10,1 Гц, 1H), 2,03 (с, 4H), 1,84 -1,57 (м, 6H), 1,53 (д, J = 2,8 Гц, 9H). LC-MS: m/z: (M+H)⁺ = 359,1.

[0798] Стадия 3:

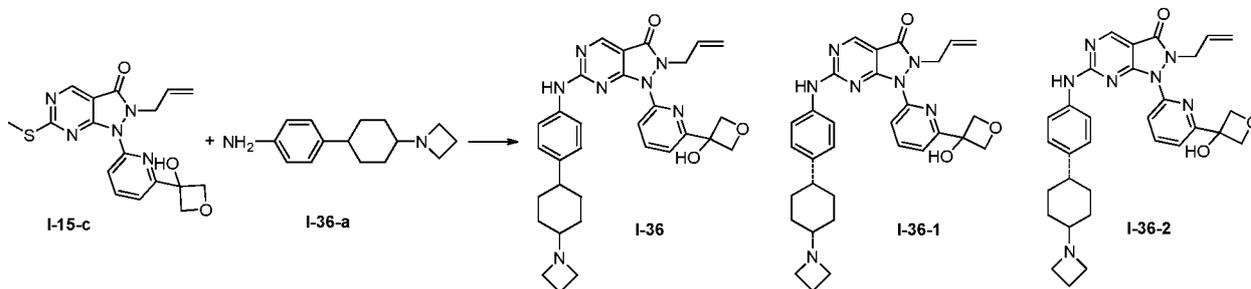
[0799] Соединение (**I-35-d**) (180 мг, 0,669 ммоль) растворяли в дихлорметане (4 мл), затем добавляли к смеси трифторуксусную кислоту (1 мл), и перемешивали реакционную смесь в течение 12 часов при комнатной температуре. После концентрирования реакционной смеси, добавляли к смеси водн. NaHCO₃, и экстрагировали смесь этилацетатом (2×20 мл); органическую фазу промывали солевым раствором (1×20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением соединения (**I-35-e**): (120 мг, 0,464 ммоль), выход составил 100%, желтое твердое вещество. LC-MS: m/z: (M+H)⁺ = 259,1.

[0800] Стадия 4:

[0801] Соединение (**I-15-c**) (100 мг, 0,2693 ммоль) растворяли в толуоле (2 мл), затем при комнатной температуре добавляли к смеси *m*-CPBA (1,2 эквив., 0,3231 ммоль, 77 масс.%), и перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов при комнатной температуре. К полученной выше реакционной смеси при комнатной температуре последовательно добавляли соединение (**I-35-e**) (1,2 эквив., 0,3231 ммоль) и DIPEA (2 эквив., 0,5385 ммоль), и продолжали реакцию при перемешивании при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили добавлением воды, и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл), органическую фазу промывали солевым раствором (1×20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали на прямофазной колонке с силикагелем (условия элюирования: система дихлорметан/тетрагидрофуран, концентрация тетрагидрофурана от 0% до 30%, 12 объемов колонки) с получением соединения (**I-35**): (40 мг, 0,06876 ммоль), выход составил 25,54%, белое твердое вещество. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,87-8,79 (м, 1H), 8,14-8,07 (м, 1H), 8,04-7,96 (м, 1H), 7,89-7,80 (м, 1H), 7,61-7,50 (м, 2H), 7,38-7,32 (м, 1H), 7,25 - 7,19 (м, 1H), 7,01 (т, J = 3,4 Гц, 1H), 5,72 (ддд, J = 16,6, 11,1, 8,6 Гц, 1H), 5,17 - 5,09 (м, 2H), 5,04 - 4,98 (м, 1H), 4,98 - 4,92 (м, 1H), 4,87 - 4,77 (м, 2H), 4,73 - 4,64 (м, 2H), 4,20 - 4,06 (м, 1H), 3,47 - 3,38

(м, 1H), 3,38 - 3,29 (м, 1H), 3,05-2,98 (м, 1H), 2,49-2,35 (м, 2H), 2,27-2,17 (м, 1H), 2,07-1,86 (м, 4H), 1,75-1,60 (м, 3H). LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 582,2$.

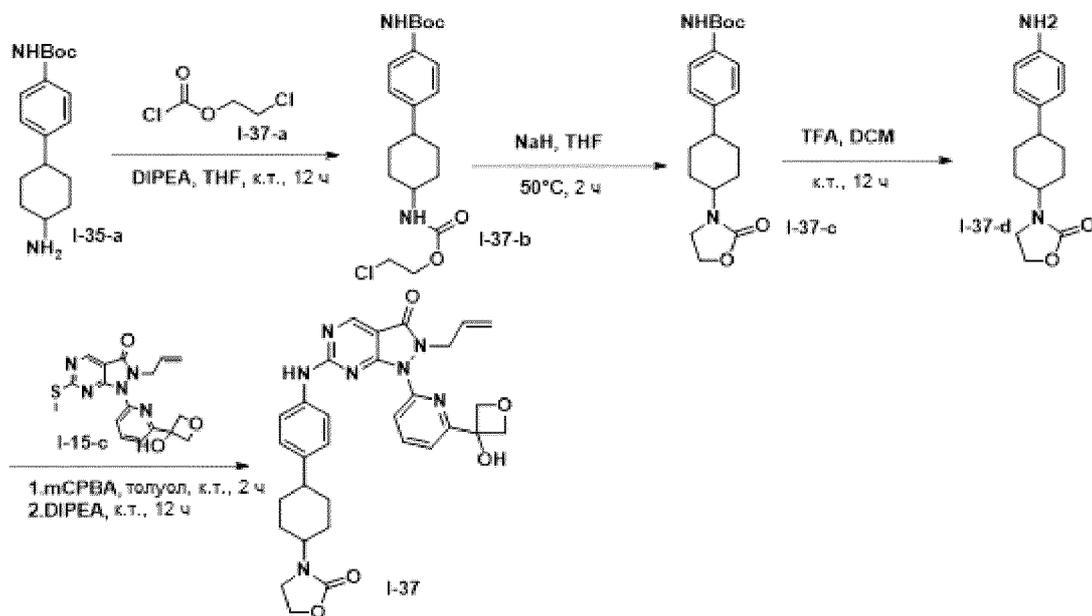
[0802] **Вариант осуществления 36**



[0803] 2-Аллил-1-(6-(3-гидроксиоксетан-3-ил)пиридин-2-ил)-6-(метилтио)-1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-3-он (представленный формулой **I-15-c**) (200 мг, 0,538 ммоль) растворяли в 5 мл толуола, добавляли к смеси 3-хлорпероксибензойную кислоту (140 мг, 0,69 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при 20°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали досуха в условиях пониженного давления. Полученное твердое вещество растворяли в 5 мл DMSO, добавляли трифторуксусную кислоту (20 мг, 0,2 ммоль) и 4-(4-(азетидин-1-ил)циклогексил)анилин (представленный формулой **I-36-a**) (140 мг, 0,64 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при 65°C в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили добавлением воды, а затем экстрагировали дихлорметаном (30 мл×3), органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии (метанол/дихлорметан/этилацетат = 0,5:10:4 - 1:10:4) с получением желтого твердого соединения (**I-36-2**) (22 мг, 7,4%) и желтого твердого соединения (**I-36-1**) (64 мг, 21,4%). Соединение **I-36-1**: время удерживания (RT) согласно HPLC = 7,14 мин (условия проведения HPLC: подвижная фаза А = вода (с 0,1% HCOOH), подвижная фаза В = ацетонитрил; градиентное элюирование: 5% подвижная фаза В → 95% подвижная фаза В), ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ8,88 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,09 (дд, J = 15,0, 7,8 Гц, 1H), 7,99-7,83 (м, 2H), 7,54 (т, J = 9,5 Гц, 2H), 7,39 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,21 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 5,74 (д.кв, J = 10,5, 5,9 Гц, 1H), 5,12 (т, J = 8,8 Гц, 3H), 4,99 (д, J = 17,1 Гц, 1H), 4,80 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 4,67 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 3,39-3,24 (м, 4H), 2,60-2,34 (м, 3H), 2,14 (дт, J = 14,0, 6,8 Гц, 3H), 1,96 (д, J = 10,8 Гц, 4H), 1,55-1,37 (м, 2H), 1,27-1,12 (м, 2H); LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 554,1$. Соединение **I-36-2**: время удерживания (RT) согласно HPLC = 7,15 мин (условия проведения HPLC: подвижная фаза А = вода (с 0,1% HCOOH), подвижная фаза В = ацетонитрил; градиентное элюирование: 5% подвижная фаза В → 95% подвижная фаза В), ¹H-ЯМР (400 МГц, MeOD) δ8,86 (с, 1H), 8,02 (дт, J = 24,0, 7,9 Гц, 3H), 7,64 (дд, J = 27,1, 8,1 Гц, 3H), 7,27 (т, J = 8,6 Гц, 2H), 7,01-6,91 (м, 3H), 6,72-6,64 (м, 3H), 5,79 (ддд, J = 16,3, 11,2,

6,1 Гц, 1H), 5,10-5,05 (м, 2H), 4,85 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 2,57 (д, J = 10,7 Гц, 1H), 2,48-2,28 (м, 3H), 2,23-2,06 (м, 3H), 1,98-1,71 (м, 6H), 1,58 (дд, J = 23,2, 12,9 Гц, 3H), 1,44 (ддд, J = 16,1, 13,2, 3,5 Гц, 2H), 1,19-1,00 (м, 2H); LC-MS: m/z: (M+H)⁺ = 554,1.

[0804] **Вариант осуществления 37**



[0805] Стадия 1:

[0806] Соединение (**I-35-a**) (150 мг, 0,5165 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (6 мл), добавляли к смеси DIPEA (5 эквив., 2,583 ммоль) и соединение (**I-35-a**) (3 эквив., 1,550 ммоль), и перемешивали реакционную смесь в течение 12 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили добавлением воды и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл), органическую фазу промывали солевым раствором (1×20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали на прямофазной колонке с силикагелем (условия элюирования: система петролейный эфир/этилацетат, концентрация этилацетата от 0% до 40%, 12 объемов колонки) с получением соединения (**I-37-b**): (120 мг, 0,3023 ммоль), выход составил 58,53%, белое твердое вещество. ¹H-ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,38-7,27 (м, 2H), 7,24 -7,18 (м, 1H), 7,18-7,09 (м, 1H), 4,38-4,23 (м, 2H), 3,83-3,67 (м, 2H), 2,63 (тд, J = 14,1, 6,0 Гц, 1H), 2,52-2,37 (м, 1H), 2,31 (с, 1H), 2,25-2,13 (м, 1H), 2,00 - 1,84 (м, 3H), 1,82 - 1,63 (м, 3H), 1,53 (с, 9H).

[0807] Стадия 2:

[0808] Соединение (**I-37-b**) (120 мг, 0,30 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл), затем добавляли к смеси гидрид натрия (2 эквив., 0,607 ммоль, 60 масс.%), и перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов при 50°C. Реакционную смесь гасили добавлением воды и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл), органическую фазу промывали солевым раствором (1×20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и

концентрировали с получением соединения (**I-37-c**): (80 мг, 0,22 ммоль), выход составил 73,4%, белое твердое вещество. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, MeOD) δ 7,31 (дт, $J = 18,7, 8,6$ Гц, 3H), 7,15 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 4,42-4,26 (м, 2H), 3,66 (ддд, $J = 16,1, 12,2, 5,9$ Гц, 2H), 2,50 (с, 1H), 2,15 (дд, $J = 17,3, 6,4$ Гц, 2H), 1,99-1,79 (м, 4H), 1,77 -1,61 (м, 3H), 1,53 (д, $J = 1,7$ Гц, 9H). LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 305,1$.

[0809] Стадия 3:

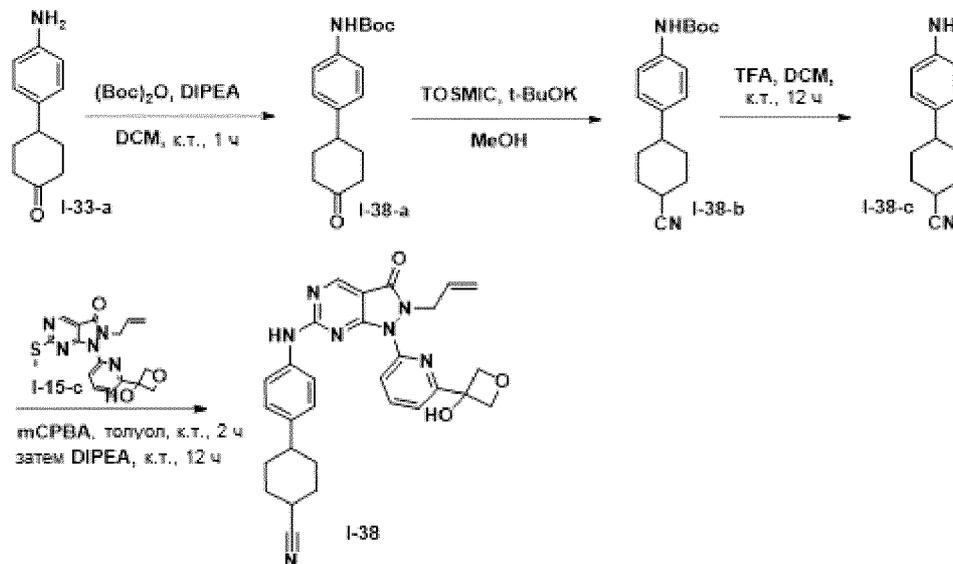
[0810] Соединение (**I-37-c**) (80 мг, 0,22 ммоль) растворяли в дихлорметане (2 мл), затем добавляли к смеси трифторуксусную кислоту (1 мл), и перемешивали реакционную смесь в течение 12 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали, затем добавляли к смеси водн. NaHCO_3 , и экстрагировали смесь этилацетатом (2×20 мл), органическую фазу промывали солевым раствором (1×20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали на прямофазной колонке с силикагелем (условия элюирования: система петролейный эфир/этилацетат, концентрация этилацетата от 0% до 50%, 12 объемов колонки) с получением соединения (**I-37-d**): (60 мг, 0,2305 ммоль), выход составил 100%, желтое твердое вещество. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, MeOD) δ 7,11 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,00 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 6,78-6,66 (м, 2H), 4,40-4,29 (м, 2H), 3,70-3,57 (м, 4H), 2,10 (д, $J = 17,5$ Гц, 1H), 1,97 -1,81 (м, 4H), 1,72-1,57 (м, 3H). LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 261,1$.

[0811] Стадия 4:

[0812] Соединение (**I-15-c**) (60 мг, 0,1616 ммоль) растворяли в толуоле (2 мл), затем при комнатной температуре добавляли к смеси *m*-CPBA (1,2 эквив., 0,1939 ммоль, 77 масс.%), и перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов при комнатной температуре. К полученной выше реакционной смеси при комнатной температуре последовательно добавляли соединение (**I-37-d**) (1,4 эквив., 0,2262 ммоль) и DIPEA (2 эквив., 0,3231 ммоль), и продолжали реакцию при перемешивании при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили добавлением воды и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл), органическую фазу промывали солевым раствором (1×20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали на прямофазной колонке с силикагелем (условия элюирования: система дихлорметан/тетрагидрофуран, концентрация тетрагидрофурана от 0% до 50%, 12 объемов колонки) с получением соединения (**I-37**): (15 мг, 0,02570 ммоль), выход составил 15,91%, желтое твердое вещество. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 8,77 (s, 1H), 8,16-8,07 (м, 1H), 8,03 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,83-7,75 (м, 1H), 7,56 (дд, $J = 12,6, 6,1$ Гц, 2H), 7,33 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,21 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 5,72 (дд, $J = 17,0, 10,3$ Гц, 1H), 5,13 (дд, $J = 9,1, 6,1$ Гц, 2H), 4,96 (д, $J = 17,0$ Гц, 2H), 4,81 (д, $J = 7,2$ Гц, 2H), 4,69 (д, $J = 6,2$ Гц, 2H), 4,41 - 4,28 (м, 2H), 3,86 (с, 1H),

3,77 (т, J = 6,6 Гц, 1H), 3,63-3,50 (м, 2H), 2,98 (м, 1H), 2,15 (м, 1H), 1,97 (дд, J = 18,9, 9,6 Гц, 2H), 1,78 (д, J = 5,0 Гц, 2H), 1,65 (д, J = 8,7 Гц, 2H). LC-MS: m/z: (M+H)⁺ = 584,1.

[0813] **Вариант осуществления 38**



[0814] Стадия 1:

[0815] Соединение (**I-33-a**) (150 мг, 0,79260 ммоль) растворяли в дихлорметане (2 мл), а добавляли к смеси затем (Boc)₂O (1,2 эквив., 0,95112 ммоль) и DIPEA (2 эквив., 1,5852 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили добавлением воды и экстрагировали дихлорметаном (2×20 мл), органическую фазу промывали солевым раствором (1×20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением соединения (**I-38-a**): (250 мг, 0,8639 ммоль), выход составил 100,0%, желтое твердое вещество. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,25 (с, 1H), 7,37 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,17 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 2,98 (ддд, J = 12,0, 8,7, 3,3 Гц, 1H), 2,65 - 2,52 (м, 2H), 2,25 (дд, J = 12,5, 2,0 Гц, 2H), 2,11 - 1,97 (м, 2H), 1,83 (ддд, J = 25,9, 13,2, 4,0 Гц, 2H), 1,47 (с, 9H).

[0816] Стадия 2:

[0817] *трет*-Бутоксид калия (3 эквив., 1,866 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (1 мл), а затем при комнатной температуре добавляли к смеси раствор тозилметилизоцианида (1,5 эквив., 0,933 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (1 мл). Соединение (**I-38-a**) (180 мг, 0,6220 ммоль) растворяли в безводном метаноле (0,5 мл), раствор добавляли к полученной выше реакционной смеси, а затем перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили добавлением воды и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл), органическую фазу промывали солевым раствором (1×20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали

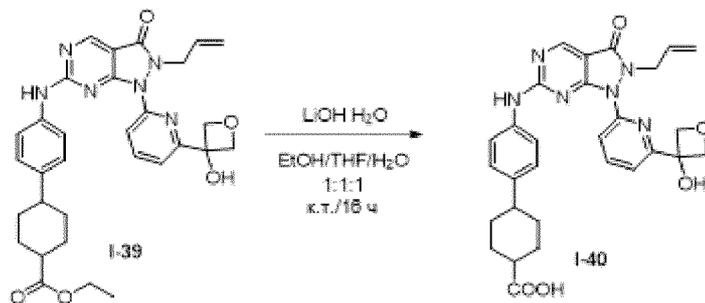
на прямофазной колонке с силикагелем (условия элюирования: система дихлорметан/метанол, концентрация метанола от 0% до 10%, 12 объемов колонки) с получением соединения (**I-38-b**): (60 мг, 0,1997 ммоль), выход составил 32,11%, желтое твердое вещество. LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 244,7$.

[0818] Стадия 3:

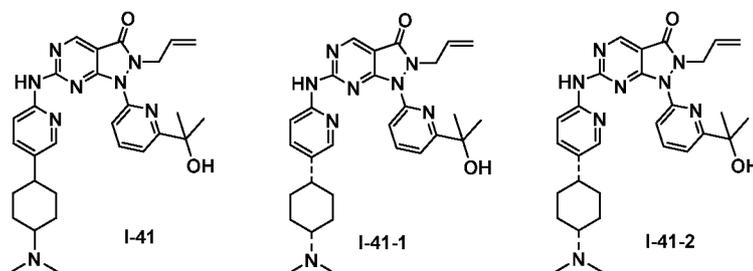
[0819] Соединение (**I-38-b**) (50 мг, 0,16 ммоль) растворяли в дихлорметане (2 мл), затем добавляли к смеси трифторуксусную кислоту (1 мл), и перемешивали реакционную смесь в течение 12 часов при комнатной температуре. После концентрирования реакционной смеси, добавляли к смеси водн. NaHCO_3 , и экстрагировали смесь этилацетатом (2×20 мл); органическую фазу промывали солевым раствором (1×20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением соединения (**I-38-c**): (50 мг, 0,159 ммоль), выход составил 96%, желтое твердое вещество. LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 201,1$.

[0820] Стадия 4:

[0821] Соединение (**I-15-c**) (50 мг, 0,1346 ммоль) растворяли в толуоле (2 мл), затем при комнатной температуре добавляли к смеси *m*-CPBA (1,2 эквив., 0,1616 ммоль, 77 масс. %), и перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов при комнатной температуре. К полученной выше реакционной смеси при комнатной температуре последовательно добавляли соединение (**I-38-c**) (50 мг, 0,1346 ммоль) и DIPEA (2 эквив., 0,2693 ммоль), и продолжали реакцию при перемешивании при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили добавлением воды и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл), органическую фазу промывали солевым раствором (1×20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали на прямофазной колонке с силикагелем (условия элюирования: система дихлорметан/тетрагидрофуран, концентрация тетрагидрофурана от 0% до 30%, 12 объемов колонки) с получением соединения (**I-38**): (10 мг, 0,01910 ммоль), выход составил 14,19%, белое твердое вещество. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,69 (с, 1H), 8,18 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,10 (дд, $J = 17,9, 7,6$ Гц, 1H), 7,81- 7,72 (м, 1H), 7,63-7,49 (м, 2H), 7,25 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 5,70 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 5,15 (д, $J = 10,1$ Гц, 1H), 5,14 - 5,07 (м, 1H), 4,95 (д, $J = 16,6$ Гц, 1H), 4,83 (т, $J = 6,7$ Гц, 2H), 4,71 (с, 2H), 2,54 (дд, $J = 24,9, 12,6$ Гц, 2H), 2,30 (д, $J = 11,2$ Гц, 1H), 2,18 (д, $J = 13,5$ Гц, 1H), 2,02 (д, $J = 12,9$ Гц, 1H), 1,96-1,80 (м, 2H), 1,78 (д, $J = 16,1$ Гц, 1H), 1,49 (дд, $J = 26,4, 11,2$ Гц, 2H). LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 524,1$.

[0822] **Вариант осуществления 40**

[0823] Соединение (**I-39**) (70 мг, 0,12 ммоль) растворяли в смеси этанола (2 мл), тетрагидрофурана (2 мл) и воды (2 мл), затем добавляли к смеси моногидрат гидроксида лития (15 мг, 0,36 ммоль), и концентрировали реакционную смесь после перемешивания при комнатной температуре в течение 16 часов; реакционную смесь очищали методом тонкослойной хроматографии (дихлорметан:аммиак в метаноле (7 М):этилацетат = 7:1:1) с получением белого твердого соединения (**I-40**) (40 мг, 60%). $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,84 (с, 1H), 8,05 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,92 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,66 (дд, $J = 7,6, 0,9$ Гц, 1H), 7,63 - 7,53 (м, 2H), 7,22 - 7,14 (м, 2H), 5,84 - 5,74 (м, 1H), 5,10 - 5,07 (м, 2H), 5,06 (кв, $J = 1,3$ Гц, 1H), 4,98 (д.кв, $J = 17,0, 1,4$ Гц, 1H), 4,89 (дт, $J = 6,1, 1,4$ Гц, 2H), 2,71 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 2,59 (с, 1H), 2,24 (дд, $J = 16,4, 7,8$ Гц, 2H), 2,04 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 1,73 (тд, $J = 10,9, 6,8$ Гц, 6H). LC-MS: m/z : $[\text{M}+1]^+ = 543,0$.

