



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **121539** (13) **C2**  
(51) МПК (2020.01)

**C07D 471/04** (2006.01)

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

A61P 35/00

A61P 29/00

A61P 27/00

A61P 19/00

A61P 1/00

A61P 17/00

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ  
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА  
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

(21) Номер заявки: **а 2016 04695**

(22) Дата подання заявки: **31.08.2012**

(24) Дата, з якої є чинними  
права на винахід: **25.06.2020**

(31) Номер попередньої  
заявки відповідно до  
Паризької конвенції: **61/530,866,  
61/594,882,  
61/677,445**

(32) Дата подання  
попередньої заявки  
відповідно до  
Паризької конвенції: **02.09.2011,  
03.02.2012,  
30.07.2012**

(33) Код держави-учасниці  
Паризької конвенції,  
до якої подано  
попередню заявку: **US,  
US,  
US**

(41) Публікація відомостей  
про заявку: **10.08.2016, Бюл.№ 15**

(46) Публікація відомостей  
про видачу патенту: **25.06.2020, Бюл.№ 12**

(62) Номер та дата  
подання попередньої  
заявки, з якої виділено  
заявку, позначену  
кодом (21): **,  
а201403331, 31.08.2012**

(72) Винахідник(и):

**Лі Юнь-Лун (US),**

**Яо Веньцин (US),**

**Комбс Ендрю П. (US),**

**Юе Едді В. (US),**

**Мей Сун (US),**

**Чжу Веньюй (US),**

**Гленн Джозеф (US),**

**Мадускуї Томас П. Мол. (US),**

**Спаркс Річард Б. (US),**

**Дауті Брент (US),**

**Хе Чуньхун (US)**

(73) Власник(и):

**ІНСАЙТ ХОЛДИНГС КОРПОРЕЙШН,**

**1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, Delaware  
19803, US (US)**

(74) Представник:

**Бочаров Максим Анатолійович, реєстр.  
№367**

(56) Перелік документів, взятих до уваги  
експертизою:

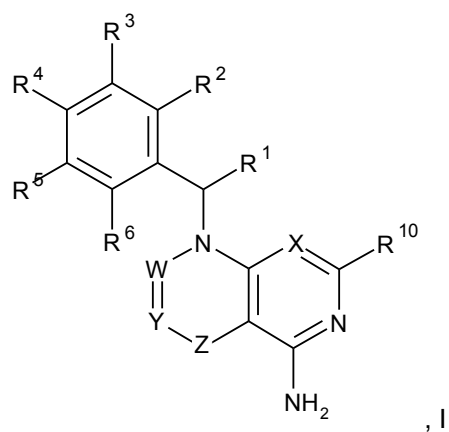
**WO 2007/042806 A1 (LUDWIG INST  
CANCER RES [CH]; CANCER RES TECH  
LTD [GB]; CANCER RES INST), 19.04.2007  
S. J. SHUTTLEWORTH ET AL., "Progress in  
the Preclinical Discovery and Clinical  
Development of Class I and Dual Class I/IV  
Phosphoinositide 3-Kinase (PI3K) Inhibitors",  
CURRENT MEDICINAL CHEMISTRY,  
01.06.2011, vol. 18, no. 18, pages 2686 - 2714  
WO 2010/036380 A1 (INTELLIKINE INC [US];  
REN PINGDA [US]; LIU YI [US]; LI  
LIANSHENG [US]), 01.04.2010**

**(54) ГЕТЕРОЦИКЛІЛАМІНИ ЯК ІНГІБІТОРИ РІЗК**

(57) Реферат:

В цьому винаході представлені похідні гетероцикліламіну Формули I:

UA 121539 C2



де змінні є такими, як описано в цьому документі, які модулюють активність фосфоінозитид-3-кіназ (PI3K) і придатні для лікування захворювань, пов'язаних з активністю PI3K, включаючи, наприклад, запальні розлади, імунні розлади, рак і інші захворювання.

В цій заявці заявляється пріоритет по попередній заявці на патент США № 61/530 866, яка подана 2 вересня 2011 року, попередній заявці на патент США № 61/594 882, яка подана 3 лютого 2012 року, і попередній заявці на патент США № 61/677 445, яка подана 30 липня 2012 року, повний зміст яких включений в цей документ шляхом посилання.

В цьому винаході представлені похідні гетероцикліаміну, наприклад піразолопіримідини, які модулюють активність фосфоінозитид-3-кіназ (PI3K) і придатні для лікування захворювань, пов'язаних з активністю PI3K, включаючи, наприклад, запальні розлади, імунні розлади, рак та інші захворювання.

Фосфоінозитид-3-кінази (PI3K) належить до великого сімейства сигнальних ліпідкіназ, які фосфорилують фосфоінозитиди в положенні D3 інозитольного кільця (Cantley, Science, 2002, 296(5573):1655-7). PI3K підрозділяють на три класи (клас I, II і III), відповідно до їх структури, регуляторної та субстратної специфічності. PI3K класу I, які включають PI3K $\alpha$ , PI3K $\beta$ , PI3K $\gamma$  і PI3K $\delta$ , являють собою сімейство ліпід- і протеїнкіназ подвійної специфічності, які каталізують фосфорилування фосфатидилінозито-4,5-біфосфату (PIP<sub>2</sub>) з утворенням фосфатидилінозито-3,4,5-трифосфату (PIP<sub>3</sub>). PIP<sub>3</sub> діє як вторинний месенджер, який контролює ряд клітинних процесів, включаючи ріст, виживання, адгезію і міграцію. Всі чотири ізоформи PI3K класу I існують у вигляді гетеродимерів, що складаються з каталітичної субодиниці (p110) і міцно зв'язаної регуляторної субодиниці, яка контролює їх експресію, активацію і внутрішньоклітинну локалізацію. PI3K $\alpha$ , PI3K $\beta$  і PI3K $\delta$  взаємодіє з регуляторною субодиницею, відомою як p85, і активуються факторами росту і цитокінами по тирозинкіназа-залежному механізму (Jimenez, et al., J Biol Chem., 2002, 277(44):41556-62), при цьому PI3K $\gamma$  зв'язується з двома регуляторними субодиницями (p101 і p84), і її активація здійснюється за рахунок активації рецепторів, пов'язаних з G-білками (Brock, et al., J Cell Biol., 2003, 160(1):89-99). PI3K $\gamma$  і PI3K $\delta$  є такими, що убівітарно експресуються. Навпаки, PI3K $\gamma$  і PI3K $\delta$  експресуються переважно в лейкоцитах (Vanhaesebroeck, et al., Trends Biochem Sci., 2005, 30(4):194-204).

Різне розподілення ізоформ PI3K в тканинах визначає їх різні біологічні функції. Генетична абляція PI3K $\alpha$  або PI3K $\beta$  призводить до ембріональної смертності, що вказує на те, що PI3K $\alpha$  і PI3K $\beta$  мають найважливіші та беззбиткові функції, щонайменше, під час розвитку (Vanhaesebroeck, et al., 2005). Навпаки, миші з браком PI3K $\gamma$  і PI3K $\delta$  являються життєздатними, фертильними та мають нормальну тривалість життя, незважаючи на те, що вони демонструють змінену імунну систему. Дефіцит PI3K $\gamma$  призводить до ослаблення доставки макрофагів і нейтрофілів до центрів запалення, а також погіршення активації Т-клітин (Sasaki, et al., Science, 2000, 287(5455):1040-6). Миші з мутованою PI3K $\delta$  мають специфічні дефекти сигналізації В-клітин, що призводить до погіршення розвитку В-клітин та зниженої реакції антитіл після антигенної стимуляції (Clayton, et al., J Exp Med. 2002, 196(6):753-63; Jou, et al., Mol Cell Biol. 2002, 22(24):8580-91; Okkenhaug, et al., Science, 2002, 297(5583):1031-4).

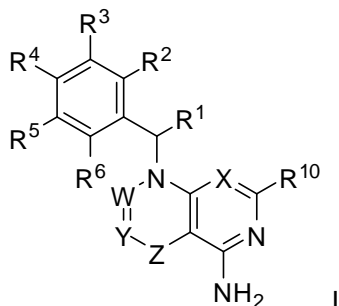
Фенотипи мишей з мутованими PI3K $\gamma$  і PI3K $\delta$  дозволяють зробити припущення, що ці ферменти можуть грати роль у запаленні й інших імунних розладах, і це підтверджено на доклінічних моделях. Миші з мутантною PI3K $\gamma$  суттєво захищені від хвороби в моделях ревматоїдного артриту (RA) та астми у мишей (Camps, et al., Nat Med. 2005, 11(9):936-43; Thomas, et al., Eur J Immunol. 2005, 35(4):1283-91). Крім цього, лікування мишей немутантного типу при допомозі селективного інгібітора PI3K $\gamma$  показало зниження гломерулонефриту і збільшення виживаності у моделі MRL-lpr системного вовчакового нефриту (SLE), а також пригнічення запалення і руйнування суглобів в моделях RA (Barber, et al., Nat Med. 2005, 11(9):933-5; Camps, et al., 2005). Аналогічно, PI3K $\delta$ -мутантні миші і миші немутантного типу, що проходили лікування селективним інгібітором PI3K $\delta$ , продемонстрували атенуйоване алергічне запалення дихальних шляхів та гіперчутливість в моделях астми на мишах (Ali, et al., Nature. 2004, 431(7011):1007-11; Lee, et al., FASEB J. 2006, 20(3):455-65) і ослаблене захворювання у моделі RA (Randis, et al., Eur. J. Immunol., 2008, 38(5):1215-24).

Окрім потенційної ролі у запальних розладах, всі чотири ізоформи PI3K класу I можуть грати роль у ракових захворюваннях. Ген, що кодує p110 $\alpha$ , часто мутує в поширених ракових захворюваннях, що включають рак молочної залози, простати, ободової кишки та ендометрія (Samuels, et al., Science, 2004, 304(5670):554; Samuels, et al., Curr Opin Oncol. 2006, 18(1):77-82). Вісімдесят відсотків цих мутацій представлені заміною однієї з трьох амінокислот в спіральному або кіназному доменах ферменту і призводять до суттєво підвищеної регуляції активності кінази, в результаті чого відбувається онкогенна трансформація в клітинній культурі і в моделях на тваринах (Kang, et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2005, 102(3):802-7; Bader, et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2006, 103(5):1475-9). Такі мутації не встановлені для інших ізоформ PI3K, хоча є дані, що вони можуть сприяти розвитку і прогресуванню злоякісних утворень. Стійка

надекспресія PI3K $\delta$  спостерігається при гострому мієлобластному лейкозі (Sujobert, et al., Blood, 2005, 106(3):1063-6), а інгібітори PI3K $\delta$  можуть запобігати росту лейкемічних клітин (Billottet, et al., Oncogene. 2006, 25(50):6648-59). Підвищена експресія PI3K $\gamma$  спостерігається при хронічному мієлоїдному лейкозі (Hickey, et al., J Biol Chem. 2006, 281(5):2441-50). Зміну експресії PI3K $\beta$ , PI3K $\gamma$  і PI3K $\delta$  спостерігали також в ракових захворюваннях головного мозку, ободової кишки і сечового міхура (Benistant, et al., Oncogene, 2000, 19(44):5083-90; Mizoguchi, et al., Brain Pathol. 2004, 14(4):372-7; Knobbe, et al., Neuropathol Appl Neurobiol. 2005, 31(5):486-90). Крім цього показано, що ці ізоформи є онкогенними в клітинній культурі (Kang, et al., 2006).

Отже, нові або вдосконалені агенти, які інгібують такі кінази як PI3K, постійно потребують розробки нових і більш ефективних лікарських засобів, призначених для підсилення або пригнічення імунних та запальних шляхів (таких як імунодепресивні агенти для трансплантатів органів), а також агентів для попередження та лікування аутоімунних захворювань (наприклад, розсіяного склерозу, ревматоїдного артриту, астми, діабету типу I, запальної хвороби кишечника, хвороби Крона, аутоімунних розладів щитовидної залози, хвороби Альцгеймера, нефриту), захворювань, що включають гіперактивну запальну реакцію (наприклад, екземи), алергій, захворювань легень, раку (наприклад, простати, молочної залози, лейкозу, множинної мієломи) і деяких імунних реакцій (наприклад, кожного висипу або контактного дерматиту, або діареї), що викликані іншими терапевтичними засобами. Сполуки, композиції і способи, що описані в цьому документі, націлені на задоволення цих та інших потреб.