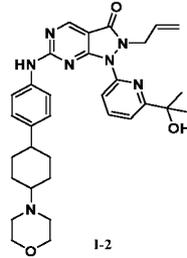
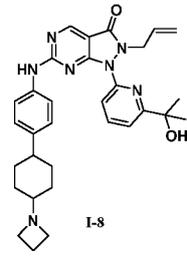
[0824] **Вариант осуществления 41**

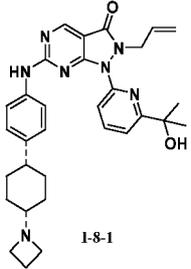
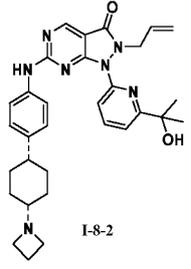
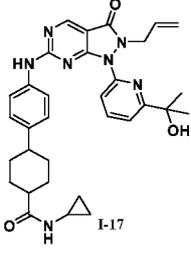
[0825] Соединение (**I-41-1**) и соединение (**I-41-2**) могут быть синтезированы тем же способом, что и описанный в варианте осуществления 1, с использованием 5-бром-2-нитропиридина в качестве исходного сырья. Соединение **1-41-1**: время удерживания (RT) согласно HPLC = 6,17 мин (условия проведения HPLC: подвижная фаза А = вода (с 0,1% HCOOH), подвижная фаза В = ацетонитрил; градиентное элюирование: 5% подвижная фаза В \rightarrow 95% подвижная фаза В), $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, хлороформ- d) δ 9,00 (с, 1H), 8,30 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 8,22 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,96 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,73 (дд, $J = 8,1, 0,8$ Гц, 1H), 7,55 (дд, $J = 8,7, 2,4$ Гц, 1H), 7,44 (дд, $J = 7,7, 0,8$ Гц, 1H), 5,77 - 5,66 (м, 1H), 5,12 - 5,05 (м, 1H), 4,97 (д.кв, $J = 17,0, 1,4$ Гц, 1H), 4,76 (дт, $J = 6,3, 1,3$ Гц, 2H), 2,70 (с, 1H), 2,56 (с, 6H), 2,23 (кв, $J = 9,5$ Гц, 4H), 2,11 - 2,01 (м, 4H), 1,58 (т, $J = 10,3$ Гц, 6H). LC-MS: m/z : $[\text{M}+1]^+ = 529,1$. Соединение **1-41-2**: время удерживания (RT) согласно HPLC = 6,28 мин (условия

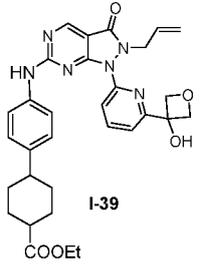
проведения HPLC: подвижная фаза А = вода (с 0,1% НСООН), подвижная фаза В = ацетонитрил; градиентное элюирование: 5% подвижная фаза В → 95% подвижная фаза В), $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,99 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,32 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 8,26 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,10 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,78 (дд, J = 8,1, 0,8 Гц, 1H), 7,47 - 7,41 (м, 1H), 5,79 - 5,71 (м, 1H), 5,08 (д.кв, J = 10,1, 1,2 Гц, 1H), 4,97 (д.кв, J = 17,0, 1,3 Гц, 1H), 4,77 (дт, J = 6,2, 1,4 Гц, 2H), 3,99 (с, 1H), 2,75 (д, J = 11,0 Гц, 1H), 2,52 (с, 6H), 2,32 - 2,18 (м, 1H), 2,09 (д, J = 14,4 Гц, 4H), 1,31 (д, J = 22,8 Гц, 4H). LC-MS: m/z: $[\text{M}+1]^+$ = 529,1.

[0826] На основании представленных выше вариантов осуществления получали соединения, представленные в Таблице 1, и их структурные характеристики были следующими:

[0827] Таблица 1. Перечень соединений

Соединение	Структура	Характеристические данные	Способ
I-2		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, MeOD) δ 8,85 (с, 1H), 8,00 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,80 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,68 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 7,28 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 5,78 - 5,68 (м, 1H), 5,06 (д, J = 10,3 Гц, 1H), 4,95 (с, 1H), 4,82 (с, 2H), 3,82 - 3,76 (м, 1H), 2,81 (с, 1H), 2,71 (с, 3H), 2,49 (с, 1H), 2,08 (д, J = 10,9 Гц, 3H), 1,94 (д, J = 15,0 Гц, 3H), 1,72 (с, 4H), 1,59 (д, J = 7,0 Гц, 6H). LC-MS: m/z: $(\text{M}+\text{H})^+$ = 570,3.	I-1
I-8		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,86 (с, 1H), 7,93 - 7,85 (м, 1H), 7,78 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,52 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,39 (дд, J = 7,6, 0,7 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 5,71 (ддт, J = 16,4, 10,2, 6,2 Гц, 1H), 5,05 (дд, J = 10,2, 1,1 Гц, 1H), 4,94 (дд, J = 17,1, 1,3 Гц, 1H), 4,77 (д, J = 6,2 Гц, 2H), 4,11 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 3,24 (т, J = 7,0 Гц, 4H), 2,52 - 2,43 (м, 1H), 2,14 - 2,00 (м, 3H), 1,92 (д, J = 11,2 Гц, 4H), 1,60 (с, 6H), 1,45 (дт, J = 14,9, 7,5 Гц, 2H), 1,23 - 1,08 (м, 2H). LC-MS: m/z: $(\text{M}+\text{H})^+$ = 540,4.	I-1 См. вариант осуществления 8 для деталей

Соединение	Структура	Характеристические данные	Способ
I-8-1		<p>^1H-ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,86 (с, 1H), 7,93 - 7,85 (м, 1H), 7,78 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,52 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,39 (дд, $J = 7,6, 0,7$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 5,71 (ддт, $J = 16,4, 10,2, 6,2$ Гц, 1H), 5,05 (дд, $J = 10,2, 1,1$ Гц, 1H), 4,94 (дд, $J = 17,1, 1,3$ Гц, 1H), 4,77 (д, $J = 6,2$ Гц, 2H), 4,11 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 3,24 (т, $J = 7,0$ Гц, 4H), 2,52 - 2,43 (м, 1H), 2,14 - 2,00 (м, 3H), 1,92 (д, $J = 11,2$ Гц, 4H), 1,60 (с, 6H), 1,45 (дт, $J = 14,9, 7,5$ Гц, 2H), 1,23 - 1,08 (м, 2H). LC-MS: m/z: $(\text{M}+\text{H})^+ = 540,4$.</p> <p>После тестирования, время удерживания соединения было индивидуально отличительным: время удерживания (RT) согласно HPLC = 10,78 мин (условия проведения HPLC: подвижная фаза А = вода (с 0,1% HCOOH), подвижная фаза В = ацетонитрил; градиентное элюирование: 5% подвижная фаза В \rightarrow 50% подвижная фаза В). Поэтому, его циклогексильный фрагмент находился в <i>цис</i> или <i>транс</i> конфигурации. Это может быть дополнительно подтверждено тесно связанным вариантом осуществления 8-2.</p>	I-1 См. вариант осуществления 8-1 для деталей
I-8-2		<p>^1H-ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,87 (с, 1H), 7,92 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,80 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,52 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,39 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,29 - 7,25 (м, 2H), 5,82-5,63 (м, 1H), 5,12-4,91 (м, 2H), 4,78 (д, $J = 6,2$ Гц, 2H), 4,01 (с, 1H), 3,17 (с, 4H), 2,53 (с, 1H), 2,33 (с, 1H), 2,06 (д, $J = 4,4$ Гц, 2H), 1,89 (д, $J = 11,6$ Гц, 2H), 1,75 (д, $J = 14,1$ Гц, 2H), 1,59 (д, $J = 17,2$ Гц, 8H), 1,46 (т, $J = 13,1$ Гц, 2H). LC-MS: $540,0[\text{M}+1]^+$. время удерживания (RT) согласно HPLC = 10,997 мин (условия проведения HPLC: подвижная фаза А = вода (с 0,1% HCOOH), подвижная фаза В = ацетонитрил; градиентное элюирование: 5% подвижная фаза В \rightarrow 50% подвижная фаза В).</p>	См. вариант осуществления 8-2 или вариант осуществления 8-3
I-17		<p>^1H-ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,84 (д, $J = 3,7$ Гц, 1H), 7,94 (дд, $J = 14,8, 6,9$ Гц, 1H), 7,76 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,58 - 7,50 (м, 2H), 7,42 (дд, $J = 7,5, 4,1$ Гц, 1H), 7,22 (дд, $J = 15,8, 8,5$ Гц, 2H), 5,71 (дд, $J = 11,5, 5,4$ Гц, 2H), 5,07 (д, $J = 10,2$ Гц, 1H), 4,95 (д, $J = 17,1$ Гц, 1H), 4,77 (д, $J = 6,1$ Гц, 2H), 2,82 - 2,72 (м, 1H), 2,60 (с, 1H), 2,12 - 2,01 (м, 3H), 1,92 (д, $J = 12,5$ Гц, 1H), 1,81 - 1,67 (м, 3H), 1,62 (с, 6H), 1,54 - 1,43 (м, 1H), 0,93 - 0,78 (м, 3H), 0,52 (с, 2H). LC-MS: m/z: $(\text{M}+\text{H})^+ = 568,4$.</p>	I-7

Соединение	Структура	Характеристические данные	Способ
I-39		¹ H-ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,85 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 8,05 (тд, J = 7,9, 4,8 Гц, 1H), 7,96 - 7,86 (м, 1H), 7,67 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,59 (ддд, J = 9,2, 4,6, 2,3 Гц, 2H), 7,25 - 7,19 (м, 1H), 7,19 - 7,11 (м, 1H), 5,78 (ддт, J = 16,5, 10,1, 6,1 Гц, 1H), 5,12 - 5,07 (м, 2H), 5,06 (т, J = 1,3 Гц, 1H), 4,98 (дд, J = 17,0, 1,4 Гц, 1H), 4,90 (д, J = 1,4 Гц, 2H), 4,25 - 4,19 (м, 1H), 4,14 (дд, J = 14,1, 7,1 Гц, 1H), 2,34 - 2,12 (м, 2H), 2,07 (дд, J = 17,0, 4,1 Гц, 1H), 1,99 - 1,82 (м, 1H), 1,74 - 1,65 (м, 2H), 1,65 - 1,53 (м, 2H), 1,31 (д, J = 4,2 Гц, 3H), 1,29 - 1,25 (м, 2H). LC-MS: m/z: [M+1] ⁺ = 571,1.	I-4

[0828] Вариант осуществления эффекта 1

[0829] I. Ингибирующий эффект соединения в отношении киназы WEE1 *in vitro*

[0830] Способ тестирования:

[0831] Тестируемые соединения подвергали скринингу методом ELISA на активность в отношении киназы WEE1 при концентрации АТФ, равной K_m . Соединения подвергали скринингу на активность в отношении киназы WEE1 для оценки киназа-ингибирующей активности тестируемых соединений. В процессе определения, начальная концентрация тестируемых соединений была выбрана равной 100 нМ, и для каждого соединения было выбрано 6 концентраций градиентного разбавления, причем коэффициент разбавления градиента был 4-кратным, для каждой концентрации значение определяли в двух одинаковых лунках, и в качестве стандартного контроля использовали МК1775.

[0832] WEE1 приобретали у CarnaBiosciences, Inc.; артикул 05-177; диметилсульфоксид приобретали у Sigma-Aldrich, артикул D8418; АТФ приобретали у Sigma-Aldrich, артикул A7699; раствор DTT приобретали у Sigma-Aldrich, артикул 43816; протеинтирозинкиназный (РТК) субстрат (poly-Glu-Tyr) приобретали у Sigma-Aldrich, артикул P4476; P-Tyr (PY99) приобретали у Santa Cruz, артикул sc-7020; анти-мышинные IgG HRP-связанные антитела приобретали у Santa Cruz, артикул 7076S; ТМВ систему жидкого субстрата приобретали у Sigma-Aldrich, артикул T0440; микропланшет с плоским дном Costar Stripwell No Lid 1×8 с подтвержденным высоким связыванием приобретали у Sigma-Aldrich, артикул 42592; 96-луночный планшет для соединения приобретали у Thermo Scientific, артикул 267245.

[0833] Стадии тестирования:

[0834] 1. Нанесение субстрата: 1) Отбирали подходящий объем субстрата (poly-Glu-Tyr) протеинтирозинкиназы (РТК) в растворе для хранения субстрата, 10-кратно

разбавляли его PBS, и разбавляли концентрацию от 250 мг/мл до 25 мг/мл. Эту смесь добавляли в 96-луночный планшет с высокой адсорбцией в количестве 125 мкл на лунку. Планшет помещали на ночь в инкубатор при 37°C для покрытия. 2) Спустя 24 часа, 96-луночный планшет вынимали, жидкость из 96-луночного планшета выливали, трижды очищали его отмывочным буфером, и инкубатор при 37°C переворачивали и сушили в течение 2 часов.

[0835] 2. Приготовление и перенос соединения: 1) разбавление соединения: отбирали 10 мМ раствор соединения для хранения, соединение разбавляли DMSO в 96-луночном планшете для соединений в несколько этапов до получения начальной 100× концентрации соединения в качестве первой концентрации, и затем использовали DMSO для 4-кратного градиентного разведения до получения всего 6 концентраций; после этого 2 мкл градиентного раствора для разбавления добавляли к 48 мкл 1× реакционного буфера, соответственно, с получением 4× соединения; 2) 4× соединения переносили: 10 мкл 4× соединений из 96-луночного планшета для соединений, полученные на предыдущем этапе, переносили в сухой 96-луночный планшет с высокой адсорбцией; 10 мкл следующих растворов добавляли в контрольные лунки без соединения и контрольные лунки с АТФ: 2 мкл DMSO добавляли к 48 мкл 1× реакционного буфера.

[0836] 3. Стадия ферментативной реакции: 1) киназу WEE1 и АТФ приготавливали в виде 2× раствора фермента и 4× раствора АТФ, соответственно, в 1× реакционном буфере. В данном скрининге, конечная концентрация киназы WEE1 составляла 0,15 нг/мкл, и конечная концентрация АТФ составляла 12 мкМ; 2) 20 мкл 2× раствора фермента добавляли в 96-луночный планшет с высокой адсорбцией; 3) в 96-луночный планшет с высокой адсорбцией добавляли 10 мкл 4× раствора АТФ, и в контрольную группу с АТФ добавляли 10 мкл 1× реакционного буфера; 4) планшет помещали в центрифугу HERAEUS Multifuge X1R при 2000 об/мин на 20 с, а затем помещали в комнатную температуру, и проводили реакцию в течение 60 минут.

[0837] 4. Стадия завершения реакции: 1) выливали реакционную смесь из планшета, в каждую лунку добавляли 200 мкл отмывочного буфера, и промывали 5 раз; добавляли первичное антитело Р-Туг (PY99) (соотношение разведения 1: 2000) в количестве 100 мкл на лунку при комнатной температуре на 30 мин. 2) Выливали первичное антитело из планшета, в каждую лунку добавляли 200 мкл отмывочного буфера, и промывали 5 раз; добавляли вторичное анти-мышинное IgG HRP-связанное антитело (соотношение разведения 1:2000) в количестве 100 мкл на лунку при комнатной температуре на 30 мин. 3) Выливали вторичное антитело из планшета, промывали 5 раз отмывочным буфером, добавляли ТМВ в количестве 100 мкл на лунку, и проводили окрашивание в течение 10-30

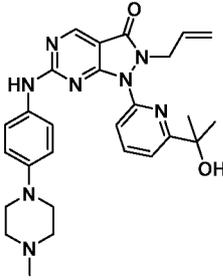
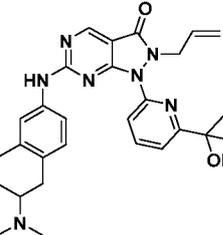
мин в зависимости от насыщенности цвета. Реакцию останавливали посредством добавления 1н серной кислоты перед считыванием.

[0838] 5. Обнаружение и обработка данных: 1) Поглощение света при 450 нм считывали на ThermoScientific MultiScan GO, и в то же время при 650 нм считывали фоновую интенсивность. 2) Для аппроксимации кривых с переменным наклоном (четыре параметра) по данным логарифмической зависимости концентрации ингибитора относительно величины ответа использовали Graphpad Prism 5.0.

[0839] II. Полученные результаты тестирования.

[0840] Строение контрольных образцов, использованных в тестах, представлена в Таблице 2.

[0841] Таблица 2. Строение контрольных образцов

Номер контрольного образца	Химическая структура
Контроль 1 (AZD1775/МК1775)	
Контроль 2 (Соединение патентной заявки WO 2019/096322 A1)	

[0842] Результаты тестирования подробно представлены в Таблице 3.

[0843] Таблица 3. Результаты тестирования ингибирующей активности в отношении фермента WEE1 и ингибирующей активности на клетках

Соединение №	WEE1 IC ₅₀ , нМ	Соединение №	WEE1 IC ₅₀ , нМ
Контроль 1	2,57	Контроль 2	1,98
I-1-1	1,90	I-1-2	2,08
I-2	2,57	I-3-1	0,35
I-3-2	0,66	I-5	7,15
I-6	6,76	I-7	6,53
I-8	1,52	I-8-1	1,52
I-8-2	3,52	I-15-1	1,52
I-15-2	1,68	I-17	4,05

Соединение №	WEE1 IC ₅₀ , нМ	Соединение №	WEE1 IC ₅₀ , нМ
I-19	3,89	I-20	3,45
I-23	0,71	I-31	2,05
I-32	7,39	I-33	4,22
I-34	3,30	I-36-2	2,92
I-37	1,99	I-38	1,68
I-39	2,08	I-40	4,58
I-41-1	2,11	I-41-2	2,74

[0844] Заключение: Как представлено в Таблице 3, соединения согласно настоящему изобретению характеризуются хорошим ингибирующим эффектом в отношении киназы WEE1.

[0845] **Вариант осуществления эффекта 2** – Тест на биодоступность *in vivo* на мышах

[0846] I. Экспериментальные животные и тестируемые продукты

[0847] 1. Экспериментальные животные

Виды	Подвид	Сертификационный номер	Вес (г)	Количество (шт.)
Мыши	ICR	20180006002806	20	60

[0848] Все представленное выше было предоставлено Shanghai Sino-British SIPPR Lab. Animal Ltd.

[0849] 2. Приготовление тестируемых продуктов

[0850] 2.1 Приготовление маточного раствора

[0851] К порошку соединения согласно настоящему изобретению добавляли 404,6 мкл DMSO до полного растворения соединения, и приготавливали 50 мг/мл маточный раствор в очищенном виде.

[0852] 2.2 Приготовление раствора для введения

[0853] Соединение согласно настоящему изобретению: аккуратно отмеряли 24 мкл маточного раствора, разбавляли до 4 мл раствором с соотношением 0,9% изотонический раствор:PEG400 = 8:2, концентрация препарата составляла 0,3 мг/мл, раствор был в очищенном виде, и его использовали в качестве раствора для внутривенного введения. Кроме того, аккуратно отмеряли 80 мкл маточного раствора, и добавляли 0,5% СМС-На до 8 мл для преобразования его в стандартную суспензию с концентрацией в 0,5 мг/мл, которую использовали в качестве раствора для внутрижелудочного введения.

[0854] II. Эксперименты на животных

[0855] Группа с внутривенным введением: 24 мыши ICR, весом 20 ± 2 г, внутривенно получали раствор соединения согласно настоящему изобретению посредством внутривенной инъекции в объеме 10 мл/кг с дозой 3 мг/кг, образцы крови забирали из венозного сплетения дна матки мыши за 2, 5, 15, 30, 60, 90, 120, 240, 360, 480, 600 и 1440 минут до и после введения.

[0856] Группа с внутрижелудочным введением: 24 мыши ICR, весом 20 ± 2 г, внутрижелудочно получали раствор соединения согласно настоящему изобретению посредством внутрижелудочного введения в объеме 20 мл/кг с дозой 10 мг/кг, образцы крови забирали из венозного сплетения дна матки мыши за 5, 15, 30, 60, 90, 120, 240, 360, 480, 600 и 1440 минут до и после введения.

[0857] Образцы крови центрифугировали при 8000 об/мин в течение 5 мин, и хранили плазму в пробирках для центрифугирования при -20°C для дальнейшего применения.

[0858] III. Обработка образцов плазмы

[0859] 1. Получение стандартной кривой

[0860] Диапазон концентраций стандартного рабочего раствора составлял 60, 20, 6, 2, 0,6, 0,2, 0,1, 0,04, мкг/мл.

[0861] Для приготовления образцов с серией концентраций, равных 3, 1, 0,3, 0,1, 0,03, 0,01, 0,005, 0,002 и 0,001 г/мл, отбирали 47,5 мкл чистой плазмы мышей, и добавляли 2,5 мкл рабочего раствора для получения стандартной кривой; образцы равномерно перемешивали на вортексе, для преципитации белка добавляли 300 мкл ацетонитрила, содержащего внутренний стандарт (пропранолол, 25 нг/мл), образцы перемешивали на вортексе в течение 10 мин при 6000g и 4°C , центрифугировали в течение 10 мин, и вносили супернатант в 96-луночный планшет.

[0862] Обработка образца QC

[0863] Диапазон концентраций рабочего раствора QC: низкая – 0,06 мкг/мл; средняя – 1,6 мкг/мл; высокая – 48 мкг/мл.

[0864] Для приготовления образцов с серией концентраций, равных 2,4, 0,08, 0,003 мкг/мл, отбирали 47,5 мкл чистой плазмы мышей, и добавляли 2,5 мкл рабочего раствора QC; образцы равномерно перемешивали на вортексе, для преципитации белка добавляли 300 мкл ацетонитрила, содержащего внутренний стандарт (пропранолол, 25 нг/мл), образцы перемешивали на вортексе в течение 10 мин при 6000g и 4°C , центрифугировали в течение 10 мин, и вносили супернатант в 96-луночный планшет.

[0865] 3. Обработка образцов плазмы

[0866] Для преципитации белка, к 50 мкл образцов плазмы добавляли 300 мкл ацетонитрила, содержащего внутренний стандарт (пропранолол, 25 нг/мл), образцы перемешивали на вортексе в течение 10 мин при 6000g и 4°C, и центрифугировали в течение 10 мин; за 1 час до внутривенной инъекции отбирали супернатант, разбавляли его в 10 раз ацетонитрилом, содержащим внутренний стандарт, оставшийся супернатант хранили неразбавленным, снова центрифугировали в течение 10 мин при 6000g и 4°C, отбирали супернатант, а затем вносили в 96-луночный планшет.

[0867] IV. Результаты экспериментов по изучению биодоступности на мышах

[0868] 1. Тестируемые параметры

[0869] Доза; пиковая концентрация: C_{max} ; пиковое время: T_{max} ; площадь под кривой временной зависимости концентрации лекарства AUC_{last} от времени 0 до времени t ; время полувыведения: $T_{1/2}$; среднее время удерживания: MRT; клиренс: Cl; кажущийся объем распределения: V_z ; объем распределения в равновесном состоянии: V_{ss} ; абсолютная биодоступность: F.

[0870] 2. Данные по фармакокинетике в экспериментах на мышах

[0871] Фармакокинетические параметры соединения в экспериментах на мышах после внутривенной инъекции или внутрижелудочного введения представлены ниже в Таблице 4 и Таблице 5.