В цьому винаході, поміж іншого, представлена сполука Формули I:



або її фармацевтично прийнятна сіль; де змінні є такими, як описано в цьому документі.

В цьому винаході додатково представлені композиції, що містять сполуку цього винаходу або її фармацевтично прийнятну сіль і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій.

В цьому винаході представлені також способи модулювання активності кінази PI3K, які включають взаємодію вказаної кінази зі сполуками цього винаходу або їх фармацевтично прийнятною сіллю.

В цьому винаході додатково представлені способи лікування захворювання у пацієнта, де вказане захворювання пов'язане з патологічною експресією або активністю кінази PI3K, які включають введення вказаному пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки цього винаходу або її фармацевтично прийнятної солі.

В цьому винаході додатково представлені способи лікування імунного захворювання у пацієнта, які включають введення вказаному пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки цього винаходу або її фармацевтично прийнятної солі.

В цьому винаході представлені також способи лікування раку у пацієнта, які включають введення вказаному пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки цього винаходу або її фармацевтично прийнятної солі.

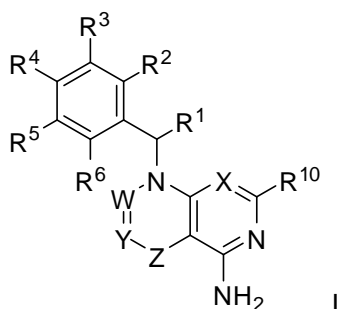
В цьому винаході додатково представлені способи лікування легеневого захворювання у пацієнта, які включають введення вказаному пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки цього винаходу або її фармацевтично прийнятної солі.

В цьому винаході представлена також сполука цього винаходу або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування в будь-якому з описаних в цьому документі способів.

В цьому винаході додатково представлено застосування сполуки або її фармацевтично прийнятної солі для виробництва лікарського засобу для застосування в будь-якому з описаних в цьому документі способів.

Фіг. 1 ілюструє кристалічну структуру сполуки Прикладу 269.

В цьому винаході, поміж іншого, представлена сполука Формули I



або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

X являє собою  $CR^9$  або N;

5 W являє собою  $CR^7$  або N;

Y являє собою  $CR^8$ ,  $CR^{8a}$  або N;

Z являє собою зв'язок або  $C(=O)$ ;

за умови, що  $-W=Y-Z-$  являє собою  $-CR^7=CR^8$ ,  $-N=CR^8-$ ,  $-CR^7=CR^{8a}-C(=O)-$ ,  $-N=CR^{8a}-C(=O)-$  або  $-CR^7=N-C(=O)-$ ;

10  $R^1$  являє собою  $C_{1-3}$ алкіл;

$R^2$  являє собою галоген,  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галоалкіл,  $C_{1-6}$ галоалкокси, феніл або 5-6-членний гетероарил; причому кожний вказаний феніл і 5-6-членний гетероарил необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними із галогену, OH, CN,  $C_{1-4}$ алкілу,  $C_{1-4}$ алкокси і  $C_{1-4}$ галоалкокси;

15  $R^3$  являє собою Су,  $-(C_{1-3}$ алкілен)-Су, галоген, CN,  $NO_2$ ,  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{2-6}$ алкеніл,  $C_{2-6}$ алкініл,  $C_{1-6}$ галоалкіл,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(=O)R^b$ ,  $C(=O)NR^cR^d$ ,  $C(=O)OR^a$ ,  $OC(=O)R^b$ ,  $OC(=O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(=O)R^b$ ,  $NR^cC(=O)OR^b$ ,  $NR^cC(=O)NR^cR^d$ ,  $C(=NR^e)R^b$ ,  $C(=NR^e)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ ,  $NR^cS(=O)_2R^b$ ,  $NR^cS(=O)_2NR^cR^d$ ,  $S(=O)_2R^b$  або  $S(=O)_2NR^cR^d$ ; де кожний вказаний  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{2-6}$ алкеніл і  $C_{2-6}$ алкініл необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами  $R^{3a}$ ;

20  $R^4$  являє собою H, галоген, OH, CN,  $C_{1-4}$ алкіл,  $C_{1-4}$ галоалкіл,  $C_{1-4}$ алкокси або  $C_{1-4}$ галоалкокси;  
 $R^5$  являє собою галоген, OH, CN,  $C_{1-4}$ алкіл,  $C_{1-4}$ галоалкіл,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-4}$ галоалкокси або циклопропіл;

$R^6$  являє собою H, галоген, OH, CN,  $C_{1-4}$ алкіл,  $C_{1-4}$ галоалкіл,  $C_{1-4}$ алкокси або  $C_{1-4}$ галоалкокси;

25  $R^7$  являє собою H або  $C_{1-4}$ алкіл;

$R^8$  являє собою H, галоген, -OH, -CN,  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{2-6}$ алкеніл,  $C_{2-6}$ алкініл,  $C_{1-6}$ галоалкіл,  $Su^2$ ,  $-(C_{1-3}$ алкілен)- $Su^2$ ,  $OR^{a2}$ ,  $SR^{a2}$ ,  $C(=O)R^{b2}$ ,  $C(=O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $C(=O)OR^{a2}$ ,  $OC(=O)R^{b2}$ ,  $OC(=O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}C(=O)R^{b2}$ ,  $NR^{c2}C(=O)OR^{b2}$ ,  $NR^{c2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $C(=NR^e)R^{b2}$ ,  $C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}S(=O)_2R^{b2}$ ,  $NR^{c2}S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ,  $S(=O)_2R^{b2}$  або  $S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ; де кожний вказаний  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{2-6}$ алкеніл,  $C_{2-6}$ алкініл необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ;