[0872] Таблица 4 – Фармакокинетические параметры соединения в экспериментах на мышах

		Контроль 1 (МК1775)		Контроль 2		I-1-1		I-8	
		в/в	п/о	в/в	п/о	в/в	п/о	в/в	п/о
Доза	мг/кг	3	10	3	10	3	10	3	10
C_{max}	нг/мл	773,8 ±	205,2 ±	646,40 ±	27,79 ±	700,8 ±	245,2 ±	644,0 ±	58,08 ±
		53,79	124,5	76,85	4,76	142,5	220,3	132,2	7,09
T_{max}	ч	0,05 ±	0,33 ±	0,03	1,67 ±	0,03	2,50 ±	0,03	1,67 ±
		0,03	0,14		2,02		1,32		0,29
AUC_{last}	(ч)×(нг/мл)	273,1 ±	151,7 ±	261,52 ±	80,15 ±	372,5 ±	528,6 ±	317,5 ±	637,9 ±
		21,34	62,14	26,93	9,62	24,38	331,1	34,41	302,3
$T_{1/2}$	ч	0,65 ±	3,10 ±	1,37 ±	2,51 ±	4,31 ±	3,10 ±	1,22 ±	1,57 ±
		0,03	0,22	0,33	1,85	1,51	9,02	0,10	0,39
MRT	ч	0,42 ±	4,33 ±	0,86 ±	3,78 ±	1,75 ±	4,33 ±	1,11 ±	3,47 ±
		0,02	0,28	0,16	1,56	0,46	9,02	0,08	1,22
Cl	л/кг×ч	10,99 ±	/	11,3 ±	/	7,74 ±	/	9,29 ±	/
		0,87		1,20		0,36		0,85	

		Контроль 1 (МК1775)		Контроль 2		I-1-1		I-8	
		в/в	п/о	в/в	п/о	в/в	п/о	в/в	п/о
Vz	л/кг	10,31 ± 1,12	/	22,2 ± 3,29	/	48,52 ± 18,38	/	16,33 ± 2,48	/
Vss	л/кг	4,58 ± 0,44	/	9,69 ± 0,96	/	13,61 ± 3,95	/	10,32 ± 0,86	/
F	%		16,67		9,19		42,57		60,27

[0873] Таблица 5 – Фармакокинетические параметры соединения в экспериментах на мышах

		I-8-1	
		в/в	п/о
Доза	мг/кг	3	10
C _{max}	нг/мл	644,0 ± 132,2	58,08 ± 7,09
T _{max}	ч	0,03	1,67 ± 0,29
AUC _{last}	(ч)×(нг/мл)	317,5 ± 34,41	637,9 ± 302,3
T _{1/2}	ч	1,22 ± 0,10	1,57 ± 0,39
MRT	ч	1,11 ± 0,08	3,47 ± 1,22
Cl	л/кг×ч	9,29 ± 0,85	/
Vz	л/кг	16,33 ± 2,48	/
Vss	л/кг	10,32 ± 0,86	/
F	%		60,27

[0874] Заключение: Соединение согласно настоящему изобретению способно значительно улучшать фармакокинетику в экспериментах на мышах.

[0875] **Вариант осуществления эффекта 3** – Тест на биодоступность *in vivo* у яванских макак

[0876] I. Экспериментальные животные и субъекты

[0877] Двенадцать самцов яванских макак, подвергавшихся воздействию, приобретали у Guangxi Guidong Primate Development Experiment Co. LTD.

Группирование	Субъекты	Число	Доза	Вводимая концентрация	Вводимый объем	Способ введения	Собираемый образец
		самцы	(мг/кг)	(мг/мл)	(мл/kg)		
1	I-8-1	3	3	1,5	2	в/в	плазма
2		3	20	4	5	п/о*	плазма

Группирование	Субъекты	Число	Доза	Вводимая концентрация	Вводимый объем	Способ введения	Собираемый образец
		самцы	(мг/кг)	(мг/мл)	(мл/кг)		
3	AZD1775	3	3	1,5	2	в/в	плазма
4		3	20	4	5	п/о*	плазма

[0878] Примечание: * указывает на голодание, пищу убирали в 16:00-17:00 в течение суток накануне введения, и добавляли пищу приблизительно спустя 4 часа после введения на утро суток введения.

[0879] II. Приготовление субъектов

[0880] Тестируемый продукт приготавливали с концентрацией свободной щелочи и не преобразовывали.

[0881] III. Приготовление раствора для введения

[0882] I. Приготовление I-8-1:

[0883] Аккуратно взвешивали 54,31 мг I-8-1, и добавляли 1,08 мл DMSO, затем смесь перемешивали на вортексе в течение 1 мин, обрабатывали ультразвуком в течение 15 мин, а затем разбавляли до 36 мл раствором с соотношением 10% HP-β-циклодекстрин (приготовленный в изотоническом растворе):PEG = 8:2, и перемешивали на вортексе в течение 1 мин. Для внутривенного введения группе 1 приготавливали бесцветный очищенный раствор для введения (значение pH составляло приблизительно pH 7) в концентрации 1,5 мг/мл.

[0884] Аккуратно взвешивали 300,9 мг I-8-1, и добавляли 75 мл 0,5% СМС-Na, смесь полностью измельчали и перемешивали в течение 5 мин. Для перорального введения группе 2 приготавливали белую суспензию (значение pH составляло приблизительно pH 7) в концентрации 4 мг/мл.

[0885] 2. Приготовление AZD1775:

[0886] Аккуратно взвешивали 54,05 мг AZD1775, и добавляли 1,08 мл DMSO, затем смесь перемешивали на вортексе в течение 1 мин, обрабатывали ультразвуком в течение 15 мин, а затем разбавляли до 36 мл раствором с соотношением 10% HP-β-циклодекстрин (приготовленный в нормальном солевом растворе):PEG = 8:2, и перемешивали на вортексе в течение 1 мин. Для внутривенного введения группе 3 приготавливали желтый очищенный раствор для введения (значение pH составляло приблизительно pH 7) в концентрации 1,5 мг/мл.

[0887] Аккуратно взвешивали 300,7 мг AZD1775, и добавляли 75 мл 0,5% СМС-Na, смесь полностью измельчали и перемешивали в течение 5 мин. Для перорального введения группе 4 приготавливали желтую суспензию (значение pH составляло приблизительно pH 7) в концентрации 4 мг/мл.

[0888] IV. Эксперименты на животных

[0889] 1. Доза и путь введения

[0890] Перед введением все животные голодали в течение ночи (приблизительно 12 часов), и получали пищу при необходимости и получали соединение в соответствии с представленной ниже таблицей.

Группирование	Пол	Субъекты	Масса (кг)	Доза субъектов (мг/кг)	Концентрация растворов субъектов* (мг/мл)	Вводимый объем (мл/кг)	Доза (мл)	Путь введения
1	М	I-8-1	2,30	3	1,5	2	4,6	в/в
1	М	I-8-1	2,30	3	1,5	2	4,6	в/в
1	М	I-8-1	2,45	3	1,5	2	5,0	в/в
2	М	I-8-1	2,50	20	4	5	13	п/о
2	М	I-8-1	2,85	20	4	5	14	п/о
2	М	I-8-1	2,45	20	4	5	12	п/о
3	М	AZD1775	2,35	3	1,5	2	4,8	в/в
3	М	AZD1775	2,55	3	1,5	2	5,2	в/в
3	М	AZD1775	2,35	3	1,5	2	4,8	в/в
4	М	AZD1775	2,20	20	4	5	11	п/о
4	М	AZD1775	2,30	20	4	5	12	п/о
4	М	AZD1775	2,50	20	4	5	13	п/о

[0891] *Концентрацию лекарства рассчитывали в соответствии со свободным основанием.

[0892] **Все животные голодали в течение ночи перед введением (пищу убирали приблизительно в 16:00-17:00 в течение суток накануне введения), и добавляли пищу приблизительно спустя 4 часа после введения на утро суток введения.

[0893] 2. Сбор и обработка образцов плазмы

[0894] Группа внутривенного введения: перед введением (0 ч), 0,033 ч, 0,083 ч, 0,25 ч, 0,5 ч, 1 ч, 1,5 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч, 12 ч, 24 ч после введения.

[0895] Группа перорального введения: перед введением (0 ч), 0,083 ч, 0,25 ч, 0,5 ч, 1,5 ч, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч, 12 ч, 24 ч после введения.

[0896] Образцы крови собирали посредством пункции вены нижней конечности или других подходящих кровеносных сосудов в количестве 1 мл для одной временной точке (перед введением от каждого животного собирали 3 мл образцов крови), предохраняли от свертывания с использованием гепарина натрия, и помещали на лед после забора. Плазму отделяли при 2200 г/мин, 10 мин, при температуре 2-8°C, образцы плазмы хранили при температуре -80°C в морозильной камере до переноса клиенту. Образцы плазмы хранили на сухом льду и переносили клиенту. Конечная обработка образца фиксировали в протоколе эксперимента.

[0897] V. Обработка образцов плазмы

[0898] 1. Получение стандартной кривой

[0899] Диапазон концентраций стандартного рабочего раствора составлял 60, 20, 6, 2, 0,6, 0,2, 0,1, 0,04, 0,02 мкг/мл.

[0900] Для приготовления образцов с серией концентраций, равных 3, 1, 0,3, 0,1, 0,03, 0,01, 0,005, 0,002 и 0,001 г/мл, отбирали 47,5 мкл чистой плазмы яванских макаков, и добавляли 2,5 мкл рабочего раствора для получения стандартной кривой; образцы равномерно перемешивали на вортексе, для преципитации белка добавляли 300 мкл ацетонитрила, содержащего внутренний стандарт (пропранолол, 25 нг/мл), образцы перемешивали на вортексе при 6000g, и центрифугировали в течение 10 мин. В 96-луночный планшет вносили 80 мкл супернатанта.

[0901] 2. Обработка образца QC

[0902] Диапазон концентраций рабочего раствора QC: низкая – 0,06 мкг/мл; средняя – 1,6 мкг/мл; высокая – 48 мкг/мл.

[0903] Для приготовления образцов с серией концентраций, равных 2,4, 0,08 и 0,003 мкг/мл, отбирали 47,5 мкл чистой плазмы яванских макаков, и добавляли 2,5 мкл рабочего раствора; образцы равномерно перемешивали на вортексе, добавляли 300 мкл ацетонитрила, содержащего внутренний стандарт (пропранолол, 25 нг/мл), образцы перемешивали на вортексе при 6000g, и центрифугировали в течение 10 мин. В 96-луночный планшет вносили 80 мкл супернатанта.

[0904] 3. Обработка образцов плазмы

[0905] Для преципитации белка, к 50 мкл образцов плазмы, содержащих внутренний стандарт (пропранолол, 25 нг/мл), добавляли 300 мкл ацетонитрила, перемешивали на вортексе в течение 10 мин, центрифугировали при 6000g в течение 10 мин, после чего в группе внутривенного инъекционного введения I-8-1 и AZD1775 для временной точки «1 час до введения» проводили 10-кратное разбавление ацетонитрилом, содержащим внутренний стандарт (пропранолол, 25 нг/мл), оставшийся супернатант не разбавляли, снова центрифугировали при 6000g при 4°C в течение 10 мин, супернатант отбирали и вносили его в 96-луночный планшет.

[0906] VI. Результаты экспериментов по изучению биодоступности в экспериментах на яванских макаках

[0907] 1. Тестируемые параметры

[0908] Доза; пиковая концентрация: C_{max} ; пиковое время: T_{max} ; площадь под кривой временной зависимости концентрации лекарства AUC_{last} от времени 0 до времени t ; время полувыведения: $T_{1/2}$; среднее время удерживания: MRT; клиренс: Cl; кажущийся объем

распределения: V_z ; объем распределения в равновесном состоянии: V_{ss} ; абсолютная биодоступность: F .

[0909] 2. Данные по фармакокинетике

[0910] Фармакокинетические параметры соединения в экспериментах на яванских макаках после внутривенной инъекции или внутривенного введения представлены ниже в Таблице 6.

[0911] Таблица 6 – Фармакокинетические параметры соединений в экспериментах на яванских макаках

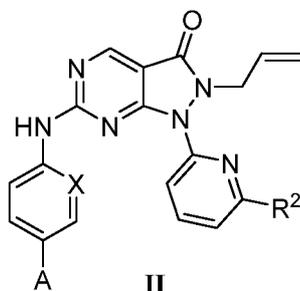
Параметры		AZD1775-в/в	AZD1775-п/о	I-8-1-в/в	I-8-1-п/о
Доза	мг/кг	3	20	3	20
C_{max}	нг/мл	1202 ± 134,2	1627, ± 243,7	838,4 ± 190,0	720,8 ± 260,4
T_{max}	ч	2,69 ± 4,60	2,00	0,03	4,50 ± 2,60
AUC_{last}	(ч)×(нг/мл)	4494 ± 1719	8155 ± 818,2	957,6 ± 126,3	6548 ± 3043
AUC_{extra}	(ч)×(нг/мл)	47,62 ± 58,18	8,46 ± 1,91	16,11 ± 9,34	187,03 ±
AUC_{tot}	(ч)×(нг/мл)	4542 ± 1777	8163 ± 819,7	973,8 ± 131,4	6735 ± 3201
$T_{1/2}$	ч	2,78 ± 0,26	2,03 ± 1,22	2,05 ± 1,24	3,71 ± 0,72
MRT	ч	6,53 ± 2,51	3,58 ± 0,07	3,17 ± 0,82	7,91 ± 2,00
Клиренс	л/ч/кг	0,72 ± 0,23	/	3,12 ± 0,43	/
V_z	л/кг	2,84 ± 0,76	/	8,78 ± 4,22	/
V_{ss}	л/кг	4,33 ± 0,74	/	9,67 ± 1,32	/
BA	%		27,22		102,56

[0912] Заключение: Соединение согласно настоящему изобретению способно значительно улучшать фармакокинетику в экспериментах на яванских макаках.

[0913] Хотя выше были описаны конкретные варианты осуществления настоящего изобретения, специалистам в данной области техники следует понимать, что представленное является лишь исключительно примерами, и в указанные варианты осуществления могут быть внесены различные изменения и модификации без отступления от принципа и сущности настоящего изобретения. Поэтому, объем правовой охраны настоящего изобретения определяется прилагаемой формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Пиразолопиримидиновое соединение, представленное формулой II, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват, сольват его фармацевтически приемлемой соли, его метаболит или его пролекарство:



где А представляет собой C_3 - C_{20} циклоалкил, замещенный одним или двумя R^1 ;

X представляет собой CH или N;

R^1 независимо представляет собой галоген, $-OR^{1-1}$, $-SR^{1-2}$, $-CN$, $-NR^{1-3}R^{1-4}$, $-C(=O)R^{1-5}$, $-C(=NR^{1-6})R^{1-7}$, $=N-O-R^{1-9}$ или « C_2 - C_7 алкенил, C_2 - C_8 алкинил, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или C_1 - C_7 гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{1-8} ;

R^{1-1} независимо представляет собой « C_1 - C_7 алкил, C_2 - C_7 алкенил, C_2 - C_7 алкинил, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или C_1 - C_7 гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{1-1-1} ;

R^{1-1-1} независимо представляет собой галоген, гидроксил, amino, меркапто, циано, C_1 - C_7 алкил, C_1 - C_7 алкокси, C_1 - C_7 алкилтио, C_2 - C_7 алкенил, C_2 - C_7 алкинил, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил, C_1 - C_7 гетероарил или «amino, замещенный одним или двумя $R^{1-1-1-1}$ »; $R^{1-1-1-1}$ независимо представляет собой C_1 - C_7 алкил или C_3 - C_{14} циклоалкил;

R^{1-2} независимо представляет собой водород или « C_1 - C_7 алкил, C_2 - C_7 алкенил, C_2 - C_7 алкинил, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или C_1 - C_7 гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{1-2-1} ;

R^{1-2-1} независимо представляет собой водород, галоген, гидроксил, amino, меркапто, циано, C_1 - C_7 алкил, C_1 - C_7 алкокси, C_1 - C_7 алкилтио, C_2 - C_7 алкенил, C_2 - C_7 алкинил, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил, C_1 - C_7 гетероарил или «amino, замещенный одним или двумя $R^{1-2-1-1}$ »; $R^{1-2-1-1}$ независимо представляет собой C_1 - C_7 алкил или C_3 - C_{14} циклоалкил;

R^{1-3} и R^{1-4} независимо представляют собой водород, $-S(=O)_2R^{1-3-1}$, $-C(=O)R^{1-3-2}$, $-C(=NR^{1-3-3})NR^{1-3-5}R^{1-3-6}$, $-S(=O)_2NR^{1-3-7}R^{1-3-8}$, $-C(=O)NR^{1-3-9}R^{1-3-10}$ или « C_1 - C_7 алкил, C_2 - C_7

алкенил, C₂-C₇ алкинил, C₃-C₁₄ циклоалкил, C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или C₁-C₇ гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R¹⁻³⁻¹¹;

или R¹⁻³ и R¹⁻⁴ формируют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя R¹⁻³⁻¹²; один или несколько метиленов в C₃-C₁₄ гетероциклоалкиле необязательно и независимо замещены атомом кислорода, атомом серы, сульфинилом, сульфанилом, карбонилем, винилиденом или -N(R¹⁻³⁻¹³)-; R¹⁻³⁻¹³ независимо представляет собой C₁-C₇ алкил или C₃-C₁₄ циклоалкил;

R¹⁻³⁻¹ и R¹⁻³⁻² независимо представляют собой «C₁-C₇ алкил, C₂-C₇ алкенил, C₂-C₇ алкинил, C₃-C₁₄ циклоалкил, C₃-C₁₄ гетероциклоалкил или C₆-C₁₀ арил», необязательно замещенный одним или двумя R¹⁻³⁻¹⁻¹; R¹⁻³⁻¹⁻¹ независимо представляет собой C₁-C₇ алкил или C₃-C₁₄ циклоалкил;

R¹⁻³⁻³ независимо представляет собой водород, -CN, C₁-C₇ алкил, C₂-C₇ алкенил, C₂-C₇ алкинил или C₃-C₁₄ циклоалкил;

R¹⁻³⁻⁵, R¹⁻³⁻⁶, R¹⁻³⁻⁷, R¹⁻³⁻⁸, R¹⁻³⁻⁹ и R¹⁻³⁻¹⁰ независимо представляют собой водород, C₁-C₇ алкил, C₂-C₇ алкенил, C₂-C₇ алкинил или C₃-C₁₄ циклоалкил;

или R¹⁻³⁻⁵ и R¹⁻³⁻⁶ формируют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя R¹⁻³⁻⁵⁻¹; один или несколько метиленов в C₃-C₁₄ гетероциклоалкиле необязательно и независимо замещены атомом кислорода, атомом серы, сульфинилом, сульфанилом, карбонилем, винилиденом или -N(R¹⁻³⁻⁵⁻²)-; R¹⁻³⁻⁵⁻¹ независимо представляет собой C₁-C₇ алкил или C₃-C₁₄ циклоалкил; R¹⁻³⁻⁵⁻² независимо представляет собой C₁-C₇ алкил или C₃-C₁₄ циклоалкил;

или R¹⁻³⁻⁷ и R¹⁻³⁻⁸ формируют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя R¹⁻³⁻⁷⁻¹; один или несколько метиленов в C₃-C₁₄ гетероциклоалкиле необязательно и независимо замещены атомом кислорода, атомом серы, сульфинилом, сульфанилом, карбонилем, винилиденом или -N(R¹⁻³⁻⁷⁻²)-; R¹⁻³⁻⁷⁻¹ независимо представляет собой C₁-C₇ алкил или C₃-C₁₄ циклоалкил; R¹⁻³⁻⁷⁻² независимо представляет собой C₁-C₇ алкил или C₃-C₁₄ циклоалкил;

или R¹⁻³⁻⁹ и R¹⁻³⁻¹⁰ формируют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя R¹⁻³⁻⁹⁻¹; один или несколько метиленов в C₃-C₁₄ гетероциклоалкиле необязательно и независимо замещены атомом кислорода, атомом серы, сульфинилом, сульфанилом, карбонилем, винилиденом или -N(R¹⁻³⁻⁹⁻²)-; R¹⁻³⁻⁹⁻¹ независимо представляет собой C₁-C₇ алкил или C₃-C₁₄ циклоалкил; R¹⁻³⁻⁹⁻² независимо представляет собой C₁-C₇ алкил или C₃-C₁₄ циклоалкил;

R¹⁻³⁻¹¹ независимо представляет собой галоген, гидроксил, амино, меркапто, циано, C₁-C₇ алкил, C₁-C₇ алкокси, C₁-C₇ алкилтио, C₂-C₇ алкенил, C₂-C₇ алкинил, C₃-C₁₄

циклоалкил, C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил, C₁-C₇ гетероарил или «амино, замещенный одним или двумя R¹⁻³⁻¹¹⁻¹»; R¹⁻³⁻¹¹⁻¹ независимо представляет собой C₁-C₇ алкил или C₃-C₁₄ циклоалкил;

R¹⁻³⁻¹² независимо представляет собой галоген, гидроксил, amino, меркапто, циано, C₁-C₇ алкил, C₁-C₇ алкокси, C₁-C₇ алкилтио, C₂-C₇ алкенил, C₂-C₇ алкинил, C₃-C₁₄ циклоалкил, C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил, C₁-C₇ гетероарил или «амино, замещенный одним или двумя R¹⁻³⁻¹²⁻¹»; R¹⁻³⁻¹²⁻¹ независимо представляет собой C₁-C₇ алкил или C₃-C₁₄ циклоалкил;

R¹⁻⁵ независимо представляет собой водород, -NR¹⁻⁵⁻¹R¹⁻⁵⁻², -OR¹⁻⁵⁻³ или «C₁-C₇ алкил, C₂-C₇ алкенил, C₂-C₇ алкинил, C₃-C₁₄ циклоалкил, C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или C₁-C₇ гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R¹⁻⁵⁻⁴;

R¹⁻⁵⁻¹ и R¹⁻⁵⁻² независимо представляют собой водород, C₁-C₇ алкил, C₂-C₇ алкенил, C₂-C₇ алкинил или C₃-C₁₄ циклоалкил;

или R¹⁻⁵⁻¹ и R¹⁻⁵⁻² формируют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя R¹⁻⁵⁻¹⁻¹; один или несколько метиленов в C₃-C₁₄ гетероциклоалкиле необязательно и независимо замещены атомом кислорода, атомом серы, сульфинилом, сульфанилом, карбониллом, винилиденом или -N(R¹⁻⁵⁻¹⁻²)-; R¹⁻⁵⁻¹⁻¹ независимо представляет собой C₁-C₇ алкил или C₃-C₁₄ циклоалкил; R¹⁻⁵⁻¹⁻² независимо представляет собой C₁-C₇ алкил или C₃-C₁₄ циклоалкил;

R¹⁻⁵⁻³ независимо представляет собой водород, C₁-C₇ алкил, C₂-C₇ алкенил, C₂-C₇ алкинил, C₃-C₁₄ циклоалкил, C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или C₁-C₇ гетероарил;