30  $R^{8a}$  являє собою H, галоген, -CN,  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{2-6}$ алкеніл,  $C_{2-6}$ алкініл,  $C_{1-6}$ галоалкіл,  $Su^2$ ,  $-(C_{1-3}$ алкілен)- $Su^2$ ,  $C(=O)R^{b2}$ ,  $C(=O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $C(=O)OR^{a2}$ ,  $NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}C(=O)R^{b2}$ ,  $NR^{c2}C(=O)OR^{b2}$ ,  $NR^{c2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $S(=O)_2R^{b2}$  або  $S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ; де кожний вказаний  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{2-6}$ алкеніл,  $C_{2-6}$ алкініл необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ;

$R^9$  являє собою H, галоген, OH, CN,  $C_{1-4}$ алкіл,  $C_{1-4}$ галоалкіл,  $C_{1-4}$ алкокси або  $C_{1-4}$ галоалкокси;

$R^{10}$  являє собою H або  $C_{1-4}$ алкіл;

40 кожний  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$  і  $R^d$  незалежно вибирають із H,  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ галоалкілу,  $C_{2-6}$ алкенілу,  $C_{2-6}$ алкінілу і Су; де кожний вказаний  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{2-6}$ алкеніл і  $C_{2-6}$ алкініл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними групами  $R^{3b}$ ;

або  $R^c$  і  $R^d$  разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілну групу, яка необов'язково заміщена -OH або  $C_{1-3}$ алкілом;

кожний  $R^e$  незалежно вибирають із H, CN, OH,  $C_{1-4}$ алкілу і  $C_{1-4}$ алкокси;

45 кожний Су незалежно вибирають із  $C_{3-7}$ циклоалкілу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, фенілу, нафтілу і 5-10-членного гетероарила, кожний із яких необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами  $R^{3b}$ ;

кожний  $R^{3a}$  незалежно вибирають із галогену, CN,  $NO_2$ ,  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{2-6}$ алкенілу,  $C_{2-6}$ алкінілу,  $C_{1-6}$ галоалкілу,  $OR^{a1}$ ,  $SR^{a1}$ ,  $C(=O)R^{b1}$ ,  $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $C(=O)OR^{a1}$ ,  $OC(=O)R^{b1}$ ,  $OC(=O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}C(=O)R^{b1}$ ,  $NR^{c1}C(=O)OR^{b1}$ ,  $NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $C(=NR^e)R^{b1}$ ,  $C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}S(=O)_2R^{b1}$ ,  $NR^{c1}S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ,  $S(=O)_2R^{b1}$  і  $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ; де кожний

вказаний  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{2-6}$ алкеніл,  $C_{2-6}$ алкініл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ;

кожний  $R^{3b}$  незалежно вибирають із  $Cy^1$ ,  $-(C_{1-3}алкілен)-Cy^1$ , галогену, CN,  $NO_2$ ,  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{2-6}$ алкенілу,  $C_{2-6}$ алкінілу,  $C_{1-6}$ галоалкілу,  $OR^{a1}$ ,  $SR^{a1}$ ,  $C(=O)R^{b1}$ ,  $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $C(=O)OR^{a1}$ ,  $OC(=O)R^{b1}$ ,  $OC(=O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}C(=O)R^{b1}$ ,  $NR^{c1}C(=O)OR^{b1}$ ,  $NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $C(=NR^e)R^{b1}$ ,  $C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}S(=O)R^{b1}$ ,  $NR^{c1}S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ,  $S(=O)R^{b1}$  і  $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ; де кожний вказаний  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{2-6}$ алкеніл,  $C_{2-6}$ алкініл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ;

кожний  $Cy^1$  незалежно вибирають із  $C_{3-7}$ циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, фенілу і 5-6-членного гетероарилу, кожний із яких необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ;

кожний  $R^{a1}$ ,  $R^{b1}$ ,  $R^{c1}$  і  $R^{d1}$  незалежно вибирають із H,  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ галоалкілу,  $C_{2-6}$ алкенілу,  $C_{2-6}$ алкінілу,  $C_{3-7}$ циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, фенілу і 5-6-членного гетероарилу; де кожний вказаний  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{2-6}$ алкеніл,  $C_{2-6}$ алкініл,  $C_{3-7}$ циклоалкіл, 4-7-членний гетероциклоалкіл, феніл і 5-6-членний гетероарил необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ;

або  $R^{c1}$  і  $R^{d1}$  разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілну групу, яка необов'язково заміщена -OH або  $C_{1-3}$ алкілом;

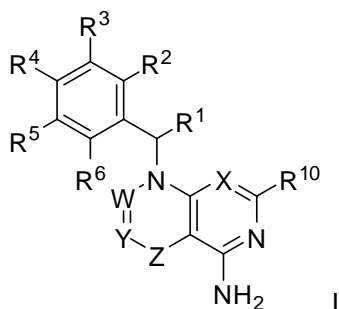
кожний  $Cy^2$  незалежно вибирають із  $C_{3-7}$ циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, фенілу і 5-6-членного гетероарилу, кожний із яких необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ;

кожний  $R^{a2}$ ,  $R^{b2}$ ,  $R^{c2}$  і  $R^{d2}$  незалежно вибирають із H,  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ галоалкілу,  $C_{2-6}$ алкенілу,  $C_{2-6}$ алкінілу,  $C_{3-7}$ циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, фенілу і 5-6-членного гетероарилу; де кожний вказаний  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{2-6}$ алкеніл,  $C_{2-6}$ алкініл,  $C_{3-7}$ циклоалкіл, 4-7-членний гетероциклоалкіл, феніл і 5-6-членний гетероарил необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ;

або  $R^{c2}$  і  $R^{d2}$  разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілну групу, яка необов'язково заміщена -OH або  $C_{1-3}$ алкілом; і

кожний  $R^{11}$  незалежно вибирають із OH,  $NO_2$ , CN, галогену,  $C_{1-3}$ алкілу,  $C_{2-3}$ алкенілу,  $C_{2-3}$ алкінілу,  $C_{1-3}$ галоалкілу, ціано- $C_{1-3}$ алкілу, HO- $C_{1-3}$ алкілу,  $C_{1-3}$ алкокси- $C_{1-3}$ алкілу,  $C_{3-7}$ циклоалкілу,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ галоалкокси, аміно,  $C_{1-3}$ алкіламіно, ді( $C_{1-3}$ алкіл)аміно, тіо,  $C_{1-3}$ алкілтіо,  $C_{1-3}$ алкілсульфінілу,  $C_{1-3}$ алкілсульфонілу, карбамілу,  $C_{1-3}$ алкілкарбамілу, ді( $C_{1-3}$ алкіл)карбамілу, карбокси,  $C_{1-3}$ алкілкарбонілу,  $C_{1-3}$ алкоксикарбонілу,  $C_{1-3}$ алкілкарбоніламіно,  $C_{1-3}$ алкілсульфоніламіно, аміносурьфонілу,  $C_{1-3}$ алкіламіносурьфонілу, ді( $C_{1-3}$ алкіл)аміносурьфонілу, аміносурьфоніламіно,  $C_{1-3}$ алкіламіносурьфоніламіно, ді( $C_{1-3}$ алкіл)аміносурьфоніламіно, амінокарбоніламіно,  $C_{1-3}$ алкіламінокарбоніламіно і ді( $C_{1-3}$ алкіл)амінокарбоніламіно.

В цьому винаході представлена також сполука Формули I:



40

або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

X являє собою  $CR^9$  або N;

W являє собою  $CR^7$  або N;

45 Y являє собою  $CR^8$ ,  $CR^{8a}$  або N;

Z являє собою зв'язок або  $C(=O)$ ;

за умови, що  $-W=Y-Z-$  являє собою  $-CR^7=CR^8$ ,  $-N=CR^8-$ ,  $-CR^7=CR^{8a}-C(=O)-$ ,  $-N=CR^{8a}-C(=O)-$  або  $-CR^7=N-C(=O)-$ ;

$R^1$  являє собою  $C_{1-3}$ алкіл;

50  $R^2$  являє собою галоген,  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галоалкіл,  $C_{1-6}$ галоалкокси, феніл або 5-6-членний гетероарил; причому кожний вказаний феніл і 5-6-членний гетероарил

необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними із галогену, OH, CN, C<sub>1-4</sub>алкілу, C<sub>1-4</sub>алкокси і C<sub>1-4</sub>галоалкокси;

R<sup>3</sup> являє собою Cy, -(C<sub>1-3</sub>алкілен)-Cy, галоген, CN, NO<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>2-6</sub>алкеніл, C<sub>2-6</sub>алкініл, C<sub>1-6</sub>галоалкіл, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(=O)R<sup>b</sup>, C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(=O)OR<sup>a</sup>, OC(=O)R<sup>b</sup>, OC(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(=O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(=O)OR<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)R<sup>b</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> або S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>; де кожний вказаний C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>2-6</sub>алкеніл і C<sub>2-6</sub>алкініл необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами R<sup>3a</sup>;

R<sup>4</sup> являє собою H, галоген, OH, CN, C<sub>1-4</sub>алкіл, C<sub>1-4</sub>галоалкіл, C<sub>1-4</sub>алкокси або C<sub>1-4</sub>галоалкокси;

R<sup>5</sup> являє собою галоген, OH, CN, C<sub>1-4</sub>алкіл, C<sub>1-4</sub>галоалкіл, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-4</sub>галоалкокси або циклопропіл;

R<sup>6</sup> являє собою H, галоген, OH, CN, C<sub>1-4</sub>алкіл, C<sub>1-4</sub>галоалкіл, C<sub>1-4</sub>алкокси або C<sub>1-4</sub>галоалкокси;

R<sup>7</sup> являє собою H або C<sub>1-4</sub>алкіл;

R<sup>8</sup> являє собою H, галоген, -OH, -CN, C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>2-6</sub>алкеніл, C<sub>2-6</sub>алкініл, C<sub>1-6</sub>галоалкіл, Cy<sup>2</sup>, -(C<sub>1-3</sub>алкілен)-Cy<sup>2</sup>, OR<sup>a2</sup>, SR<sup>a2</sup>, C(=O)R<sup>b2</sup>, C(=O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, C(=O)OR<sup>a2</sup>, OC(=O)R<sup>b2</sup>, OC(=O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(=O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(=O)OR<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(=O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)R<sup>b2</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup> або S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>; де кожний вказаний C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>2-6</sub>алкеніл, C<sub>2-6</sub>алкініл необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами R<sup>11</sup>;

R<sup>8a</sup> являє собою H, галоген, -CN, C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>2-6</sub>алкеніл, C<sub>2-6</sub>алкініл, C<sub>1-6</sub>галоалкіл, Cy<sup>2</sup>, -(C<sub>1-3</sub>алкілен)-Cy<sup>2</sup>, C(=O)R<sup>b2</sup>, C(=O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, C(=O)OR<sup>a2</sup>, NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(=O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(=O)OR<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(=O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)R<sup>b2</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup> або S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>; де кожний вказаний C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>2-6</sub>алкеніл, C<sub>2-6</sub>алкініл необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами R<sup>11</sup>;

R<sup>9</sup> являє собою H, галоген, OH, CN, C<sub>1-4</sub>алкіл, C<sub>1-4</sub>галоалкіл, C<sub>1-4</sub>алкокси або C<sub>1-4</sub>галоалкокси;

R<sup>10</sup> являє собою H або C<sub>1-4</sub>алкіл;

кожний R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> і R<sup>d</sup> незалежно вибирають із H, C<sub>1-6</sub>алкілу, C<sub>1-6</sub>галоалкілу, C<sub>2-6</sub>алкенілу, C<sub>2-6</sub>алкінілу і Cy; де кожний вказаний C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>2-6</sub>алкеніл і C<sub>2-6</sub>алкініл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними групами R<sup>3b</sup>;

або R<sup>c</sup> і R<sup>d</sup> разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілну групу, яка необов'язково заміщена -OH або C<sub>1-3</sub>алкілом;