R¹⁻⁵⁻⁴ независимо представляет собой галоген, гидроксил, amino, меркапто, циано, C₁-C₇ алкил, C₁-C₇ алкокси, C₁-C₇ алкилтио, C₂-C₇ алкенил, C₂-C₇ алкинил, C₃-C₁₄ циклоалкил, C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил, C₁-C₇ гетероарил или «амино, замещенный одним или двумя R¹⁻⁵⁻⁴⁻¹»; R¹⁻⁵⁻⁴⁻¹ независимо представляет собой C₁-C₇ алкил или C₃-C₁₄ циклоалкил;

R¹⁻⁶ независимо представляет собой водород, -CN, -ОН или «C₁-C₇ алкил, C₂-C₇ алкенил, C₂-C₇ алкинил, C₃-C₁₄ циклоалкил, C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или C₁-C₇ гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R¹⁻⁶⁻¹;

R¹⁻⁶⁻¹ независимо представляет собой галоген, гидроксил, amino, меркапто, циано, C₁-C₇ алкил, C₁-C₇ алкокси, C₁-C₇ алкилтио, C₂-C₇ алкенил, C₂-C₇ алкинил, C₃-C₁₄ циклоалкил, C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил, C₁-C₇ гетероарил или «амино, замещенный одним или двумя R¹⁻⁶⁻¹⁻¹»; R¹⁻⁶⁻¹⁻¹ независимо представляет собой C₁-C₇ алкил или C₃-C₁₄ циклоалкил;

R^{1-7} независимо представляет собой водород, $-OR^{1-7-1}$, $-NR^{1-7-2}R^{1-7-3}$ или « C_1-C_7 алкил, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{1-7-4} ;

R^{1-7-1} независимо представляет собой водород, C_1-C_7 алкил, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил;

R^{1-7-2} и R^{1-7-3} независимо представляют собой C_1-C_7 алкил, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил или C_3-C_{14} циклоалкил;

или R^{1-7-2} и R^{1-7-3} формируют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя $R^{1-7-2-1}$; один или несколько метиленов в C_3-C_{14} гетероциклоалкиле необязательно и независимо замещены атомом кислорода, атомом серы, сульфанилом, сульфанилом, карбонилем, винилиденом или $-N(R^{1-7-2-2})-$; $R^{1-7-2-1}$ независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил; $R^{1-7-2-2}$ независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

R^{1-7-4} независимо представляет собой галоген, гидроксил, амино, меркапто, циано, C_1-C_7 алкил, C_1-C_7 алкокси, C_1-C_7 алкилтио, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, C_1-C_7 гетероарил или «амино, замещенный одним или двумя $R^{1-7-4-1}$ »; $R^{1-7-4-1}$ независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

R^{1-8} независимо представляет собой оксо, галоген, $-OH$, амино, меркапто, циано, C_1-C_7 алкил, C_1-C_7 алкокси, C_1-C_7 алкилтио, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, C_1-C_7 гетероарил или «амино, замещенный одним или двумя R^{1-8-1} »; R^{1-8-1} независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

R^{1-9} независимо представляет собой водород или C_1-C_7 алкил;

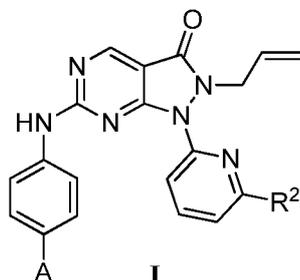
R^2 представляет собой $-OR^{2-1}$, циано, карбоксил; или « C_2-C_7 алкил, C_3-C_{14} циклоалкил или C_3-C_{14} гетероциклоалкил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{2-2} ;

R^{2-1} представляет собой C_1-C_7 алкил, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил;

R^{2-2} независимо представляет собой галоген, гидроксил, амино, C_1-C_7 алкил, C_1-C_7 алкокси, C_3-C_{14} циклоалкил или C_3-C_{14} гетероциклоалкил;

в любом из представленных выше случаев, гетероатомы в C_3-C_{14} гетероциклоалкиле, C_1-C_7 гетероариле независимо выбраны из одного или нескольких из бора, кремния, кислорода, серы, селена, азота и фосфора; число гетероатомов независимо равно 1, 2, 3 или 4.

2. Пиразолопиримидиновое соединение, представленное формулой II по п. 1, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват, сольват его фармацевтически приемлемой соли, его метаболит или его пролекарство, где соединение представляет собой пиразолопиримидиновое соединение, представленное формулой I:



где А представляет собой C_3 - C_{20} циклоалкил, замещенный одним или двумя R^1 ;

R^1 независимо представляет собой галоген, $-OR^{1-1}$, $-SR^{1-2}$, $-CN$, $-NR^{1-3}R^{1-4}$, $-C(=O)R^{1-5}$, $-C(=NR^{1-6})R^{1-7}$ или « C_2 - C_7 алкенил, C_2 - C_8 алкинил, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или C_1 - C_7 гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{1-8} ;

R^{1-1} независимо представляет собой « C_1 - C_7 алкил, C_2 - C_7 алкенил, C_2 - C_7 алкинил, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или C_1 - C_7 гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{1-1-1} ;

R^{1-1-1} независимо представляет собой галоген, гидроксил, amino, меркапто, циано, C_1 - C_7 алкил, C_1 - C_7 алкокси, C_1 - C_7 алкилтио, C_2 - C_7 алкенил, C_2 - C_7 алкинил, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил, C_1 - C_7 гетероарил или «amino, замещенный одним или двумя $R^{1-1-1-1}$ »; $R^{1-1-1-1}$ независимо представляет собой C_1 - C_7 алкил или C_3 - C_{14} циклоалкил;

R^{1-2} независимо представляет собой водород, или « C_1 - C_7 алкил, C_2 - C_7 алкенил, C_2 - C_7 алкинил, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или C_1 - C_7 гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{1-2-1} ;

R^{1-2-1} независимо представляет собой водород, галоген, гидроксил, amino, меркапто, циано, C_1 - C_7 алкил, C_1 - C_7 алкокси, C_1 - C_7 алкилтио, C_2 - C_7 алкенил, C_2 - C_7 алкинил, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил, C_1 - C_7 гетероарил или «amino, замещенный одним или двумя $R^{1-2-1-1}$ »; $R^{1-2-1-1}$ независимо представляет собой C_1 - C_7 алкил или C_3 - C_{14} циклоалкил;

R^{1-3} и R^{1-4} независимо представляют собой водород, $-S(=O)_2R^{1-3-1}$, $-C(=O)R^{1-3-2}$, $-C(=NR^{1-3-3})NR^{1-3-5}R^{1-3-6}$, $-S(=O)_2NR^{1-3-7}R^{1-3-8}$, $-C(=O)NR^{1-3-9}R^{1-3-10}$ или « C_1 - C_7 алкил, C_2 - C_7 алкенил, C_2 - C_7 алкинил, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или C_1 - C_7 гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{1-3-11} ;

или R^{1-3} и R^{1-4} формируют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{1-3-12} ; один или несколько метиленов в C_3 - C_{14} гетероциклоалкиле необязательно и независимо замещены атомом кислорода, атомом серы, сульфинилом, сульфанилом, карбонилем, винилиденом или $-N(R^{1-3-13})$; R^{1-3-13} независимо представляет собой C_1 - C_7 алкил или C_3 - C_{14} циклоалкил;

R^{1-3-1} и R^{1-3-2} независимо представляют собой « C_1 - C_7 алкил, C_2 - C_7 алкенил, C_2 - C_7 алкинил, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил или C_6 - C_{10} арил», необязательно замещенный одним или двумя $R^{1-3-1-1}$; $R^{1-3-1-1}$ независимо представляет собой C_1 - C_7 алкил или C_3 - C_{14} циклоалкил;

R^{1-3-3} независимо представляет собой водород, $-CN$, C_1 - C_7 алкил, C_2 - C_7 алкенил, C_2 - C_7 алкинил или C_3 - C_{14} циклоалкил;

R^{1-3-5} , R^{1-3-6} , R^{1-3-7} , R^{1-3-8} , R^{1-3-9} и R^{1-3-10} независимо представляют собой C_1 - C_7 алкил, C_2 - C_7 алкенил, C_2 - C_7 алкинил или C_3 - C_{14} циклоалкил;

или R^{1-3-5} и R^{1-3-6} формируют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя $R^{1-3-5-1}$; один или несколько метиленов в C_3 - C_{14} гетероциклоалкиле необязательно и независимо замещены атомом кислорода, атомом серы, сульфинилом, сульфанилом, карбонилем, винилиденом или $-N(R^{1-3-5-2})$; $R^{1-3-5-1}$ независимо представляет собой C_1 - C_7 алкил или C_3 - C_{14} циклоалкил; $R^{1-3-5-2}$ независимо представляет собой C_1 - C_7 алкил или C_3 - C_{14} циклоалкил;

или R^{1-3-7} и R^{1-3-8} формируют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя $R^{1-3-7-1}$; один или несколько метиленов в C_3 - C_{14} гетероциклоалкиле необязательно и независимо замещены атомом кислорода, атомом серы, сульфинилом, сульфанилом, карбонилем, винилиденом или $-N(R^{1-3-7-2})$; $R^{1-3-7-1}$ независимо представляет собой C_1 - C_7 алкил или C_3 - C_{14} циклоалкил; $R^{1-3-7-2}$ независимо представляет собой C_1 - C_7 алкил или C_3 - C_{14} циклоалкил;

или R^{1-3-9} и R^{1-3-10} формируют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя $R^{1-3-9-1}$; один или несколько метиленов в C_3 - C_{14} гетероциклоалкиле необязательно и независимо замещены атомом кислорода, атомом серы, сульфинилом, сульфанилом, карбонилем, винилиденом или $-N(R^{1-3-9-2})$; $R^{1-3-9-1}$ независимо представляет собой C_1 - C_7 алкил или C_3 - C_{14} циклоалкил; $R^{1-3-9-2}$ независимо представляет собой C_1 - C_7 алкил или C_3 - C_{14} циклоалкил;

R^{1-3-11} независимо представляет собой галоген, гидроксил, амина, меркапто, циано, C_1 - C_7 алкил, C_1 - C_7 алкокси, C_1 - C_7 алкилтио, C_2 - C_7 алкенил, C_2 - C_7 алкинил, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил, C_1 - C_7 гетероарил или «амин»,

замещенный одним или двумя $R^{1-3-11-1}$ »; $R^{1-3-11-1}$ независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

R^{1-3-12} независимо представляет собой галоген, гидроксил, амино, меркапто, циано, C_1-C_7 алкил, C_1-C_7 алкокси, C_1-C_7 алкилтио, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, C_1-C_7 гетероарил или «амино, замещенный одним или двумя $R^{1-3-12-1}$ »; $R^{1-3-12-1}$ независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

R^{1-5} независимо представляет собой водород, $-NR^{1-5-1}R^{1-5-2}$, $-OR^{1-5-3}$ или « C_1-C_7 алкил, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{1-5-4} ;

R^{1-5-1} и R^{1-5-2} независимо представляют собой водород, C_1-C_7 алкил, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил или C_3-C_{14} циклоалкил;

или R^{1-5-1} и R^{1-5-2} формируют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя $R^{1-5-1-1}$; один или несколько метиленов в C_3-C_{14} гетероциклоалкиле необязательно и независимо замещены атомом кислорода, атомом серы, сульфанилом, сульфанилом, карбонилем, винилиденом или $-N(R^{1-5-1-2})-$; $R^{1-5-1-1}$ независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил; $R^{1-5-1-2}$ независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

R^{1-5-3} независимо представляет собой водород, C_1-C_7 алкил, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил;

R^{1-5-4} независимо представляет собой галоген, гидроксил, амино, меркапто, циано, C_1-C_7 алкил, C_1-C_7 алкокси, C_1-C_7 алкилтио, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, C_1-C_7 гетероарил или «амино, замещенный одним или двумя $R^{1-5-4-1}$ »; $R^{1-5-4-1}$ независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

R^{1-6} независимо представляет собой водород, $-CN$, $-OH$ или « C_1-C_7 алкил, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{1-6-1} ;

R^{1-6-1} независимо представляет собой галоген, гидроксил, амино, меркапто, циано, C_1-C_7 алкил, C_1-C_7 алкокси, C_1-C_7 алкилтио, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, C_1-C_7 гетероарил или «амино, замещенный одним или двумя $R^{1-6-1-1}$ »; $R^{1-6-1-1}$ независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

R^{1-7} независимо представляет собой водород, $-OR^{1-7-1}$, $-NR^{1-7-2}R^{1-7-3}$ или « C_1-C_7 алкил, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{1-7-4} ;

R^{1-7-1} независимо представляет собой водород, C_1-C_7 алкил, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил;

R^{1-7-2} и R^{1-7-3} независимо представляют собой C_1-C_7 алкил, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил или C_3-C_{14} циклоалкил;

или R^{1-7-2} и R^{1-7-3} формируют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя $R^{1-7-2-1}$; один или несколько метиленов в C_3-C_{14} гетероциклоалкиле необязательно и независимо замещены атомом кислорода, атомом серы, сульфанилом, сульфанилом, карбонилем, винилиденом или $-N(R^{1-7-2-2})-$; $R^{1-7-2-1}$ независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил; $R^{1-7-2-2}$ независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

R^{1-7-4} независимо представляет собой галоген, гидроксил, амина, меркапто, циано, C_1-C_7 алкил, C_1-C_7 алкокси, C_1-C_7 алкилтио, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, C_1-C_7 гетероарил или «аминно, замещенный одним или двумя $R^{1-7-4-1}$ »; $R^{1-7-4-1}$ независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

R^{1-8} независимо представляет собой галоген, $-OH$, амина, меркапто, циано, C_1-C_7 алкил, C_1-C_7 алкокси, C_1-C_7 алкилтио, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, C_1-C_7 гетероарил или «аминно, замещенный одним или двумя R^{1-8-1} »; R^{1-8-1} независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

R^2 представляет собой $-OR^{2-1}$, циано, карбоксил; или « C_2-C_7 алкил, C_3-C_{14} циклоалкил или C_3-C_{14} гетероциклоалкил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{2-2} ;

R^{2-1} представляет собой C_1-C_7 алкил, C_2-C_7 алкенил, C_2-C_7 алкинил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил;

R^{2-2} независимо представляет собой галоген, гидроксил, амина, C_1-C_7 алкил, C_1-C_7 алкокси, C_3-C_{14} циклоалкил или C_3-C_{14} гетероциклоалкил;

в любом из представленных выше случаев, гетероатомы в C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_1-C_7 гетероарил независимо выбраны из одного или нескольких из бора, кремния, кислорода, серы, селена, азота и фосфора; число гетероатомов независимо равно 1, 2, 3 или 4.

3. Пиразолопиримидиновое соединение, представленное формулой II по п. 1 или 2, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват, сольват его фармацевтически приемлемой соли, его метаболит или его пролекарство, где если А представляет собой C₃-C₂₀ циклоалкил, замещенный одним или двумя R¹, то C₃-C₂₀ циклоалкил представляет собой C₃-C₂₀ моноциклический циклоалкил, C₃-C₂₀ спироциклоалкил, C₃-C₂₀ конденсированный циклоалкил или C₃-C₂₀ циклоалкил с мостиковой связью;

и/или если А представляет собой C₃-C₂₀ циклоалкил, замещенный одним или двумя R¹, то C₃-C₂₀ циклоалкил представляет собой C₃-C₂₀ насыщенный циклоалкил;

и/или если R¹ независимо представляет собой C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, то C₃-C₁₄ гетероциклоалкил представляет собой C₃-C₁₄ моноциклический гетероциклоалкил, C₃-C₁₄ спирогетероциклоалкил, C₃-C₁₄ конденсированный гетероциклоалкил или C₃-C₁₄ гетероциклоалкил с мостиковой связью;

и/или если R¹ независимо представляет собой C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, то гетероатом C₃-C₁₄ гетероциклоалкила является незамещенным;

и/или если R¹ независимо представляет собой C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, то метилен в C₃-C₁₄ гетероциклоалкиле является незамещенным;

и/или если R¹ независимо представляет собой C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, замещенный одним R¹⁻⁸, то C₃-C₁₄ гетероциклоалкил представляет собой C₃-C₁₄ моноциклический гетероциклоалкил, C₃-C₁₄ спирогетероциклоалкил, C₃-C₁₄ конденсированный гетероциклоалкил или C₃-C₁₄ гетероциклоалкил с мостиковой связью;

и/или если R¹ независимо представляет собой C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, замещенный одним R¹⁻⁸, то гетероатом C₃-C₁₄ гетероциклоалкила является незамещенным кроме как R¹⁻⁸;

и/или если R¹ независимо представляет собой C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, замещенный одним R¹⁻⁸, то метилен в C₃-C₁₄ гетероциклоалкиле является незамещенным;

и/или если R¹⁻³ и R¹⁻⁴ независимо представляют собой C₁-C₇ алкил, то C₁-C₇ алкил представляет собой C₁-C₃ алкил;

и/или если R¹⁻³⁻¹ независимо представляет собой C₁-C₇ алкил, то C₁-C₇ алкил представляет собой C₁-C₃ алкил;

и/или если R¹⁻³⁻² независимо представляет собой C₃-C₁₄ циклоалкил, то C₃-C₁₄ циклоалкил представляет собой C₃-C₁₄ моноциклический циклоалкил, C₃-C₁₄ спироциклоалкил, C₃-C₁₄ конденсированный циклоалкил или C₃-C₁₄ циклоалкил с мостиковой связью;

и/или если R¹⁻³⁻² представляет собой C₃-C₁₄ циклоалкил, то C₃-C₁₄ циклоалкил представляет собой C₃-C₁₄ насыщенный циклоалкил;

и/или если R^{1-5} независимо представляет собой C_3-C_{14} гетероциклоалкил, то C_3-C_{14} гетероциклоалкил представляет собой C_3-C_{14} моноциклический гетероциклоалкил, C_3-C_{14} спирогетероциклоалкил, C_3-C_{14} конденсированный гетероциклоалкил или C_3-C_{14} гетероциклоалкил с мостиковой связью;

и/или если R^{1-5} независимо представляет собой C_3-C_{14} гетероциклоалкил, то гетероатом C_3-C_{14} гетероциклоалкила является незамещенным;

и/или если R^{1-5} независимо представляет собой C_3-C_{14} гетероциклоалкил, то метилен в C_3-C_{14} гетероциклоалкиле является незамещенным;

и/или если R^{1-5-1} и R^{1-5-2} независимо представляют собой C_1-C_7 алкил, то C_1-C_7 алкил представляет собой C_1-C_3 алкил;

и/или если R^{1-5-1} и R^{1-5-2} независимо представляют собой C_3-C_{14} циклоалкил, то C_3-C_{14} циклоалкил представляет собой C_3-C_{14} моноциклический циклоалкил, C_3-C_{14} спироциклоалкил, C_3-C_{14} конденсированный циклоалкил или C_3-C_{14} циклоалкил с мостиковой связью;

и/или если R^{1-5-1} и R^{1-5-2} независимо представляют собой C_3-C_{14} циклоалкил, то C_3-C_{14} циклоалкил представляет собой C_3-C_{14} насыщенный циклоалкил;

и/или если R^{1-5-3} независимо представляет собой C_1-C_7 алкил, то C_1-C_7 алкил представляет собой C_1-C_3 алкил;

и/или если R^{1-9} независимо представляет собой C_1-C_7 алкил, то C_1-C_7 алкил представляет собой C_1-C_3 алкил;

и/или если R^2 представляет собой C_2-C_7 алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{2-2} , то C_2-C_7 алкил представляет собой C_2-C_4 алкил;

и/или если R^2 представляет собой C_3-C_{14} гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{2-2} , то C_3-C_{14} гетероциклоалкил представляет собой C_3-C_{14} моноциклический гетероциклоалкил, C_3-C_{14} спирогетероциклоалкил, C_3-C_{14} конденсированный гетероциклоалкил или C_3-C_{14} гетероциклоалкил с мостиковой связью;

и/или если R^2 представляет собой C_3-C_{14} гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{2-2} , то гетероатом C_3-C_{14} гетероциклоалкила является незамещенным кроме как R^{2-2} ;

и/или если R^2 представляет собой C_3-C_{14} гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{2-2} , то метилен в C_3-C_{14} гетероциклоалкиле является незамещенным;

и/или соотношение каждого изомера в пиразолопиримидиновом соединении, представленном формулой II, является равным;

и/или все атомы в пиразолопиримидиновом соединении, представленном формулой **II**, его фармацевтически приемлемой соли, его сольвате, сольвате его фармацевтически приемлемой соли, его метаболите или его пролекарстве присутствуют с их встречаемостью в природе.

4. Пиразолопиримидиновое соединение, представленное формулой **II** по п. 3, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват, сольват его фармацевтически приемлемой соли, его метаболит или его пролекарство, где если *A* представляет собой C₃-C₂₀ циклоалкил, замещенный одним или двумя R¹, то C₃-C₂₀ циклоалкил представляет собой C₃-C₂₀ моноциклический циклоалкил, C₃-C₂₀ моноциклический циклоалкил представляет собой C₃-C₆ моноциклический циклоалкил;

и/или если *A* представляет собой C₃-C₂₀ циклоалкил, замещенный одним или двумя R¹, то C₃-C₂₀ циклоалкил представляет собой C₃-C₂₀ циклоалкил с мостиковой связью; C₃-C₂₀ циклоалкил с мостиковой связью представляет собой C₅-C₈ циклоалкил с мостиковой связью;

и/или если R¹ независимо представляет собой C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, то C₃-C₁₄ гетероциклоалкил представляет собой C₃-C₁₄ моноциклический гетероциклоалкил; C₃-C₁₄ моноциклический гетероциклоалкил представляет собой «C₃-C₉ моноциклический гетероциклоалкил, содержащий один или два гетероатома, выбранных из одного или двух из N, O и S»;

и/или если R¹ независимо представляет собой C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, замещенный одним R¹⁻⁸, то C₃-C₁₄ гетероциклоалкил представляет собой C₃-C₁₄ моноциклический гетероциклоалкил; C₃-C₁₄ моноциклический гетероциклоалкил представляет собой «C₃-C₉ моноциклический гетероциклоалкил, содержащий один или два гетероатома, выбранных из одного или двух из N, O и S»;

и/или если R¹⁻³ и R¹⁻⁴ независимо представляют собой C₁-C₇ алкил, то C₁-C₇ алкил представляет собой метил, этил, *n*-пропил или изопропил;

и/или если R¹⁻³⁻¹ независимо представляет собой C₁-C₇ алкил, то C₁-C₇ алкил представляет собой метил, этил, *n*-пропил или изопропил;

и/или если R¹⁻³⁻² независимо представляет собой C₃-C₁₄ циклоалкил, то C₃-C₁₄ циклоалкил представляет собой C₃-C₁₄ моноциклический циклоалкил; C₃-C₁₄ моноциклический циклоалкил представляет собой C₃-C₆ моноциклический циклоалкил;

и/или если R¹⁻⁵ независимо представляет собой C₃-C₁₄ гетероциклоалкил, то C₃-C₁₄ гетероциклоалкил представляет собой C₃-C₁₄ моноциклический гетероциклоалкил; C₃-C₁₄ моноциклический гетероциклоалкил представляет собой «C₃-C₉ моноциклический

гетероциклоалкил, содержащий один или два гетероатома, выбранных из одного или двух из N, O и S»;

и/или если R^{1-5-1} и R^{1-5-2} независимо представляют собой C_1-C_7 алкил, то C_1-C_7 алкил представляет собой метил, этил, *n*-пропил или изопропил;

и/или если R^{1-5-1} и R^{1-5-2} независимо представляют собой C_3-C_{14} циклоалкил, то C_3-C_{14} циклоалкил представляет собой C_3-C_{14} моноциклический циклоалкил; C_3-C_{14} моноциклический циклоалкил представляет собой C_3-C_6 моноциклический циклоалкил;

и/или если R^{1-5-3} независимо представляет собой C_1-C_7 алкил, то C_1-C_7 алкил представляет собой метил, этил, *n*-пропил или изопропил;

и/или если R^2 представляет собой C_2-C_7 алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{2-2} , то C_2-C_7 алкил представляет собой этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил-или *трет*-бутил;

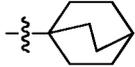
и/или если R^2 независимо представляет собой C_3-C_{14} гетероциклоалкил, замещенный одним, двумя или тремя R^{2-2} , то C_3-C_{14} гетероциклоалкил представляет собой C_3-C_{14} моноциклический гетероциклоалкил; C_3-C_{14} моноциклический гетероциклоалкил представляет собой « C_3-C_9 моноциклический гетероциклоалкил, содержащий один или два гетероатома, выбранных из одного или двух из N, O и S»;

и/или соотношение каждого изомера в пиразолопиримидиновом соединении, представленном формулой I, является равным;

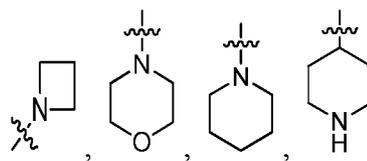
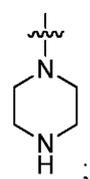
и/или все атомы в пиразолопиримидиновом соединении, представленном формулой I, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват, сольват его фармацевтически приемлемой соли, его метаболит или его пролекарство присутствуют с их встречаемостью в природе.