кожний R<sup>e</sup> незалежно вибирають із H, CN, OH, C<sub>1-4</sub>алкілу і C<sub>1-4</sub>алкокси;

кожний Cy незалежно вибирають із C<sub>3-7</sub>циклоалкілу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, фенілу, нафтілу і 5-10-членного гетероарилу, кожний із яких необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами R<sup>3b</sup>;

кожний R<sup>3a</sup> незалежно вибирають із галогену, CN, NO<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub>алкілу, C<sub>2-6</sub>алкенілу, C<sub>2-6</sub>алкінілу, C<sub>1-6</sub>галоалкілу, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(=O)R<sup>b1</sup>, C(=O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(=O)OR<sup>a1</sup>, OC(=O)R<sup>b1</sup>, OC(=O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)OR<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)R<sup>b1</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup> і S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>; де кожний вказаний C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>2-6</sub>алкеніл, C<sub>2-6</sub>алкініл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними групами R<sup>11</sup>;

кожний R<sup>3b</sup> незалежно вибирають із Cy<sup>1</sup>, -(C<sub>1-3</sub>алкілен)-Cy<sup>1</sup>, галогену, CN, NO<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub>алкілу, C<sub>2-6</sub>алкенілу, C<sub>2-6</sub>алкінілу, C<sub>1-6</sub>галоалкілу, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(=O)R<sup>b1</sup>, C(=O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(=O)OR<sup>a1</sup>, OC(=O)R<sup>b1</sup>, OC(=O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)OR<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)R<sup>b1</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>; де кожний вказаний C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>2-6</sub>алкеніл, C<sub>2-6</sub>алкініл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними групами R<sup>11</sup>;

кожний Cy<sup>1</sup> незалежно вибирають із C<sub>3-7</sub>циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, фенілу і 5-6-членного гетероарилу, кожний із яких необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами R<sup>11</sup>;

кожний R<sup>a1</sup>, R<sup>b1</sup>, R<sup>c1</sup> і R<sup>d1</sup> незалежно вибирають із H, C<sub>1-6</sub>алкілу, C<sub>1-6</sub>галоалкілу, C<sub>2-6</sub>алкенілу, C<sub>2-6</sub>алкінілу, C<sub>3-7</sub>циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, фенілу і 5-6-членного гетероарилу; де кожний вказаний C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>2-6</sub>алкеніл, C<sub>2-6</sub>алкініл, C<sub>3-7</sub>циклоалкіл, 4-7-членний гетероциклоалкіл, феніл і 5-6-членний гетероарил необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними групами R<sup>11</sup>;

або R<sup>c1</sup> і R<sup>d1</sup> разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілну групу, яка необов'язково заміщена -OH або C<sub>1-3</sub>алкілом;

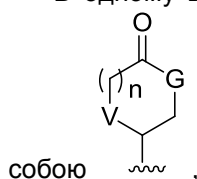
кожний Cy<sup>2</sup> незалежно вибирають із C<sub>3-7</sub>циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, фенілу, 5-6-членного гетероарилу або 9-10-членного біциклічного гетероарилу, кожний із яких необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами R<sup>11</sup>;

кожний  $R^{a2}$ ,  $R^{b2}$ ,  $R^{c2}$  і  $R^{d2}$  незалежно вибирають із H,  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ галоалкілу,  $C_{2-6}$ алкенілу,  $C_{2-6}$ алкінілу,  $C_{3-7}$ циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, фенілу і 5-6-членного гетероарилу; де кожний вказаний  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{2-6}$ алкеніл,  $C_{2-6}$ алкініл,  $C_{3-7}$ циклоалкіл, 4-7-членний гетероциклоалкіл, феніл і 5-6-членний гетероарил необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ;

або  $R^{c2}$  і  $R^{d2}$  разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілну групу, яка необов'язково заміщена -OH або  $C_{1-3}$ алкілом; і

кожний  $R^{11}$  незалежно вибирають із OH,  $NO_2$ , CN, галогену,  $C_{1-3}$ алкілу,  $C_{2-3}$ алкенілу,  $C_{2-3}$ алкінілу,  $C_{1-3}$ галоалкілу, ціано- $C_{1-3}$ алкілу, HO- $C_{1-3}$ алкілу,  $C_{1-3}$ алкокси- $C_{1-3}$ алкілу,  $C_{3-7}$ циклоалкілу,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ галоалкокси, аміно,  $C_{1-3}$ алкіламіно, ді( $C_{1-3}$ алкіл)аміно, тіо,  $C_{1-3}$ алкілтіо,  $C_{1-3}$ алкілсульфінілу,  $C_{1-3}$ алкілсульфонілу, карбамілу,  $C_{1-3}$ алкілкарбамілу, ді( $C_{1-3}$ алкіл)карбамілу, карбокси,  $C_{1-3}$ алкілкарбонілу,  $C_{1-4}$ алкоксикарбонілу,  $C_{1-3}$ алкілкарбоніламіно,  $C_{1-3}$ алкілсульфоніламіно, аміносурьфонілу,  $C_{1-3}$ алкіламіносурьфонілу, ді( $C_{1-3}$ алкіл)аміносурьфонілу, аміносурьфоніламіно,  $C_{1-3}$ алкіламіносурьфоніламіно, ді( $C_{1-3}$ алкіл)аміносурьфоніламіно, амінокарбоніламіно,  $C_{1-3}$ алкіламінокарбоніламіно і ді( $C_{1-3}$ алкіл)амінокарбоніламіно.

В одному варіанті реалізації за будь-яким із попередніх варіантів реалізації, Су не являє



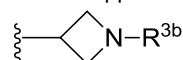
де:

G являє собою NH, n рівний 1, і V являє собою O; або

G являє собою NH, n рівний 0, і V являє собою O або  $CH_2$ ; або

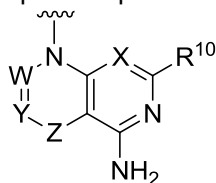
G являє собою O, n рівний 0, і V являє собою NH.