5. Пиразолопиримидиновое соединение, представленное формулой II по п. 4, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват, сольват его фармацевтически приемлемой соли, его метаболит или его пролекарство, где если A представляет собой C_3-C_{20} циклоалкил, замещенный одним или двумя R^1 , то C_3-C_{20} циклоалкил представляет собой C_3-C_{20} моноциклический циклоалкил; C_3-C_{20} моноциклический циклоалкил представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил;

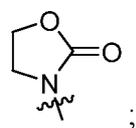
и/или если A представляет собой C_3-C_{20} циклоалкил, замещенный одним или двумя R^1 , то C_3-C_{20} циклоалкил представляет собой C_3-C_{20} циклоалкил с мостиковой связью; C_3-

C_{20} циклоалкил с мостиковой связью представляет собой  или  ;

и/или если R^1 независимо представляет собой C_3-C_{14} гетероциклоалкил, то C_3-C_{14} гетероциклоалкил представляет собой C_3-C_{14} моноциклический гетероциклоалкил; C_3-C_{14}

моноциклический гетероциклоалкил представляет собой  или  ;

и/или если R^1 независимо представляет собой C_3-C_{14} гетероциклоалкил, замещенный одним R^{1-8} , то C_3-C_{14} гетероциклоалкил, замещенный одним R^{1-8} , представляет собой



и/или если R^{1-3-2} представляет собой C_3-C_{14} циклоалкил, то C_3-C_{14} циклоалкил представляет собой C_3-C_{14} моноциклический циклоалкил; C_3-C_{14} моноциклический циклоалкил представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил;

и/или если R^{1-5} независимо представляет собой C_3-C_{14} гетероциклоалкил, то C_3-C_{14} гетероциклоалкил представляет собой C_3-C_{14} моноциклический гетероциклоалкил; C_3-C_{14}

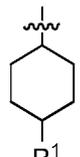
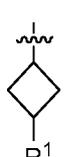
моноциклический гетероциклоалкил представляет собой  ;

и/или если R^{1-5-1} и R^{1-5-2} независимо представляют собой C_3-C_{14} циклоалкил, то C_3-C_{14} циклоалкил представляет собой C_3-C_{14} моноциклический циклоалкил; C_3-C_{14} моноциклический циклоалкил представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил;

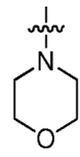
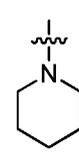
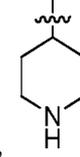
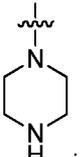
и/или если R^2 представляет собой C_3-C_{14} гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{2-2} , то C_3-C_{14} гетероциклоалкил представляет собой C_3-C_{14} моноциклический гетероциклоалкил; C_3-C_{14} моноциклический гетероциклоалкил представляет собой оксетан-3-ил.

6. Пиразолпиримидиновое соединение, представленное формулой II по п. 1 или 2, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват, сольват его фармацевтически

приемлемой соли, его метаболит или его пролекарство, где если А представляет собой С₃-

С₂₀ циклоалкил, замещенный одним R¹, то А представляет собой  или  ;

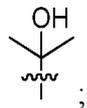
и/или если R¹ независимо представляет собой С₃-С₁₄ гетероциклоалкил, то С₃-С₁₄ гетероциклоалкил представляет собой С₃-С₁₄ моноциклический гетероциклоалкил; С₃-С₁₄

моноциклический гетероциклоалкил представляет собой , , ,  или  ;

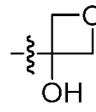
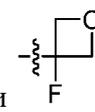
и/или если R¹⁻⁵ независимо представляет собой С₃-С₁₄ гетероциклоалкил, то С₃-С₁₄ гетероциклоалкил представляет собой С₃-С₁₄ моноциклический гетероциклоалкил; С₃-С₁₄

моноциклический гетероциклоалкил представляет собой  ;

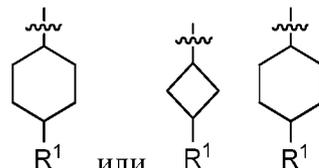
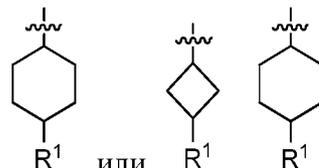
и/или если R² представляет собой С₂-С₇ алкил, замещенный одним R²⁻², R²⁻² представляет собой гидроксил; то С₂-С₇ алкил, замещенный одним R²⁻², представляет собой

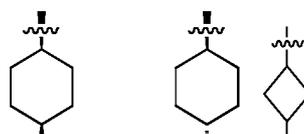
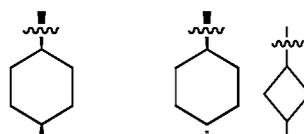
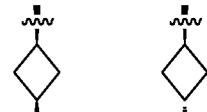
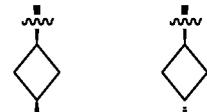


и/или если R² представляет собой С₃-С₁₄ гетероциклоалкил, замещенный одним R²⁻², R²⁻² представляет собой галоген или гидроксил; то С₃-С₁₄ гетероциклоалкил, замещенный

одним R²⁻², представляет собой  или  .

7. Пирозолопиримидиновое соединение, представленное формулой II по п. 6, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват, сольват его фармацевтически приемлемой соли, его метаболит или его пролекарство, где если А представляет собой С₃-С₂₀

циклоалкил, замещенный одним R^1 ; то А представляет собой  или ,

представляет собой  и/или , R^1 представляет собой  и/или .

8. Пиразолопиримидиновое соединение, представленное формулой II по п. 1 или 2, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват, сольват его фармацевтически приемлемой соли, его метаболит или его пролекарство, где А представляет собой C_3 - C_{20} циклоалкил, замещенный одним R^1 ;

и/или X представляет собой N;

и/или R^1 независимо представляет собой циано, галоген, $-NR^{1-3}R^{1-4}$, $-C(=O)R^{1-5}$, $-C(=NR^{1-6})R^{1-7}$, $=N-O-R^{1-9}$, C_1 - C_7 гетероарил или « C_3 - C_{14} гетероциклоалкил», необязательно замещенный одним R^{1-8} ;

и/или R^{1-3} и R^{1-4} независимо представляют собой водород, $-S(=O)_2R^{1-3-1}$, $-C(=O)R^{1-3-2}$, $-C(=NR^{1-3-3})NR^{1-3-5}R^{1-3-6}$ или C_1 - C_7 алкил; R^{1-3-1} и R^{1-3-2} независимо представляют собой C_1 - C_7 алкил или C_3 - C_{14} циклоалкил; R^{1-3-3} представляет собой водород; R^{1-3-5} и R^{1-3-6} представляют собой водород;

и/или R^{1-5} независимо представляет собой $-NR^{1-5-1}R^{1-5-2}$, $-OR^{1-5-3}$ или C_3 - C_{14} гетероциклоалкил; R^{1-5-1} и R^{1-5-2} независимо представляют собой водород, C_1 - C_7 алкил или C_3 - C_{14} циклоалкил; R^{1-5-3} независимо представляет собой водород или C_1 - C_7 алкил;

и/или R^{1-8} независимо представляет собой оксо;

и/или R^2 представляет собой « C_2 - C_7 алкил, C_3 - C_{14} циклоалкил или C_3 - C_{14} гетероциклоалкил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{2-2} ; R^{2-2} независимо представляет собой галоген или гидроксил.

9. Пиразолопиримидиновое соединение, представленное формулой II по п. 1 или 2, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват, сольват его фармацевтически приемлемой соли, его метаболит или его пролекарство, где А представляет собой C_3 - C_{20} циклоалкил, замещенный одним R^1 ;

и/или R^1 независимо представляет собой циано, галоген, $-NR^{1-3}R^{1-4}$, $-C(=O)R^{1-5}$, $-C(=NR^{1-6})R^{1-7}$, C_1 - C_7 гетероарил или C_3 - C_{14} гетероциклоалкил;

и/или R^{1-3} и R^{1-4} независимо представляют собой водород, $-S(=O)_2R^{1-3-1}$ или C_1-C_7 алкил; R^{1-3-1} независимо представляет собой C_1-C_7 алкил;

и/или R^{1-5} независимо представляет собой $-NR^{1-5-1}R^{1-5-2}$, $-OR^{1-5-3}$ или C_3-C_{14} гетероциклоалкил; R^{1-5-1} и R^{1-5-2} независимо представляют собой водород, C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил; R^{1-5-3} независимо представляет собой водород или C_1-C_7 алкил;

и/или R^2 представляет собой « C_2-C_7 алкил, C_3-C_{14} циклоалкил или C_3-C_{14} гетероциклоалкил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{2-2} ; R^{2-2} независимо представляет собой галоген или гидроксил.

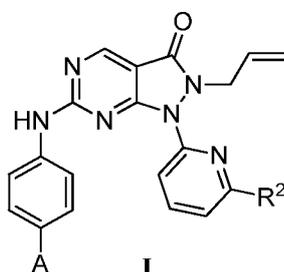
10. Пиразолопиримидиновое соединение, представленное формулой II по п. 9, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват, сольват его фармацевтически приемлемой соли, его метаболит или его пролекарство, где R^1 независимо представляет собой $-NR^{1-3}R^{1-4}$, $-C(=O)R^{1-5}$ или C_3-C_{14} гетероциклоалкил;

и/или R^{1-5} независимо представляет собой $-NR^{1-5-1}R^{1-5-2}$, $-OR^{1-5-3}$ или C_3-C_{14} гетероциклоалкил; R^{1-5-1} и R^{1-5-2} независимо представляют собой водород, C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил; R^{1-5-3} представляет собой водород;

и/или R^2 представляет собой « C_2-C_7 алкил или C_3-C_{14} гетероциклоалкил, замещенный одним R^{2-2} »; R^{2-2} представляет собой галоген или гидроксил.

11. Пиразолопиримидиновое соединение, представленное формулой II по п. 1 или 2, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват, сольват его фармацевтически приемлемой соли, его метаболит или его пролекарство, где пиразолопиримидиновое соединение, представленное формулой II, представляет собой любую из следующих схем:

схема (1):



A представляет собой , ,  или , замещенный одним или двумя R^1 ;

R^1 независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-NR^{1-3}R^{1-4}$, $-C(=O)R^{1-5}$, $-C(=NR^{1-6})R^{1-7}$ или « C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{1-8} ;

R^{1-3} и R^{1-4} независимо представляют собой водород, $-S(=O)_2R^{1-3-1}$, $-C(=O)R^{1-3-2}$, $-C(=NR^{1-3-3})NR^{1-3-5}R^{1-3-6}$, $-S(=O)_2NR^{1-3-7}R^{1-3-8}$, $-C(=O)NR^{1-3-9}R^{1-3-10}$ или « C_1 - C_7 алкил, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или C_1 - C_7 гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{1-3-11} ;

R^{1-3-1} и R^{1-3-2} независимо представляют собой « C_1 - C_7 алкил, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил или C_6 - C_{10} арил», необязательно замещенный одним или двумя $R^{1-3-1-1}$; $R^{1-3-1-1}$ независимо представляет собой C_1 - C_7 алкил;

R^{1-3-3} независимо представляет собой водород;

R^{1-3-5} , R^{1-3-6} , R^{1-3-7} , R^{1-3-8} , R^{1-3-9} и R^{1-3-10} независимо представляют собой C_1 - C_7 алкил или C_3 - C_{14} циклоалкил;

R^{1-3-11} независимо представляет собой галоген, гидроксил, amino, меркапто, циано, C_1 - C_7 алкил, C_1 - C_7 алкокси, C_1 - C_7 алкилтио, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил, C_1 - C_7 гетероарил или «amino, замещенный одним или двумя $R^{1-3-11-1}$ »; $R^{1-3-11-1}$ независимо представляет собой C_1 - C_7 алкил или C_3 - C_{14} циклоалкил;

R^{1-5} независимо представляет собой водород, $-NR^{1-5-1}R^{1-5-2}$, $-OR^{1-5-3}$ или « C_1 - C_7 алкил, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или C_1 - C_7 гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{1-5-4} ;

R^{1-5-1} и R^{1-5-2} независимо представляют собой водород, C_1 - C_7 алкил или C_3 - C_{14} циклоалкил;

R^{1-5-3} независимо представляет собой водород, C_1 - C_7 алкил, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или C_1 - C_7 гетероарил;

R^{1-5-4} независимо представляет собой галоген, гидроксил, amino, меркапто, циано, C_1 - C_7 алкил, C_1 - C_7 алкокси, C_1 - C_7 алкилтио, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил, C_1 - C_7 гетероарил или «amino, замещенный одним или двумя $R^{1-5-4-1}$ »; $R^{1-5-4-1}$ независимо представляет собой C_1 - C_7 алкил или C_3 - C_{14} циклоалкил;

R^{1-6} независимо представляет собой водород, $-CN$, $-OH$;

R^{1-7} независимо представляет собой водород, $-NR^{1-7-2}R^{1-7-3}$;

R^{1-7-2} и R^{1-7-3} независимо представляют собой C_1 - C_7 алкил или C_3 - C_{14} циклоалкил; или R^{1-7-2} и R^{1-7-3} формируют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя $R^{1-7-2-1}$; один или несколько метиленов в C_3 - C_{14} гетероциклоалкиле необязательно и независимо замещены атомом кислорода, атомом серы; $R^{1-7-2-1}$ независимо представляет собой C_1 - C_7 алкил или C_3 - C_{14} циклоалкил;

R^{1-8} независимо представляет собой галоген, $-OH$, amino, меркапто, циано, C_1 - C_7 алкил, C_1 - C_7 алкокси, C_1 - C_7 алкилтио, C_3 - C_{14} циклоалкил, C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, C_6 - C_{10}

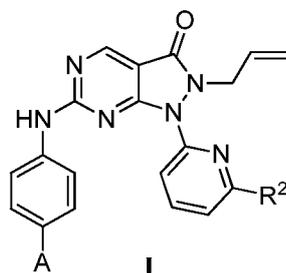
арил, C_1 - C_7 гетероарил или «амино, замещенный одним или двумя R^{1-8-1} »; R^{1-8-1} независимо представляет собой C_1 - C_7 алкил или C_3 - C_{14} циклоалкил;

R^2 представляет собой « C_2 - C_7 алкил, C_3 - C_{14} циклоалкил или C_3 - C_{14} гетероциклоалкил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{2-2} ;

R^{2-2} независимо представляет собой галоген или гидроксил;

в любом из представленных выше случаев, гетероатомы в C_3 - C_{14} гетероциклоалкиле, C_1 - C_7 гетероариле независимо выбраны из одного или нескольких из бора, кремния, кислорода, серы, селена, азота и фосфора; число гетероатомов независимо равно 1, 2, 3 или 4;

схема (2):



A представляет собой C_3 - C_{20} циклоалкил, замещенный одним или двумя R^1 ;

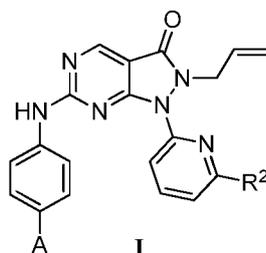
R^1 независимо представляет собой циано, галоген, $-NR^{1-3}R^{1-4}$, $-C(=O)R^{1-5}$, $-C(=NR^{1-6})R^{1-7}$, C_1 - C_7 гетероарил или C_3 - C_{14} гетероциклоалкил;

R^{1-3} и R^{1-4} независимо представляют собой водород, $-S(=O)_2R^{1-3-1}$ или C_1 - C_7 алкил; R^{1-3-1} независимо представляет собой C_1 - C_7 алкил;

R^{1-5} независимо представляет собой $-NR^{1-5-1}R^{1-5-2}$, $-OR^{1-5-3}$ или C_3 - C_{14} гетероциклоалкил; R^{1-5-1} и R^{1-5-2} независимо представляют собой водород, C_1 - C_7 алкил или C_3 - C_{14} циклоалкил; R^{1-5-3} независимо представляет собой водород или C_1 - C_7 алкил;

R^2 представляет собой « C_2 - C_7 алкил или C_3 - C_{14} гетероциклоалкил, замещенный одним R^{2-2} »; R^{2-2} представляет собой галоген или гидроксил;

схема (3):



A представляет собой C_3 - C_{20} циклоалкил, замещенный одним R^1 ;

R^1 представляет собой $-NR^{1-3}R^{1-4}$, $-C(=O)R^{1-5}$ или C_3 - C_{14} гетероциклоалкил;

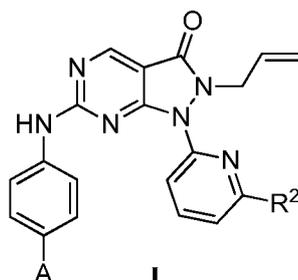
R^{1-3} и R^{1-4} независимо представляют собой водород, $-S(=O)_2R^{1-3-1}$ или C_1 - C_7 алкил;

R^{1-3-1} независимо представляет собой C_1 - C_7 алкил;

R^{1-5} представляет собой $-NR^{1-5-1}R^{1-5-2}$, $-OR^{1-5-3}$ или C_3-C_{14} гетероциклоалкил; R^{1-5-1} и R^{1-5-2} независимо представляют собой водород, C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил; R^{1-5-3} представляет собой водород или C_1-C_7 алкил;

R^2 представляет собой « C_2-C_7 алкил или C_3-C_{14} гетероциклоалкил, замещенный одним R^{2-2} »; R^{2-2} представляет собой гидроксил;

схема (4):



A представляет собой C_3-C_{20} циклоалкил, замещенный одним R^1 ;

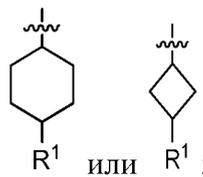
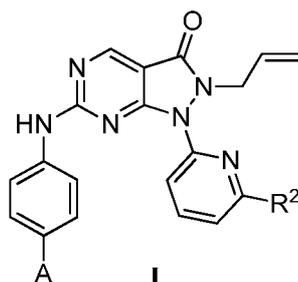
R^1 представляет собой $-NR^{1-3}R^{1-4}$, $-C(=O)R^{1-5}$ или C_3-C_{14} гетероциклоалкил;

R^{1-3} и R^{1-4} независимо представляют собой водород, $-S(=O)_2R^{1-3-1}$ или C_1-C_7 алкил; R^{1-3-1} независимо представляет собой C_1-C_7 алкил;

R^{1-5} представляет собой $-NR^{1-5-1}R^{1-5-2}$, $-OR^{1-5-3}$ или C_3-C_{14} гетероциклоалкил; R^{1-5-1} и R^{1-5-2} независимо представляют собой водород, C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил; R^{1-5-3} представляет собой водород;

R^2 представляет собой « C_2-C_7 алкил или C_3-C_{14} гетероциклоалкил, замещенный одним R^{2-2} »; R^{2-2} представляет собой гидроксил;

схема (5):



A представляет собой R^1 или R^1 ;

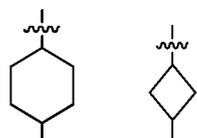
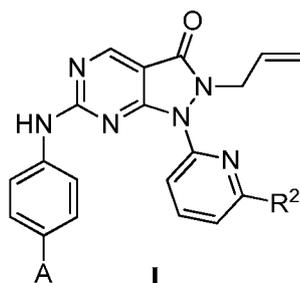
R^1 представляет собой $-NR^{1-3}R^{1-4}$, $-C(=O)R^{1-5}$ или C_3-C_{14} гетероциклоалкил;

R^{1-3} и R^{1-4} независимо представляют собой водород, $-S(=O)_2R^{1-3-1}$ или C_1-C_7 алкил; R^{1-3-1} независимо представляет собой C_1-C_7 алкил;

R^{1-5} представляет собой $-NR^{1-5-1}R^{1-5-2}$, $-OR^{1-5-3}$ или C_3-C_{14} гетероциклоалкил; R^{1-5-1} и R^{1-5-2} независимо представляют собой водород, C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил; R^{1-5-3} представляет собой водород или C_1-C_7 алкил;

R^2 представляет собой « C_2-C_7 алкил или C_3-C_{14} гетероциклоалкил, замещенный одним R^{2-2} »; R^{2-2} представляет собой гидроксил;

схема (6):



А представляет собой R^1 или R^1 ;

R^1 представляет собой $-NR^{1-3}R^{1-4}$, $-C(=O)R^{1-5}$ или C_3-C_{14} гетероциклоалкил;

R^{1-3} и R^{1-4} независимо представляют собой водород, $-S(=O)_2R^{1-3-1}$ или C_1-C_7 алкил; R^{1-3-1} независимо представляет собой C_1-C_7 алкил;

R^{1-5} представляет собой $-NR^{1-5-1}R^{1-5-2}$, $-OR^{1-5-3}$ или C_3-C_{14} гетероциклоалкил; R^{1-5-1} и R^{1-5-2} независимо представляют собой водород, C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил; R^{1-5-3} представляет собой водород или C_1-C_7 алкил;

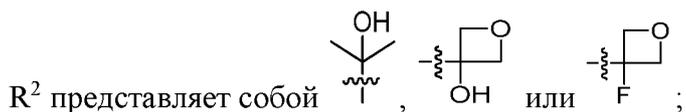
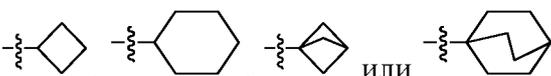


схема (7):

А представляет собой , замещенный одним или двумя R^1 ;

Х представляет собой СН или N;

R^1 независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-NR^{1-3}R^{1-4}$, $-C(=O)R^{1-5}$, $-C(=NR^{1-6})R^{1-7}$, $=N-O-R^{1-9}$ или « C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{1-8} ;

R^{1-3} и R^{1-4} независимо представляют собой водород, $-S(=O)_2R^{1-3-1}$, $-C(=O)R^{1-3-2}$, $-C(=NR^{1-3-3})NR^{1-3-5}R^{1-3-6}$, $-S(=O)_2NR^{1-3-7}R^{1-3-8}$, $-C(=O)NR^{1-3-9}R^{1-3-10}$ или « C_1-C_7 алкил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{1-3-11} ;

R^{1-3-1} и R^{1-3-2} независимо представляют собой « C_1-C_7 алкил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил или C_6-C_{10} арил», необязательно замещенный одним или двумя $R^{1-3-1-1}$, $R^{1-3-1-1}$ независимо представляет собой C_1-C_7 алкил;

R^{1-3-3} независимо представляет собой водород;

R^{1-3-5} , R^{1-3-6} , R^{1-3-7} , R^{1-3-8} , R^{1-3-9} и R^{1-3-10} независимо представляют собой водород, C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

R^{1-3-11} независимо представляет собой галоген, гидроксил, amino, меркапто, циано, C_1-C_7 алкил, C_1-C_7 алкокси, C_1-C_7 алкилтио, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, C_1-C_7 гетероарил или «amino, замещенный одним или двумя $R^{1-3-11-1}$ »; $R^{1-3-11-1}$ независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

R^{1-5} независимо представляет собой водород, $-NR^{1-5-1}R^{1-5-2}$, $-OR^{1-5-3}$ или « C_1-C_7 алкил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{1-5-4} ;

R^{1-5-1} и R^{1-5-2} независимо представляют собой водород, C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

R^{1-5-3} независимо представляет собой водород, C_1-C_7 алкил, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил или C_1-C_7 гетероарил;

R^{1-5-4} независимо представляет собой галоген, гидроксил, amino, меркапто, циано, C_1-C_7 алкил, C_1-C_7 алкокси, C_1-C_7 алкилтио, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, C_1-C_7 гетероарил или «amino, замещенный одним или двумя $R^{1-5-4-1}$ »; $R^{1-5-4-1}$ независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

R^{1-6} независимо представляет собой водород, $-CN$, $-OH$;

R^{1-7} независимо представляет собой водород, $-NR^{1-7-2}R^{1-7-3}$;

R^{1-7-2} и R^{1-7-3} независимо представляют собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил; или R^{1-7-2} и R^{1-7-3} формируют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя $R^{1-7-2-1}$; один или несколько метиленов в C_3-C_{14} гетероциклоалкиле необязательно и независимо замещены атомом кислорода, атомом серы; $R^{1-7-2-1}$ независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

R^{1-8} независимо представляет собой оксо, галоген, $-OH$, amino, меркапто, циано, C_1-C_7 алкил, C_1-C_7 алкокси, C_1-C_7 алкилтио, C_3-C_{14} циклоалкил, C_3-C_{14} гетероциклоалкил, C_6-C_{10} арил, C_1-C_7 гетероарил или «amino, замещенный одним или двумя R^{1-8-1} »; R^{1-8-1} независимо представляет собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

R^{1-9} независимо представляет собой водород или C_1-C_7 алкил;

R^2 представляет собой « C_2-C_7 алкил, C_3-C_{14} циклоалкил или C_3-C_{14} гетероциклоалкил», необязательно замещенный одним, двумя или тремя R^{2-2} ;

R^{2-2} независимо представляет собой галоген или гидроксил;

в любом из представленных выше случаев, гетероатомы в C_3-C_{14} гетероциклоалкиле, C_1-C_7 гетероариле независимо выбраны из одного или нескольких из бора, кремния, кислорода, серы, селена, азота и фосфора; число гетероатомов независимо равно 1, 2, 3 или 4;

Схема (8):

A представляет собой C_3-C_{20} циклоалкил, замещенный одним или двумя R^1 ;

X представляет собой CH или N;

R^1 независимо представляет собой циано, галоген, $-NR^{1-3}R^{1-4}$, $-C(=O)R^{1-5}$, $-C(=NR^{1-6})R^{1-7}$, $=N-O-R^{1-9}$, C_1-C_7 гетероарил или « C_3-C_{14} гетероциклоалкил», необязательно замещенный одним R^{1-8} ;

R^{1-3} и R^{1-4} независимо представляют собой водород, $-S(=O)_2R^{1-3-1}$, $-C(=O)R^{1-3-2}$, $-C(=NR^{1-3-3})NR^{1-3-5}R^{1-3-6}$ или C_1-C_7 алкил;

R^{1-3-1} и R^{1-3-2} независимо представляют собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

R^{1-3-3} представляет собой водород;

R^{1-3-5} и R^{1-3-6} представляют собой водород;

R^{1-5} независимо представляет собой $-NR^{1-5-1}R^{1-5-2}$, $-OR^{1-5-3}$ или C_3-C_{14} гетероциклоалкил; R^{1-5-1} и R^{1-5-2} независимо представляют собой водород, C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил; R^{1-5-3} независимо представляет собой водород или C_1-C_7 алкил;

R^{1-8} независимо представляет собой оксо;

R^{1-9} независимо представляет собой водород или C_1-C_7 алкил;

R^2 представляет собой « C_2-C_7 алкил или C_3-C_{14} гетероциклоалкил, замещенный одним R^{2-2} »; R^{2-2} представляет собой галоген или гидроксил;

схема (9):

A представляет собой C_3-C_{20} циклоалкил, замещенный одним R^1 ;

X представляет собой CH или N;

R^1 представляет собой $-CN$, $-NR^{1-3}R^{1-4}$, $-C(=O)R^{1-5}$, $=N-O-R^{1-9}$ или « C_3-C_{14} гетероциклоалкил», необязательно замещенный одним R^{1-8} ;

R^{1-3} и R^{1-4} независимо представляют собой водород, $-S(=O)_2R^{1-3-1}$, $-C(=O)R^{1-3-2}$, $-C(=NR^{1-3-3})NR^{1-3-5}R^{1-3-6}$ или C_1-C_7 алкил;

R^{1-3-1} и R^{1-3-2} независимо представляют собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

R^{1-3-3} представляет собой водород;

R^{1-3-5} и R^{1-3-6} представляют собой водород;

R^{1-5} представляет собой $-NR^{1-5-1}R^{1-5-2}$, $-OR^{1-5-3}$ или C_3-C_{14} гетероциклоалкил;

R^{1-5-1} и R^{1-5-2} независимо представляют собой водород, C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

R^{1-5-3} независимо представляет собой водород или C_1-C_7 алкил;

R^{1-8} независимо представляет собой оксо;

R^{1-9} независимо представляет собой водород или C_1-C_7 алкил;

R^2 представляет собой « C_2-C_7 алкил или C_3-C_{14} гетероциклоалкил, замещенный одним R^{2-2} »; R^{2-2} представляет собой гидроксил;

схема (10):

A представляет собой C_3-C_{20} циклоалкил, замещенный одним R^1 ;

X представляет собой CH или N;

R^1 представляет собой $-CN$, $-NR^{1-3}R^{1-4}$, $-C(=O)R^{1-5}$, $=N-O-R^{1-9}$ или « C_3-C_{14} гетероциклоалкил», необязательно замещенный одним R^{1-8} ;

R^{1-3} и R^{1-4} независимо представляют собой водород, $-S(=O)_2R^{1-3-1}$, $-C(=O)R^{1-3-2}$, $-C(=NR^{1-3-3})NR^{1-3-5}R^{1-3-6}$ или C_1-C_7 алкил;

R^{1-3-1} и R^{1-3-2} независимо представляют собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

R^{1-3-3} представляет собой водород;

R^{1-3-5} и R^{1-3-6} представляют собой водород;

R^{1-5} представляет собой $-NR^{1-5-1}R^{1-5-2}$, $-OR^{1-5-3}$ или C_3-C_{14} гетероциклоалкил;

R^{1-5-1} и R^{1-5-2} независимо представляют собой водород, C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

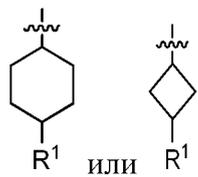
R^{1-5-3} представляет собой водород;

R^{1-8} независимо представляет собой оксо;

R^{1-9} независимо представляет собой водород или C_1-C_7 алкил;

R^2 представляет собой « C_2-C_7 алкил или C_3-C_{14} гетероциклоалкил, замещенный одним R^{2-2} »; R^{2-2} представляет собой гидроксил;

схема (11):



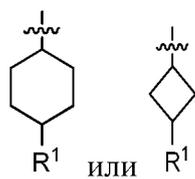
A представляет собой R^1 или R^1 ;

X представляет собой CH или N;

R^1 представляет собой $-CN$, $-NR^{1-3}R^{1-4}$, $-C(=O)R^{1-5}$, $=N-O-R^{1-9}$ или « C_3-C_{14} гетероциклоалкил», необязательно замещенный одним R^{1-8} ;

R^{1-3} и R^{1-4} независимо представляют собой водород, $-S(=O)_2R^{1-3-1}$, $-C(=O)R^{1-3-2}$, $-C(=NR^{1-3-3})NR^{1-3-5}R^{1-3-6}$ или C_1-C_7 алкил;

R^{1-3-1} и R^{1-3-2} независимо представляют собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;
 R^{1-3-3} представляет собой водород;
 R^{1-3-5} и R^{1-3-6} представляют собой водород;
 R^{1-5} представляет собой $-NR^{1-5-1}R^{1-5-2}$, $-OR^{1-5-3}$ или C_3-C_{14} гетероциклоалкил; R^{1-5-1} и R^{1-5-2} независимо представляют собой водород, C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил; R^{1-5-3} представляет собой водород или C_1-C_7 алкил;
 R^{1-8} независимо представляет собой оксо;
 R^{1-9} независимо представляет собой водород или C_1-C_7 алкил;
 R^2 представляет собой « C_2-C_7 алкил или C_3-C_{14} гетероциклоалкил, замещенный одним R^{2-2} »; R^{2-2} представляет собой гидроксил;
 схема (12):



A представляет собой R^1 или R^1 ;

X представляет собой CH или N ;

R^1 независимо представляет собой $-CN$, $-NR^{1-3}R^{1-4}$, $-C(=O)R^{1-5}$, $=N-O-R^{1-9}$ или « C_3-C_{14} гетероциклоалкил», необязательно замещенный одним R^{1-8} ;

R^{1-3} и R^{1-4} независимо представляют собой водород, $-S(=O)_2R^{1-3-1}$, $-C(=O)R^{1-3-2}$, $-C(=NR^{1-3-3})NR^{1-3-5}R^{1-3-6}$ или C_1-C_7 алкил;

R^{1-3-1} и R^{1-3-2} независимо представляют собой C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

R^{1-3-3} представляет собой водород;

R^{1-3-5} и R^{1-3-6} представляют собой водород;

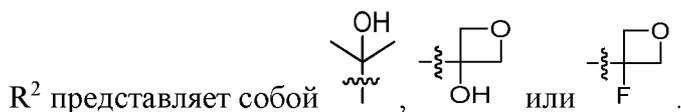
R^{1-5} независимо представляет собой $-NR^{1-5-1}R^{1-5-2}$, $-OR^{1-5-3}$ или C_3-C_{14} гетероциклоалкил;

R^{1-5-1} и R^{1-5-2} независимо представляют собой водород, C_1-C_7 алкил или C_3-C_{14} циклоалкил;

R^{1-5-3} независимо представляет собой водород или C_1-C_7 алкил;

R^{1-8} независимо представляет собой оксо;

R^{1-9} независимо представляет собой водород или C_1-C_7 алкил;

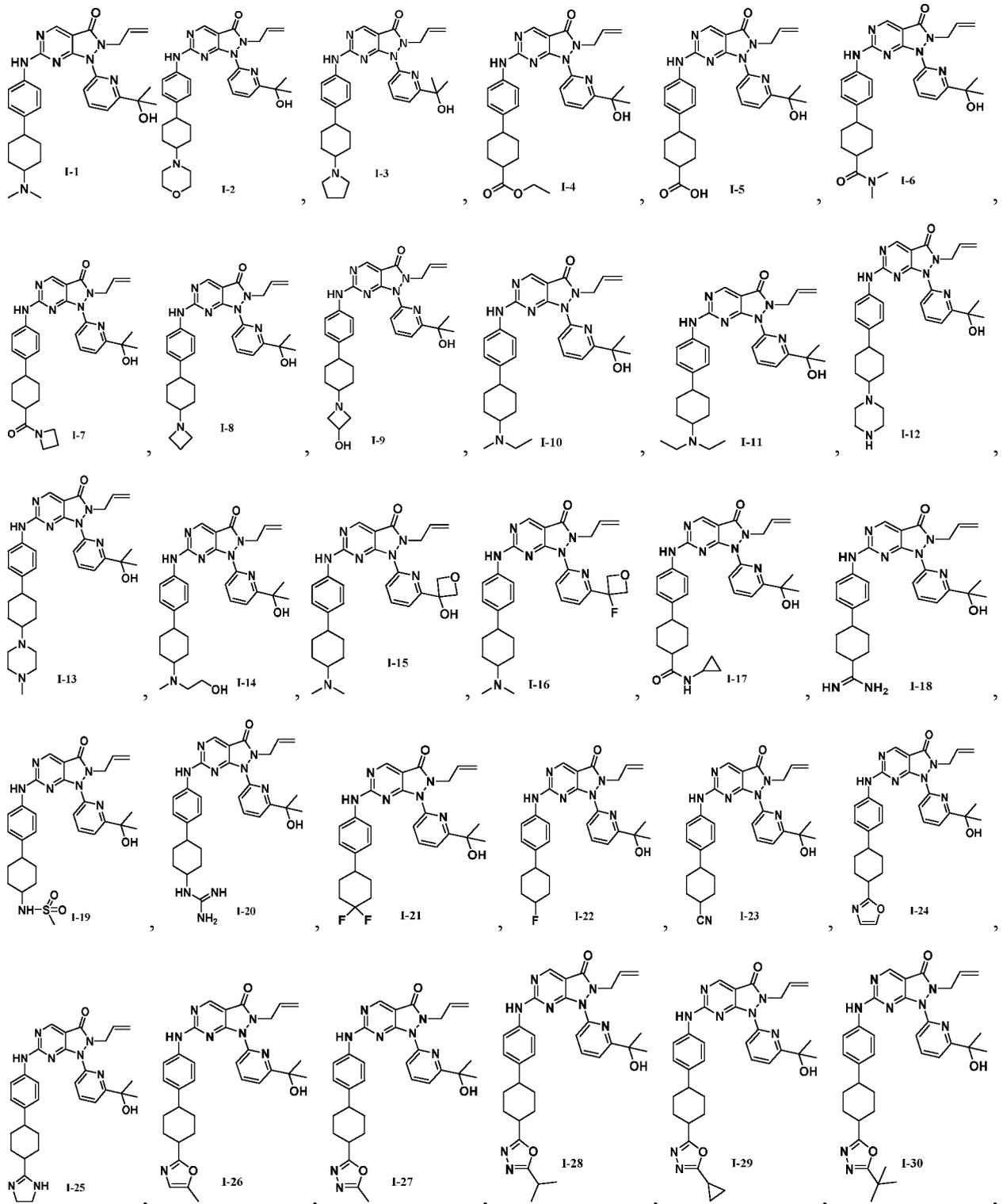


R^2 представляет собой --- , --- или --- .

12. Пиразолопиримидиновое соединение, представленное формулой II по п. 1 или 2, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват, сольват его фармацевтически

приемлемой соли, его метаболит или его пролекарство, где пиразолопиримидиновое соединение, представленное формулой II, представляет собой любое из соединений, описанное в любой из следующих схем:

схема А:



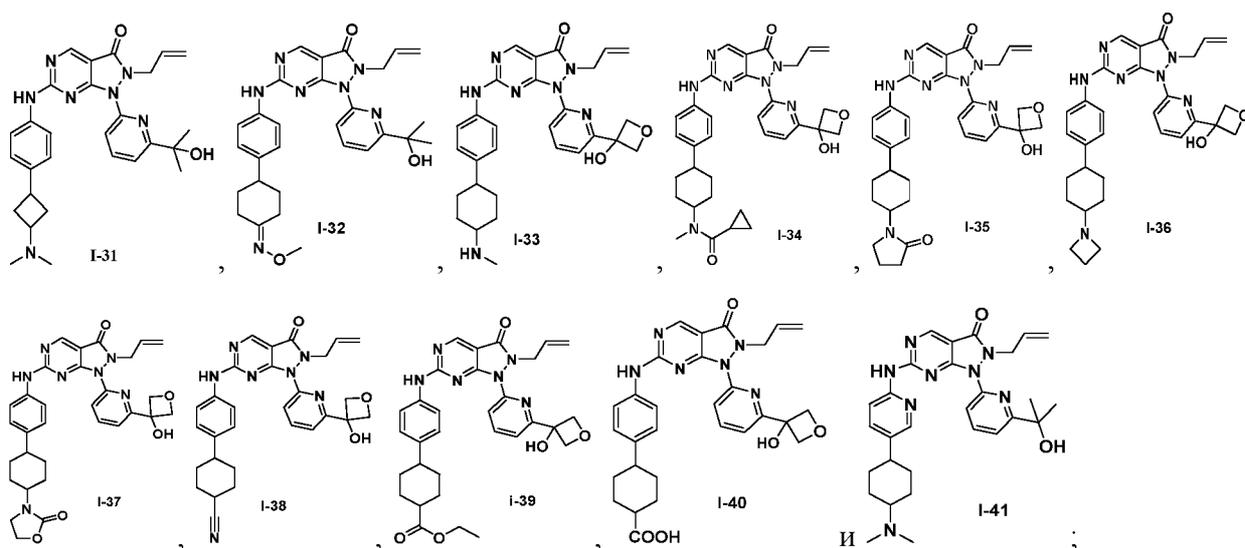
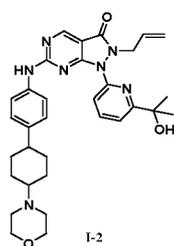
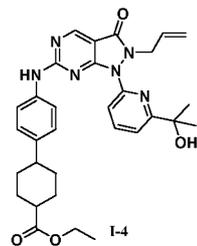


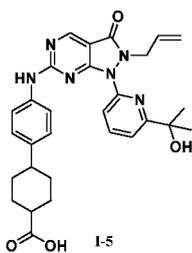
схема В:



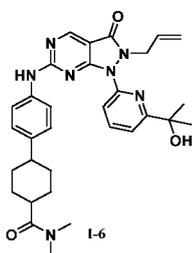
, его ^1H -ЯМР (400 МГц, MeOD) представляет собой δ 8,85 (с, 1H), 8,00 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,80 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H), 7,28 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H), 5,78 - 5,68 (м, 1H), 5,06 (д, $J = 10,3$ Гц, 1H), 4,95 (с, 1H), 4,82 (с, 2H), 3,82 - 3,76 (м, 1H), 2,81 (с, 1H), 2,71 (с, 3H), 2,49 (с, 1H), 2,08 (д, $J = 10,9$ Гц, 3H), 1,94 (д, $J = 15,0$ Гц, 3H), 1,72 (с, 4H), 1,59 (д, $J = 7,0$ Гц, 6H);



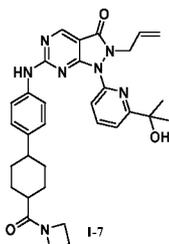
, его ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) представляет собой δ 8,87 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,91 (тд, $J = 7,9, 1,5$ Гц, 1H), 7,78 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,54 (т, $J = 7,9$ Гц, 2H), 7,39 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,21 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 5,72 (ддт, $J = 16,4, 10,2, 6,2$ Гц, 1H), 5,07 (дд, $J = 10,2, 1,1$ Гц, 1H), 4,96 (дд, $J = 17,1, 1,2$ Гц, 1H), 4,77 (д, $J = 6,2$ Гц, 2H), 4,25 - 4,10 (м, 2H), 3,95 (с, 1H), 2,73 (с, 1H), 2,56 (дт, $J = 15,5, 10,8$ Гц, 1H), 2,28 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 2,14 (д, $J = 10,6$ Гц, 1H), 2,05 - 1,97 (м, 1H), 1,78 (дд, $J = 19,0, 8,5$ Гц, 1H), 1,67 (дт, $J = 10,1, 6,1$ Гц, 3H), 1,61 (с, 6H), 1,59 - 1,44 (м, 1H), 1,34 - 1,26 (м, 3H);



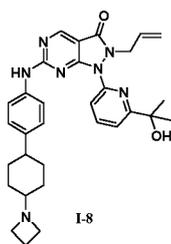
1-5, его ^1H -ЯМР (400 МГц, MeOD) представляет собой δ 8,84 (д, $J = 1,4$ Гц, 1H), 8,00 (тд, $J = 7,9, 4,0$ Гц, 1H), 7,83 - 7,76 (м, 1H), 7,67 (дд, $J = 7,7, 0,7$ Гц, 1H), 7,60 (дд, $J = 8,4, 5,7$ Гц, 2H), 7,19 (дд, $J = 13,2, 8,6$ Гц, 2H), 5,73 (ддд, $J = 17,0, 6,1, 4,1$ Гц, 1H), 5,08 - 5,03 (м, 1H), 4,95 (д, $J = 1,3$ Гц, 1H), 4,86 - 4,79 (м, 2H), 2,72 (с, 1H), 2,58 (с, 1H), 2,27 (д, $J = 6,7$ Гц, 1H), 2,13 (д, $J = 10,0$ Гц, 1H), 1,96 (д, $J = 10,2$ Гц, 1H), 1,80 - 1,66 (м, 4H), 1,64 - 1,52 (м, 7H);



1-6, его ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) представляет собой δ 8,86 (д, $J = 4,2$ Гц, 1H), 7,97 - 7,88 (м, 1H), 7,79 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,53 (дд, $J = 12,3, 8,5$ Гц, 2H), 7,39 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,28 - 7,15 (м, 2H), 5,80 - 5,65 (м, 1H), 5,06 (д, $J = 10,0$ Гц, 1H), 4,95 (д, $J = 17,1$ Гц, 1H), 4,77 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 3,10 (д, $J = 12,1$ Гц, 3H), 2,98 (с, 3H), 2,67 - 2,57 (м, 1H), 2,14 (дд, $J = 20,9, 10,3$ Гц, 1H), 2,06 - 1,97 (м, 2H), 1,92 (д, $J = 14,0$ Гц, 1H), 1,78 - 1,66 (м, 4H), 1,61 (с, 6H), 1,49 (дд, $J = 22,8, 12,2$ Гц, 1H);

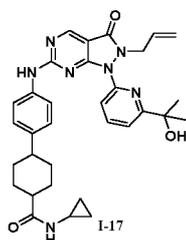


1-7, его ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) представляет собой δ 8,85 (д, $J = 4,7$ Гц, 1H), 7,91 (дт, $J = 10,7, 7,9$ Гц, 1H), 7,78 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,53 (дд, $J = 12,0, 8,5$ Гц, 2H), 7,39 (дд, $J = 7,6, 2,4$ Гц, 1H), 7,22 (дд, $J = 19,5, 8,5$ Гц, 2H), 5,71 (ддт, $J = 16,4, 10,2, 6,2$ Гц, 1H), 5,06 (д, $J = 10,2$ Гц, 1H), 4,95 (д, $J = 17,1$ Гц, 1H), 4,77 (д, $J = 6,1$ Гц, 2H), 4,21 (дд, $J = 16,4, 8,6$ Гц, 2H), 4,10 - 4,02 (м, 2H), 2,63 - 2,52 (м, 2H), 2,35 - 2,20 (м, 2H), 2,15 - 2,07 (м, 1H), 2,00 (дд, $J = 13,4, 3,0$ Гц, 2H), 1,92 - 1,83 (м, 1H), 1,79 - 1,63 (м, 4H), 1,60 (с, 6H), 1,48 (ддд, $J = 24,7, 12,5, 2,5$ Гц, 1H);