В одних варіантах реалізації за попередніми варіантами реалізації,  $R^3$  являє собою

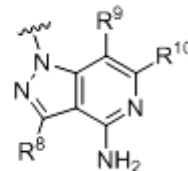
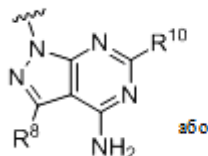
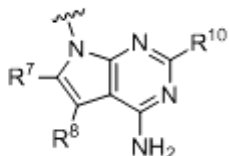
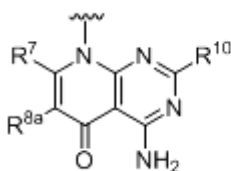


В одному варіанті реалізації за попередніми варіантами реалізації,  $R^3$  являє собою Су, де кожний Су незалежно вибирають із азетидинового кільця, піразольного кільця, піридинового кільця, піримідинового кільця і фенільного кільця, кожне із яких необов'язково заміщене 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами  $R^{3b}$ .

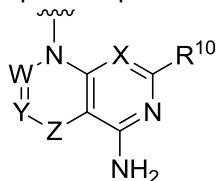
В деяких варіантах реалізації:



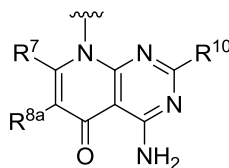
являє собою:



В деяких варіантах реалізації:

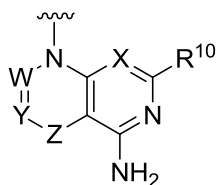


являє собою

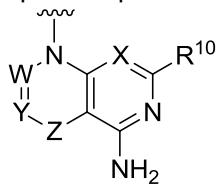
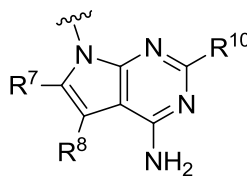


В деяких варіантах реалізації:

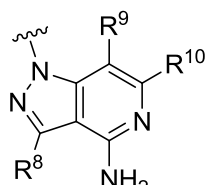
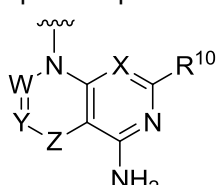
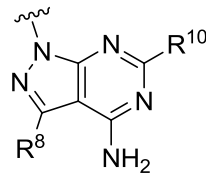




фрагмент  
В деяких варіантах реалізації:



фрагмент  
В деяких варіантах реалізації:



фрагмент  
В деяких варіантах реалізації,  $R^1$  являє собою метил.

В деяких варіантах реалізації,  $R^2$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-3}$ алкокси або феніл; причому вказаний феніл необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними із галогену.

В деяких варіантах реалізації, кожний  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$  і  $R^d$  незалежно вибирають із H,  $C_{1-6}$ алкілу і  $C_{1-6}$ галоалкілу.

В деяких варіантах реалізації,  $R^3$  являє собою Су або  $C(=O)NR^cR^d$ ; де кожний  $R^c$  і  $R^d$  незалежно вибирають із  $C_{1-6}$ алкілу.

В деяких варіантах реалізації,  $R^3$  являє собою Су.

В деяких варіантах реалізації,  $R^3$  являє собою  $C(=O)NR^cR^d$ ; де кожний  $R^c$  і  $R^d$  незалежно вибирають із  $C_{1-6}$ алкілу.

В деяких варіантах реалізації, кожний Су незалежно вибирають із  $C_{3-7}$ циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, фенілу і 5-6-членного гетероарилу, кожний із яких необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами  $R^{3b}$ .

В деяких варіантах реалізації, кожний Су незалежно вибирають із азетидинового кільця, піразольного кільця, піридинового кільця, піримідинового кільця і фенільного кільця, кожне із яких необов'язково заміщено 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами  $R^{3b}$ .

В деяких варіантах реалізації:

кожний Су незалежно вибирають із  $C_{3-7}$ циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, фенілу і 5-6-членного гетероарилу, кожний із яких необов'язково заміщений 1 або 2  $R^{3b}$ , незалежно вибраними із  $Su^1$ ,  $-(C_{1-3}алкілен)-Su^1$ , галогену, CN, OH,  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галоалкілу,  $C(=O)R^{b1}$ ,  $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $S(=O)R^{b1}$  і  $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ; де вказаний  $C_{1-6}$ алкіл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ;

$Su^1$  являє собою  $C_{3-6}$ циклоалкіл або 4-7-членний гетероциклоалкіл;

кожний  $R^{a1}$ ,  $R^{b1}$ ,  $R^{c1}$  і  $R^{d1}$  незалежно вибирають із H,  $C_{1-6}$ алкілу і  $C_{1-6}$ галоалкілу; причому вказаний  $C_{1-6}$ алкіл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ; і

кожний  $R^{11}$  незалежно являє собою OH або  $C_{1-3}$ алкокси.

В деяких варіантах реалізації:

кожний Су незалежно вибирають із азетидинового кільця, піразольного кільця, піридинового кільця, піримідинового кільця, фенільного кільця, кожне із яких необов'язково заміщено одним  $R^{3b}$ , вибраним із  $Su^1$ ,  $-(C_{1-3}алкілен)-Su^1$ , галогену, CN, OH,  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галоалкілу,  $C(=O)R^{b1}$ ,  $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $S(=O)R^{b1}$  і  $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ; причому вказаний  $C_{1-6}$ алкіл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ;

$Su^1$  являє собою  $C_{3-6}$ циклоалкіл або 4-7-членний гетероциклоалкіл;

кожний  $R^{a1}$ ,  $R^{b1}$ ,  $R^{c1}$  і  $R^{d1}$  незалежно вибирають із H,  $C_{1-6}$ алкілу і  $C_{1-6}$ галоалкілу; причому вказаний  $C_{1-6}$ алкіл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ; і

кожний  $R^{11}$  незалежно являє собою OH або  $C_{1-3}$ алкокси.