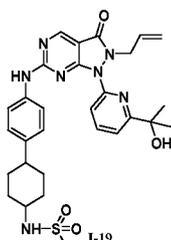
1-8

, его ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) представляет собой δ 8,86 (с, 1H), 7,93 - 7,85 (м, 1H), 7,78 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,52 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,39 (дд, $J = 7,6, 0,7$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 5,71 (ддт, $J = 16,4, 10,2, 6,2$ Гц, 1H), 5,05 (дд, $J = 10,2, 1,1$ Гц, 1H), 4,94 (дд, $J = 17,1, 1,3$ Гц, 1H), 4,77 (д, $J = 6,2$ Гц, 2H), 4,11 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 3,24 (т, $J = 7,0$ Гц, 4H), 2,52 - 2,43 (м, 1H), 2,14 - 2,00 (м, 3H), 1,92 (д, $J = 11,2$ Гц, 4H), 1,60 (с, 6H), 1,45 (дт, $J = 14,9, 7,5$ Гц, 2H), 1,23 - 1,08 (м, 2H);



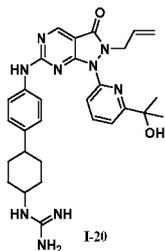
1-17

, его ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) представляет собой δ 8,84 (д, $J = 3,7$ Гц, 1H), 7,94 (дд, $J = 14,8, 6,9$ Гц, 1H), 7,76 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,58 - 7,50 (м, 2H), 7,42 (дд, $J = 7,5, 4,1$ Гц, 1H), 7,22 (дд, $J = 15,8, 8,5$ Гц, 2H), 5,71 (дд, $J = 11,5, 5,4$ Гц, 2H), 5,07 (д, $J = 10,2$ Гц, 1H), 4,95 (д, $J = 17,1$ Гц, 1H), 4,77 (д, $J = 6,1$ Гц, 2H), 2,82 - 2,72 (м, 1H), 2,60 (с, 1H), 2,12 - 2,01 (м, 3H), 1,92 (д, $J = 12,5$ Гц, 1H), 1,81 - 1,67 (м, 3H), 1,62 (с, 6H), 1,54 - 1,43 (м, 1H), 0,93 - 0,78 (м, 3H), 0,52 (с, 2H);



1-19

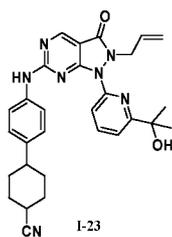
, его ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) представляет собой δ 8,88 (с, 1H), 7,91 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,77 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,40 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 5,78 - 5,66 (м, 1H), 5,07 (дд, $J = 10,2, 1,0$ Гц, 1H), 4,96 (дд, $J = 17,1, 1,2$ Гц, 1H), 4,77 (д, $J = 6,2$ Гц, 2H), 4,42 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 3,49 - 3,35 (м, 1H), 3,04 (с, 3H), 2,57 - 2,46 (м, 1H), 2,29 - 2,17 (м, 2H), 2,05 - 1,96 (м, 8H), 1,56-1,65 (м, 2H), 1,41-1,50 (м, 2H);



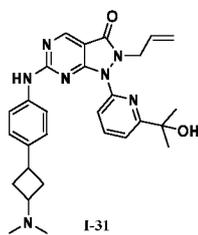
1-20

, его ^1H -ЯМР (400 МГц, MeOD) представляет собой δ 8,84 (с, 1H), 8,02 (м, 1H), 7,80 (м, 1H), 7,72-7,58 (м, 3H), 7,25 (м, 2H), 5,73 (ддт, $J = 16,5, 10,3, 6,1$ Гц, 1H), 5,05

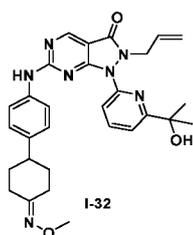
(дд, $J = 10,2, 1,0$ Гц, 1H), 4,95 (д, 1H), 4,83 (д, $J = 6,1$ Гц, 2H), 3,54-3,42 (м, 1H), 2,59 (м, 1H), 2,14 (м, 1H), 1,98 (м, 2H), 1,83 (м, 1H), 1,68 (м, 2H), 1,60 (с, 6H), 1,50 (м, 2H);



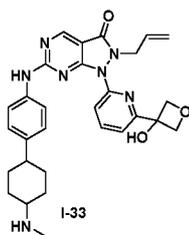
, его ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO) представляет собой δ 10,28 (с, 1H), 8,88 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,09 - 7,97 (м, 1H), 7,75 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,66 (дд, $J = 20,6, 8,5$ Гц, 3H), 7,19 (дд, $J = 11,1, 8,7$ Гц, 2H), 5,74 - 5,61 (м, 1H), 5,00 (д, $J = 10,2$ Гц, 1H), 4,82 (д, $J = 17,1$ Гц, 1H), 4,69 (д, $J = 5,5$ Гц, 2H), 3,23 (с, 1H), 2,74 (т, $J = 12,1$ Гц, 1H), 2,53 (с, 1H), 2,12 (д, $J = 10,1$ Гц, 1H), 1,98 (д, $J = 13,2$ Гц, 1H), 1,82 (д, $J = 13,2$ Гц, 2H), 1,77-1,57 (м, 3H), 1,49 (д, $J = 18,2$ Гц, 6H);



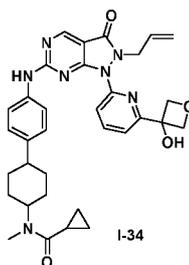
, его ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO) представляет собой δ 10,27 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,74 (дд, $J = 22,6, 8,3$ Гц, 3H), 7,64 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,37 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 5,76-5,61 (м, 1H), 5,34 (с, 1H), 5,01 (дд, $J = 10,3, 1,2$ Гц, 1H), 4,84 (д, $J = 17,1$ Гц, 1H), 4,70 (д, $J = 5,7$ Гц, 2H), 3,62 (с, 1H), 3,12 (с, 1H), 2,71-2,58 (м, 8H), 2,38 (д, $J = 9,2$ Гц, 2H), 1,47 (с, 6H), 1,32-1,24 (м, 1H);



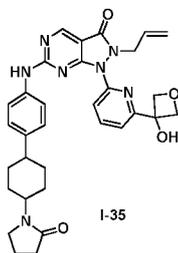
, его ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO) представляет собой δ 10,26 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,07 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,76 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,65 (дд, $J = 14,5, 7,9$ Гц, 2H), 7,22 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 5,74 - 5,60 (м, 1H), 5,35 (с, 1H), 5,00 (д, $J = 10,3$ Гц, 1H), 4,83 (д, $J = 17,1$ Гц, 1H), 4,69 (д, $J = 5,6$ Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,24 - 3,15 (м, 1H), 2,77 (т, $J = 12,0$ Гц, 1H), 2,37 (д, $J = 14,0$ Гц, 1H), 2,25 (тд, $J = 13,4, 4,6$ Гц, 1H), 1,99 - 1,84 (м, 3H), 1,67 - 1,50 (м, 2H), 1,49 (д, $J = 14,0$ Гц, 6H);



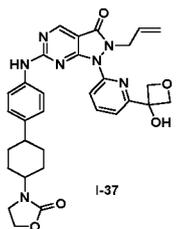
, его ^1H -ЯМР (400 МГц, MeOD) представляет собой δ 8,86 (с, 0H), 8,11-8,01 (м, 1H), 7,94 (д, $J = 7,9$ Гц, 2H), 7,67 (д, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,62 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H), 7,28 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 5,83-5,74 (м, 1H), 5,09 (дд, $J = 7,9, 4,4$ Гц, 3H), 4,98 (дд, $J = 17,1, 1,3$ Гц, 2H), 4,85 (д, $J = 6,7$ Гц, 2H), 2,87 (с, 1H), 2,64 (с, 1H), 2,47 (с, 3H), 1,97 - 1,67 (м, 8H);



, его ^1H -ЯМР (400 МГц, MeOD) представляет собой δ 8,87 (д, $J = 6,6$ Гц, 1H), 8,06 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,95 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,68 (дд, $J = 7,8, 5,4$ Гц, 2H), 7,61 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,24 (т, $J = 8,7$ Гц, 1H), 5,84 - 5,72 (м, 1H), 5,09 (д, $J = 6,2$ Гц, 2H), 5,07 (д, $J = 1,3$ Гц, 1H), 5,02 - 4,94 (м, 2H), 4,90 (с, 2H), 4,84 (д, $J = 6,7$ Гц, 2H), 3,15 (д, $J = 2,6$ Гц, 1H), 3,08 (с, 1H), 2,95 (с, 1H), 2,71 (с, 1H), 2,43 (с, 1H), 1,93-2,03 (м, 3H), 1,76 (с, 2H), 1,51 (с, 1H), 1,31 (д, $J = 4,3$ Гц, 3H), 0,89 (дд, $J = 20,1, 9,0$ Гц, 4H);

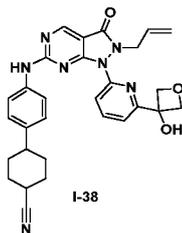


, его ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) представляет собой δ 8,87-8,79 (м, 1H), 8,14-8,07 (м, 1H), 8,04-7,96 (м, 1H), 7,89-7,80 (м, 1H), 7,61-7,50 (м, 2H), 7,38-7,32 (м, 1H), 7,25 - 7,19 (м, 1H), 7,01 (т, $J = 3,4$ Гц, 1H), 5,72 (ддд, $J = 16,6, 11,1, 8,6$ Гц, 1H), 5,17 - 5,09 (м, 2H), 5,04 - 4,98 (м, 1H), 4,98 - 4,92 (м, 1H), 4,87 - 4,77 (м, 2H), 4,73 - 4,64 (м, 2H), 4,20 - 4,06 (м, 1H), 3,47 - 3,38 (м, 1H), 3,38 - 3,29 (м, 1H), 3,05-2,98 (м, 1H), 2,49-2,35 (м, 2H), 2,27-2,17 (м, 1H), 2,07-1,86 (м, 4H), 1,75-1,60 (м, 3H);

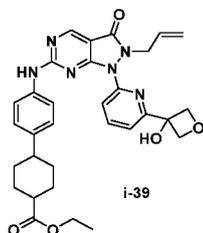


, его ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) представляет собой δ 8,77 (с, 1H), 8,16-8,07 (м, 1H), 8,03 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,83-7,75 (м, 1H), 7,56 (дд, $J = 12,6, 6,1$ Гц, 2H), 7,33 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,21 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 5,72 (дд, $J = 17,0, 10,3$ Гц, 1H), 5,13 (дд, $J = 9,1, 6,1$

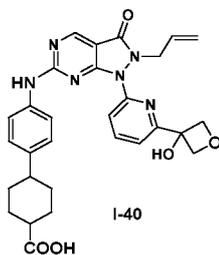
Гц, 2H), 4,96 (д, J = 17,0 Гц, 2H), 4,81 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 4,69 (д, J = 6,2 Гц, 2H), 4,41 - 4,28 (м, 2H), 3,86 (с, 1H), 3,77 (т, J = 6,6 Гц, 1H), 3,63-3,50 (м, 2H), 2,98 (м, 1H), 2,15 (м, 1H), 1,97 (дд, J = 18,9, 9,6 Гц, 2H), 1,78 (д, J = 5,0 Гц, 2H), 1,65 (д, J = 8,7 Гц, 2H);



, его ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) представляет собой δ 8,69 (с, 1H), 8,18 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,10 (дд, J = 17,9, 7,6 Гц, 1H), 7,81- 7,72 (м, 1H), 7,63-7,49 (м, 2H), 7,25 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,70 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 5,15 (д, J = 10,1 Гц, 1H), 5,14 - 5,07 (м, 1H), 4,95 (д, J = 16,6 Гц, 1H), 4,83 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 4,71 (с, 2H), 2,54 (дд, J = 24,9, 12,6 Гц, 2H), 2,30 (д, J = 11,2 Гц, 1H), 2,18 (д, J = 13,5 Гц, 1H), 2,02 (д, J = 12,9 Гц, 1H), 1,96-1,80 (м, 2H), 1,78 (д, J = 16,1 Гц, 1H), 1,49 (дд, J = 26,4, 11,2 Гц, 2H);



, его ^1H -ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) представляет собой δ 8,85 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 8,05 (тд, J = 7,9, 4,8 Гц, 1H), 7,96 - 7,86 (м, 1H), 7,67 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,59 (ддд, J = 9,2, 4,6, 2,3 Гц, 2H), 7,25 - 7,19 (м, 1H), 7,19 - 7,11 (м, 1H), 5,78 (ддт, J = 16,5, 10,1, 6,1 Гц, 1H), 5,12 - 5,07 (м, 2H), 5,06 (т, J = 1,3 Гц, 1H), 4,98 (дд, J = 17,0, 1,4 Гц, 1H), 4,90 (д, J = 1,4 Гц, 2H), 4,25 - 4,19 (м, 1H), 4,14 (дд, J = 14,1, 7,1 Гц, 1H), 2,34 - 2,12 (м, 2H), 2,07 (дд, J = 17,0, 4,1 Гц, 1H), 1,99 - 1,82 (м, 1H), 1,74 - 1,65 (м, 2H), 1,65 - 1,53 (м, 2H), 1,31 (д, J = 4,2 Гц, 3H), 1,29 - 1,25 (м, 2H);



, его ^1H -ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) представляет собой δ 8,84 (с, 1H), 8,05 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,92 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,66 (дд, J = 7,6, 0,9 Гц, 1H), 7,63 - 7,53 (м, 2H), 7,22 - 7,14 (м, 2H), 5,84 - 5,74 (м, 1H), 5,10 - 5,07 (м, 2H), 5,06 (кв, J = 1,3 Гц, 1H), 4,98 (д,кв, J = 17,0, 1,4 Гц, 1H), 4,89 (дт, J = 6,1, 1,4 Гц, 2H), 2,71 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 2,59 (с, 1H), 2,24 (дд, J = 16,4, 7,8 Гц, 2H), 2,04 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 1,73 (тд, J = 10,9, 6,8 Гц, 6H);

схема С:

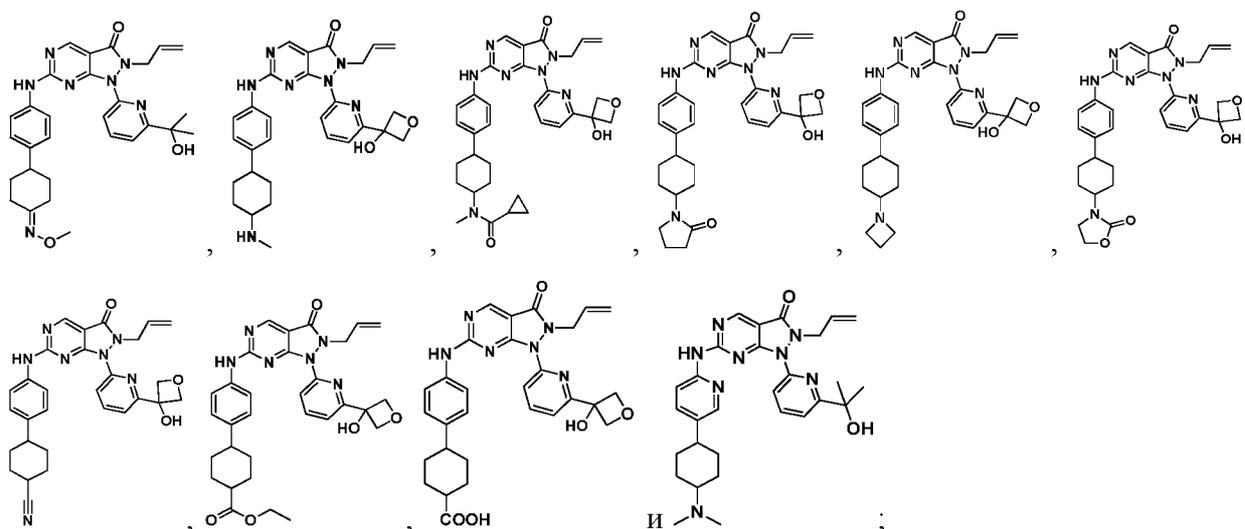
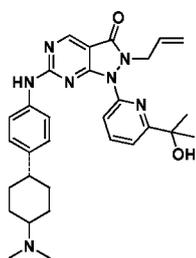
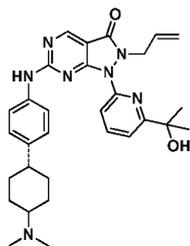


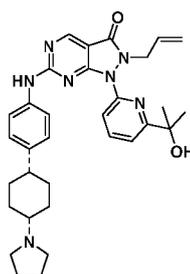
схема D:



(I-1-1), его ^1H -ЯМР (400 МГц, MeOD) представляет собой δ 8,85 (с, 1H), 8,46 (с, 2H), 7,99 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,79 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,65 (дд, $J = 16,6, 8,1$ Гц, 3H), 7,22 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H), 5,73 (ддт, $J = 16,3, 10,2, 6,1$ Гц, 1H), 5,05 (дд, $J = 10,3, 1,1$ Гц, 1H), 4,93 (дд, $J = 17,1, 1,3$ Гц, 1H), 4,82 (д, $J = 6,1$ Гц, 2H), 2,90 (с, 6H), 2,60 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 2,21 (с, 2H), 2,10 (д, $J = 10,6$ Гц, 2H), 1,70 (д, $J = 11,4$ Гц, 4H), 1,59 (с, 6H);

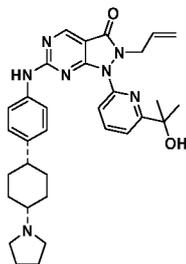


(I-1-2), его ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) представляет собой δ 8,86 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,95 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,75 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,59 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,43 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,32 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 5,72 (ддт, $J = 16,5, 10,3, 6,2$ Гц, 1H), 5,06 (д, $J = 10,2$ Гц, 1H), 4,95 (дд, $J = 17,1, 1,0$ Гц, 1H), 4,75 (д, $J = 6,1$ Гц, 2H), 3,05 (м, 1H), 2,93 (м, 1H), 2,68 (с, 6H), 2,32 (м, 2H), 1,84 (м, 6H), 1,60 (с, 6H);

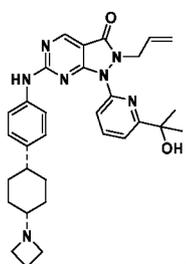


(I-3-1), его ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) представляет собой δ 8,87 (с, 1H), 7,90 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,78 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,39 (дд, $J = 7,6,$

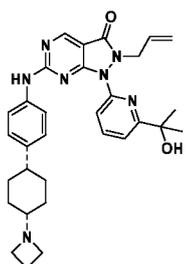
0,5 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 5,72 (ддт, J = 16,4, 10,2, 6,2 Гц, 1H), 5,06 (дд, J = 10,2, 1,0 Гц, 1H), 4,95 (дд, J = 17,1, 1,2 Гц, 1H), 4,76 (д, J = 6,2 Гц, 2H), 4,04 (с, 1H), 2,66 (м, 4H), 2,58 - 2,47 (м, 1H), 2,16 (м, 4H), 1,96 (м, 2H), 1,87 - 1,78 (м, 4H), 1,60 (с, 6H), 1,58 - 1,39 (м, 4H);



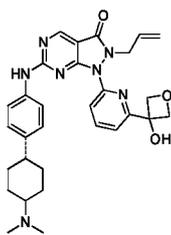
(I-3-2), его ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) представляет собой δ 8,87 (с, 1H), 7,92 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,80 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,52 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,38 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,29 (т, J = 4,2 Гц, 2H), 5,79 - 5,66 (м, 1H), 5,06 (дд, J = 10,2, 1,0 Гц, 1H), 4,96 (дд, J = 17,1, 1,2 Гц, 1H), 4,77 (д, J = 6,2 Гц, 2H), 4,02 (с, 1H), 2,70 - 2,50 (м, 5H), 2,26 (с, 1H), 1,98 (м, 4H), 1,82 (с, 4H), 1,69 - 1,56 (м, 10H);



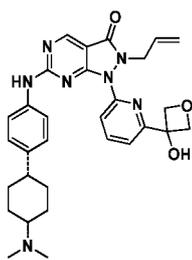
(I-8-1), его ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) представляет собой δ 8,86 (с, 1H), 7,93 - 7,85 (м, 1H), 7,78 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,52 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,39 (дд, J = 7,6, 0,7 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 5,71 (ддт, J = 16,4, 10,2, 6,2 Гц, 1H), 5,05 (дд, J = 10,2, 1,1 Гц, 1H), 4,94 (дд, J = 17,1, 1,3 Гц, 1H), 4,77 (д, J = 6,2 Гц, 2H), 4,11 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 3,24 (т, J = 7,0 Гц, 4H), 2,52 - 2,43 (м, 1H), 2,14 - 2,00 (м, 3H), 1,92 (д, J = 11,2 Гц, 4H), 1,60 (с, 6H), 1,45 (дт, J = 14,9, 7,5 Гц, 2H), 1,23 - 1,08 (м, 2H);



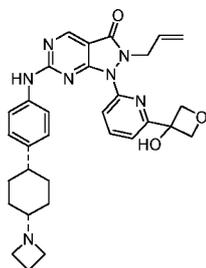
(I-8-2), его ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) представляет собой δ 8,87 (с, 1H), 7,92 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,80 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,52 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,39 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,29 - 7,25 (м, 2H), 5,82-5,63 (м, 1H), 5,12-4,91 (м, 2H), 4,78 (д, J = 6,2 Гц, 2H), 4,01 (с, 1H), 3,17 (с, 4H), 2,53 (с, 1H), 2,33 (с, 1H), 2,06 (д, J = 4,4 Гц, 2H), 1,89 (д, J = 11,6 Гц, 2H), 1,75 (д, J = 14,1 Гц, 2H), 1,59 (д, J = 17,2 Гц, 8H), 1,46 (т, J = 13,1 Гц, 2H);



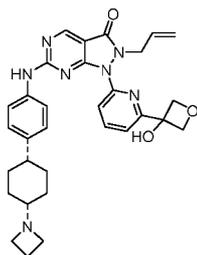
(I-15-1), его ^1H -ЯМР (400 МГц, MeOD) представляет собой δ 8,84 (с, 1H), 8,04 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,92 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,60 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H), 7,21 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H), 5,78 (ддт, $J = 16,3, 10,3, 6,1$ Гц, 1H), 5,12 - 5,05 (м, 3H), 4,98 (дд, $J = 17,1, 1,3$ Гц, 1H), 4,89 (д, $J = 6,1$ Гц, 2H), 4,84 (с, 2H), 3,68 (с, 2H), 2,97 - 2,86 (м, 1H), 2,66 (с, 6H), 2,60 - 2,50 (м, 1H), 2,15 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H), 2,04 (д, $J = 9,0$ Гц, 2H), 1,66 - 1,54 (м, 4H);



(I-15-2), его ^1H -ЯМР (400 МГц, MeOD) представляет собой δ 8,83 (с, 1H), 8,04 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,92 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,67 - 7,62 (м, 1H), 7,59 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H), 7,29 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 5,76 (ддт, $J = 16,3, 10,2, 6,1$ Гц, 1H), 5,10 - 5,02 (м, 3H), 4,96 (дд, $J = 17,1, 1,3$ Гц, 1H), 4,87 (д, $J = 6,8$ Гц, 2H), 4,82 (д, $J = 6,8$ Гц, 2H), 2,73 (д, $J = 4,2$ Гц, 1H), 2,29 (д, $J = 21,9$ Гц, 7H), 2,04 - 1,90 (м, 4H), 1,66 (дд, $J = 15,6, 6,1$ Гц, 4H);

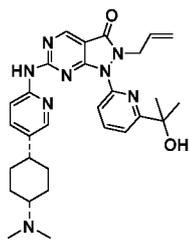


(I-36-1), его ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) представляет собой δ 8,88 (д, $J = 2,6$ Гц, 1H), 8,09 (дд, $J = 15,0, 7,8$ Гц, 1H), 7,99-7,83 (м, 2H), 7,54 (т, $J = 9,5$ Гц, 2H), 7,39 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,21 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 5,74 (д, кв, $J = 10,5, 5,9$ Гц, 1H), 5,12 (т, $J = 8,8$ Гц, 3H), 4,99 (д, $J = 17,1$ Гц, 1H), 4,80 (д, $J = 6,3$ Гц, 2H), 4,67 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 3,39-3,24 (м, 4H), 2,60-2,34 (м, 3H), 2,14 (дт, $J = 14,0, 6,8$ Гц, 3H), 1,96 (д, $J = 10,8$ Гц, 4H), 1,55-1,37 (м, 2H), 1,27-1,12 (м, 2H);

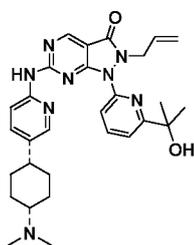


(I-36-2), его ^1H -ЯМР (400 МГц, MeOD) представляет собой δ 8,86 (с, 1H), 8,02 (дт, $J = 24,0, 7,9$ Гц, 3H), 7,64 (дд, $J = 27,1, 8,1$ Гц, 3H), 7,27 (т, $J = 8,6$ Гц, 2H), 7,01-6,91 (м, 3H), 6,72-6,64 (м, 3H), 5,79 (ддд, $J = 16,3, 11,2, 6,1$ Гц, 1H), 5,10-5,05 (м, 2H), 4,85 (д,

$J = 6,8$ Гц, 2H), 2,57 (д, $J = 10,7$ Гц, 1H), 2,48-2,28 (м, 3H), 2,23-2,06 (м, 3H), 1,98-1,71 (м, 6H), 1,58 (дд, $J = 23,2, 12,9$ Гц, 3H), 1,44 (ддд, $J = 16,1, 13,2, 3,5$ Гц, 2H), 1,19-1,00 (м, 2H);



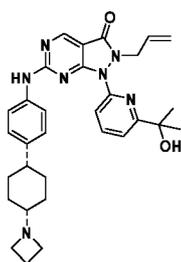
(I-41-1), его ^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) представляет собой δ 9,00 (с, 1H), 8,30 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 8,22 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,96 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,73 (дд, $J = 8,1, 0,8$ Гц, 1H), 7,55 (дд, $J = 8,7, 2,4$ Гц, 1H), 7,44 (дд, $J = 7,7, 0,8$ Гц, 1H), 5,77 - 5,66 (м, 1H), 5,12 - 5,05 (м, 1H), 4,97 (д,кв, $J = 17,0, 1,4$ Гц, 1H), 4,76 (дт, $J = 6,3, 1,3$ Гц, 2H), 2,70 (с, 1H), 2,56 (с, 6H), 2,23 (кв, $J = 9,5$ Гц, 4H), 2,11 - 2,01 (м, 4H), 1,58 (т, $J = 10,3$ Гц, 6H);



(I-41-2), его ^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) представляет собой δ 8,99 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,32 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H), 8,26 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,10 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,78 (дд, $J = 8,1, 0,8$ Гц, 1H), 7,47 - 7,41 (м, 1H), 5,79 - 5,71 (м, 1H), 5,08 (д,кв, $J = 10,1, 1,2$ Гц, 1H), 4,97 (д,кв, $J = 17,0, 1,3$ Гц, 1H), 4,77 (дт, $J = 6,2, 1,4$ Гц, 2H), 3,99 (с, 1H), 2,75 (д, $J = 11,0$ Гц, 1H), 2,52 (с, 6H), 2,32 - 2,18 (м, 1H), 2,09 (д, $J = 14,4$ Гц, 4H), 1,31 (д, $J = 22,8$ Гц, 4H);

где  означает, что *цис-транс* конформация является неопределенной;

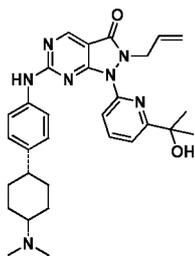
схема E:



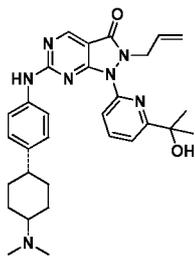
(I-8-1), его ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) характеризуется пиком 1,23-1,08;

где  означает, что *цис-транс* конформация является неопределенной;

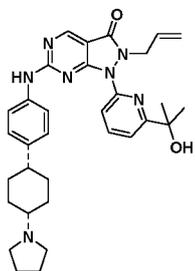
схема F:



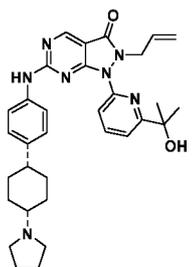
(I-1-1) со временем удерживания, равным 10,55 мин, в следующих условиях: высокоэффективный жидкостной хроматограф Agilent 1260; подвижная фаза А: вода (0,1% муравьиной кислоты), подвижная фаза В: ацетонитрил; время на колонке: 15 мин; тип колонки: Waters' Xselect, 5 мкм, 4,6×250 мм; градиентное элюирование, 5% подвижная фаза В→50% подвижная фаза В;



(I-1-2) со временем удерживания, равным 10,78 мин, в следующих условиях: высокоэффективный жидкостной хроматограф Agilent 1260; подвижная фаза А: вода (0,1% муравьиной кислоты), подвижная фаза В: ацетонитрил; время на колонке: 15 мин; тип колонки: Waters' Xselect, 5 мкм, 4,6×250 мм; градиентное элюирование, 5% подвижная фаза В→50% подвижная фаза В;

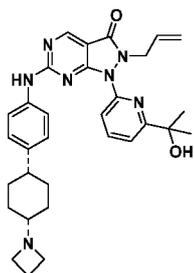


(I-3-1) со временем удерживания, равным 11,01 мин, в следующих условиях: высокоэффективный жидкостной хроматограф Agilent 1260; подвижная фаза А: вода (0,1% муравьиной кислоты), подвижная фаза В: ацетонитрил; время на колонке: 15 мин; тип колонки: Waters' Xselect, 5 мкм, 4,6×250 мм; градиентное элюирование, 5% подвижная фаза В→50% подвижная фаза В;

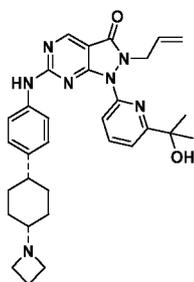


(I-3-2) со временем удерживания, равным 11,20 мин, в следующих условиях: высокоэффективный жидкостной хроматограф Agilent 1260; подвижная фаза А: вода (0,1% муравьиной кислоты), подвижная фаза В: ацетонитрил; время на колонке: 15

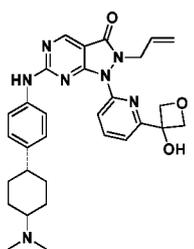
мин; тип колонки: Waters' Xselect, 5 мкм, 4,6×250 мм; градиентное элюирование, 5% подвижная фаза В→50% подвижная фаза В;



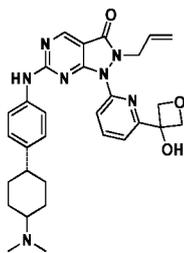
(I-8-1) со временем удерживания, равным 10,78 мин, в следующих условиях: высокоэффективный жидкостной хроматограф Agilent 1260; подвижная фаза А: вода (0,1% муравьиной кислоты), подвижная фаза В: ацетонитрил; время на колонке: 15 мин; тип колонки: Waters' Xselect, 5 мкм, 4,6×250 мм; градиентное элюирование, 5% подвижная фаза В→50% подвижная фаза В;



(I-8-2) со временем удерживания, равным 11,00 мин, в следующих условиях: высокоэффективный жидкостной хроматограф Agilent 1260; подвижная фаза А: вода (0,1% муравьиной кислоты), подвижная фаза В: ацетонитрил; время на колонке: 15 мин; тип колонки: Waters' Xselect, 5 мкм, 4,6×250 мм; градиентное элюирование, 5% подвижная фаза В→50% подвижная фаза В;

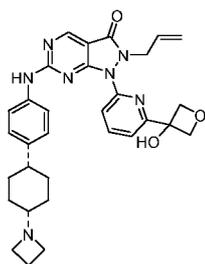


(I-15-1) со временем удерживания, равным 7,02 мин, в следующих условиях: высокоэффективный жидкостной хроматограф Agilent 1260; подвижная фаза А: вода (0,1% муравьиной кислоты), подвижная фаза В: ацетонитрил; время на колонке: 15 мин; тип колонки: Waters' Xselect, 5 мкм, 4,6×250 мм; градиентное элюирование, 5% подвижная фаза В→95% подвижная фаза В;



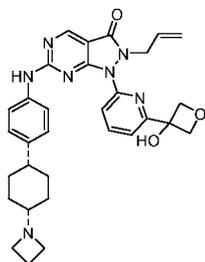
(I-15-2) со временем удерживания, равным 7,16 мин, в следующих

условиях: высокоэффективный жидкостной хроматограф Agilent 1260; подвижная фаза А: вода (0,1% муравьиной кислоты), подвижная фаза В: ацетонитрил; время на колонке: 15 мин; тип колонки: Waters' Xselect, 5 мкм, 4,6×250 мм; градиентное элюирование, 5% подвижная фаза В→95% подвижная фаза В;



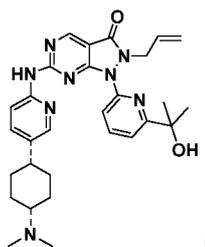
(I-36-1) со временем удерживания, равным 7,14 мин, в следующих

условиях: высокоэффективный жидкостной хроматограф Agilent 1260; подвижная фаза А: вода (0,1% муравьиной кислоты), подвижная фаза В: ацетонитрил; время на колонке: 15 мин; тип колонки: Waters' Xselect, 5 мкм, 4,6×250 мм; градиентное элюирование, 5% подвижная фаза В→95% подвижная фаза В;



(I-36-2) со временем удерживания, равным 7,15 мин, в следующих

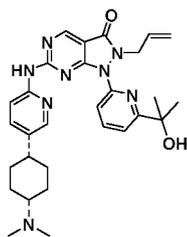
условиях: высокоэффективный жидкостной хроматограф Agilent 1260; подвижная фаза А: вода (0,1% муравьиной кислоты), подвижная фаза В: ацетонитрил; время на колонке: 15 мин; тип колонки: Waters' Xselect, 5 мкм, 4,6×250 мм; градиентное элюирование, 5% подвижная фаза В→95% подвижная фаза В;



(I-41-1) со временем удерживания, равным 6,17 мин, в следующих

условиях: высокоэффективный жидкостной хроматограф Agilent 1260; подвижная фаза А: вода (0,1% муравьиной кислоты), подвижная фаза В: ацетонитрил; время на колонке: 15min;

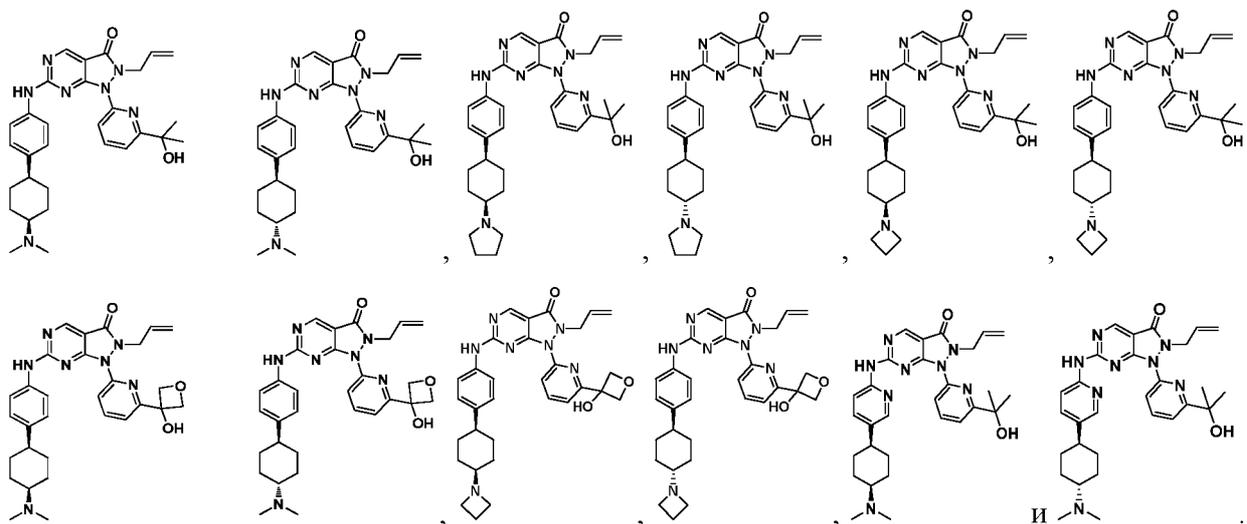
тип колонки: Waters' Xselect, 5 мкм, 4,6×250 мм; градиентное элюирование, 5% подвижная фаза В→95% подвижная фаза В;



(I-41-2) со временем удерживания, равным 6,28 мин, в следующих

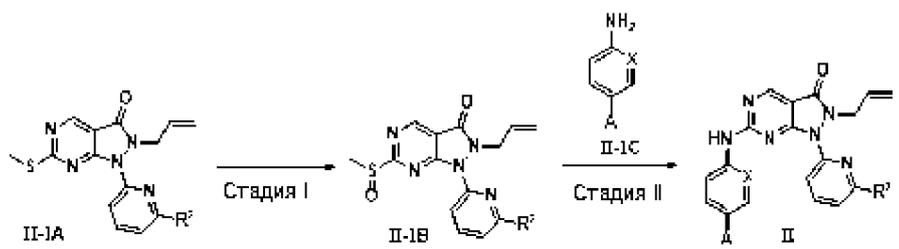
условиях: высокоэффективный жидкостной хроматограф Agilent 1260; подвижная фаза А: вода (0,1% муравьиной кислоты), подвижная фаза В: ацетонитрил; время на колонке: 15 мин; тип колонки: Waters' Xselect, 5 мкм, 4,6×250 мм; градиентное элюирование, 5% подвижная фаза В→95% подвижная фаза В;

где  означает, что *цис-транс* конформация является неопределенной;
схема G:

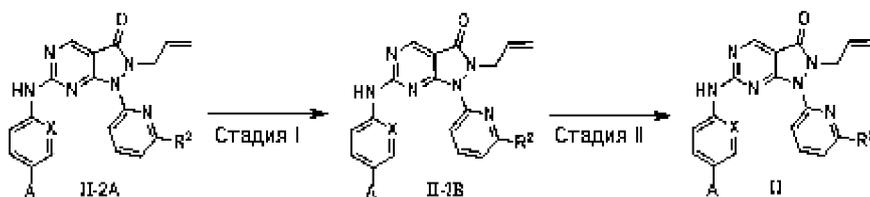


13. Способ получения пиразолопиридинового соединения, представленного формулой II, по меньшей мере по одному из пп. 1-12, причем способ представляет собой любой из следующих способов:

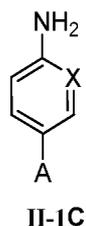
способ 1, включающий в себя следующие стадии: стадия I, окисление соединения II-1А окислителем в органическом растворителе с получением соединения II-1В; стадия II, осуществление взаимодействия соединения II-1В с соединением II-1С в органическом растворителе и в щелочных условиях с получением соединения II;



способ 2, включающий в себя следующие стадии: стадия I, гидролиз соединения **II-2A** (R^1 представляет собой $-(C=O)-O-C_2H_5$) с получением соединения **II-2B** (R^1 представляет собой $-(C=O)-OH$); стадия II, проводят реакцию конденсации между соединением **II-2B** и аминсоединением в органическом растворителе с получением соединения **II** (R^1 представляет собой $-(C=O)-NR^{1-5-1}R^{1-5-2}$);

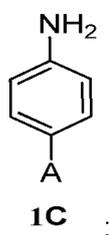


14. Соединение, представленное формулой **II-1C**:



где **X** представляет собой CH или N, значение **A** определено по меньшей мере по одному из пп. 1-12.

15. Соединение, представленное формулой **II-1C** по п. 14, где соединение представляет собой соединение, представленное формулой **1C**:



где **A** представляет собой C_3-C_{20} циклоалкил, замещенный одним R^1 , R^1 представляет собой $-NR^{1-3}R^{1-4}$ или $-C(=O)R^{1-5}$, и значения R^{1-3} , R^{1-4} и R^{1-5} определены по меньшей мере по одному из пп. 1-12.

16. Соединение, представленное формулой **II-1C** по п. 14, где соединение представляет собой любое из соединений, описанных на любой из следующих схем:

схема а:

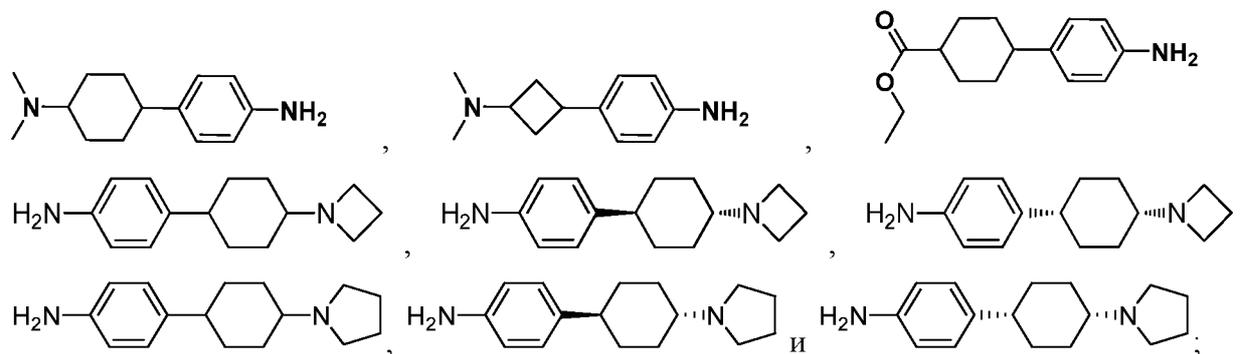
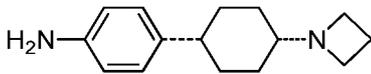
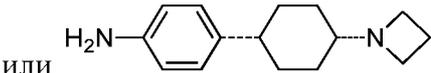


схема б:

, его ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) представляет собой δ 7,08 - 6,96 (м, 2H), 6,70 - 6,60 (м, 2H), 3,57 (с, 2H), 3,22 (т, $J = 7,0$ Гц, 4H), 2,38 (тт, $J = 12,1, 3,2$ Гц, 1H), 2,15 - 1,95 (м, 5H), 1,95 - 1,81 (м, 4H), 1,51 - 1,30 (м, 2H), 1,21 - 1,04 (м, 2H);

или , его ^1H -ЯМР (400 МГц, MeOD) представляет собой δ 7,10 - 6,97 (м, 2H), 6,74 - 6,63 (м, 2H), 4,22 - 4,08 (т, $J = 8,0$ Гц, 4H), 3,47 - 3,38 (м, 1H), 2,61 - 2,52 (м, 1H), 2,52 - 2,28 (м, 2H), 1,92 - 1,62 (м, 8H),

17. Применение вещества **X** для получения ингибиторов киназ или лекарственных средств; причем лекарственное средство может применяться для лечения и/или предупреждения заболеваний или раков, связанных с киназой WEE1;

вещество **X** представляет собой пирозолопиримидиновое соединение, представленное формулой **II**, по меньшей мере по одному из пп. 1-12, его фармацевтически приемлемую соль, его сольват, сольват его фармацевтически приемлемой соли, его метаболит или его пролекарство.

18. Фармацевтическая композиция, содержащая вещество **X** и фармацевтическое вспомогательное вещество;

вещество **X** представляет собой пирозолопиримидиновое соединение, представленное формулой **II**, по меньшей мере по одному из пп. 1-12, его фармацевтически приемлемую соль, его сольват, сольват его фармацевтически приемлемой соли, его метаболит или его пролекарство.

19. Комбинация, содержащая вещество **X** и противораковое лекарство,

вещество **X** представляет собой пиразолопиримидиновое соединение, представленное формулой **II**, по меньшей мере по одному из пп. 1-12, его фармацевтически приемлемую соль, его сольват, сольват его фармацевтически приемлемой соли, его метаболит или его пролекарство.

20. Применение комбинации по п. 19 для получения лекарственного средства для предупреждения и/или лечения рака.

21. Применение вещества **X** для получения лекарственного средства, причем лекарственное средство в комбинации с противораковым лекарством применяют для предупреждения и/или лечения рака;

вещество **X** представляет собой пиразолопиримидиновое соединение, представленное формулой **II**, по меньшей мере по одному из пп. 1-12, его фармацевтически приемлемую соль, его сольват, сольват его фармацевтически приемлемой соли, его метаболит или его пролекарство.

22. Применение противоракового лекарства для получения лекарственного средства, причем лекарственное средство в комбинации с веществом **X** применяют для предупреждения и/или лечения рака;

вещество **X** представляет собой пиразолопиримидиновое соединение, представленное формулой **II**, по меньшей мере по одному из пп. 1-12, его фармацевтически приемлемую соль, его сольват, сольват его фармацевтически приемлемой соли, его метаболит или его пролекарство.

23. Фармацевтическая композиция, содержащая комбинацию по п. 19 и фармацевтическое вспомогательное вещество.

24. Комбинированный набор лекарственных средств, содержащий фармацевтическую композицию **A** и фармацевтическую композицию **B**;

фармацевтическая композиция **A** содержит вещество **X** и фармацевтические вспомогательные вещества;

фармацевтическая композиция **B** содержит противораковые лекарства и фармацевтические вспомогательные вещества;

вещество **X** представляет собой пиразолопиримидиновое соединение, представленное формулой **II**, по меньшей мере по одному из пп. 1-12, его фармацевтически

приемлемую соль, его сольват, сольват его фармацевтически приемлемой соли, его метаболит или его пролекарство.

25. Способ лечения и/или предупреждения заболеваний или раков, связанных с киназой WEE1, включающий в себя введение пациенту терапевтически эффективного количества вещества **X**;

вещество **X** представляет собой пиразолопиримидиновое соединение, представленное формулой **II**, по меньшей мере по одному из пп. 1-12, его фармацевтически приемлемую соль, его сольват, сольват его фармацевтически приемлемой соли, его метаболит или его пролекарство.

26. Способ лечения и/или предупреждения рака, включающий в себя введение пациенту терапевтически эффективного количества комбинации по п. 19.