В деяких варіантах реалізації:

кожний Су незалежно вибирають із  $C_{3-7}$ циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, фенілу

і 5-6-членного гетероарилу, кожний із яких необов'язково заміщений 1 або 2  $R^{3b}$ , незалежно вибраними із  $Cy^1$ ,  $-(C_{1-3}алкілен)-Cy^1$ , галогену, CN, OH,  $C_{1-6}алкілу$ ,  $C_{1-6}алкокси$ ,  $C_{1-6}галоалкілу$ ,  $C(=O)R^{b1}$ ,  $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $S(=O)R^{b1}$  і  $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$ , де вказаний  $C_{1-6}алкіл$  необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ;

5  $Cy^1$  являє собою  $C_{3-6}$ циклоалкіл або 4-7-членний гетероциклоалкіл;  
кожний  $R^{a1}$ ,  $R^{b1}$ ,  $R^{c1}$  і  $R^{d1}$  незалежно вибирають із H,  $C_{1-6}алкілу$  і  $C_{1-6}галоалкілу$ ; причому вказаний  $C_{1-6}алкіл$  необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ; і

кожний  $R^{11}$  незалежно являє собою OH, CN, галоген,  $C_{1-3}алкіл$ ,  $C_{1-3}галоалкіл$ , HO- $C_{1-3}алкіл$ ,  $C_{1-3}алкокси$ - $C_{1-3}алкіл$ ,  $C_{1-3}алкокси$ ,  $C_{1-3}галоалкокси$ , аміно,  $C_{1-3}алкіламіно$ , ді( $C_{1-3}алкіл$ )аміно, карбаміл,  $C_{1-3}алкілкарбаміл$  або ді( $C_{1-3}алкіл$ )карбаміл.

В деяких варіантах реалізації:

кожний  $Cy$  незалежно вибирають із азетидинового кільця, піразольного кільця, піридинового кільця, піримідинового кільця, фенільного кільця, кожне із яких необов'язково заміщено одним  $R^{3b}$ , вибраним із  $Cy^1$ ,  $-(C_{1-3}алкілен)-Cy^1$ , галогену, CN, OH,  $C_{1-6}алкілу$ ,  $C_{1-6}алкокси$ ,  $C_{1-6}галоалкілу$ ,  $C(=O)R^{b1}$ ,  $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $S(=O)R^{b1}$  і  $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ; причому вказаний  $C_{1-6}алкіл$  необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ;

$Cy^1$  являє собою  $C_{3-6}$ циклоалкіл або 4-7-членний гетероциклоалкіл;  
кожний  $R^{a1}$ ,  $R^{b1}$ ,  $R^{c1}$  і  $R^{d1}$  незалежно вибирають із H,  $C_{1-6}алкілу$  і  $C_{1-6}галоалкілу$ ; причому вказаний  $C_{1-6}алкіл$  необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ; і

20 кожний  $R^{11}$  незалежно являє собою OH, CN, галоген,  $C_{1-3}алкіл$ ,  $C_{1-3}галоалкіл$ , HO- $C_{1-3}алкіл$ ,  $C_{1-3}алкокси$ - $C_{1-3}алкіл$ ,  $C_{1-3}алкокси$ ,  $C_{1-3}галоалкокси$ , аміно,  $C_{1-3}алкіламіно$ , ді( $C_{1-3}алкіл$ )аміно, карбаміл,  $C_{1-3}алкілкарбаміл$  або ді( $C_{1-3}алкіл$ )карбаміл.

В деяких варіантах реалізації,  $R^4$  являє собою галоген, CN або  $C_{1-4}алкіл$ .

В деяких варіантах реалізації,  $R^4$  являє собою F, Cl, CN або метил.

25 В деяких варіантах реалізації,  $R^4$  являє собою F.

В деяких варіантах реалізації,  $R^4$  являє собою Cl.

В деяких варіантах реалізації,  $R^4$  являє собою CN.

В деяких варіантах реалізації,  $R^4$  являє собою метил.

В деяких варіантах реалізації,  $R^5$  являє собою галоген або CN.

30 В деяких варіантах реалізації,  $R^5$  являє собою Cl.

В деяких варіантах реалізації,  $R^6$  являє собою H.

В деяких варіантах реалізації,  $R^7$  являє собою H.

В деяких варіантах реалізації,  $R^8$  являє собою H, галоген, CN,  $C_{1-6}алкіл$  або  $Cy^2$ ; де  $Cy^2$  вибирають із  $C_{3-6}циклоалкілу$ , фенілу, 5-6-членного гетероарилу і 4-7-членного гетероциклоалкілу, кожний із яких необов'язково заміщений 1 або 2 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ .

В деяких варіантах реалізації,  $R^8$  являє собою H, галоген, CN,  $C_{1-6}алкіл$  або  $Cy^2$ ; де  $Cy^2$  вибирають із  $C_{3-6}циклоалкілу$ , фенілу, 5-6-членного гетероарилу або 4-7-членного гетероциклоалкілу, кожний із яких необов'язково заміщений 1  $R^{11}$ , вибраним із OH, CN, галогену,  $C_{1-3}алкілу$ ,  $C_{1-3}галоалкілу$ , HO- $C_{1-3}алкілу$ ,  $C_{1-3}алкокси$ - $C_{1-3}алкілу$ ,  $C_{1-3}алкокси$ ,  $C_{1-3}галоалкокси$ , аміно,  $C_{1-3}алкіламіно$ , ді( $C_{1-3}алкіл$ )аміно, карбамілу,  $C_{1-3}алкілкарбамілу$  і ді( $C_{1-3}алкіл$ )карбамілу.

В деяких варіантах реалізації,  $R^8$  являє собою H, галоген, CN, метил або  $Cy^2$ ; де  $Cy^2$  вибирають із циклопропілу, фенілу, піразольного кільця, піридинового кільця або піримідинового кільця, кожне із яких необов'язково заміщено 1  $R^{11}$ , вибраним із OH, CN, фтору, метилу, 2-гідроксietилу, диметилкарбамілу, аміно, метилкарбамілу і диметилкарбамілу.

В деяких варіантах реалізації,  $R^8$  являє собою H, метил, F, Cl або I.

В деяких варіантах реалізації,  $R^8$  являє собою метил.

В деяких варіантах реалізації,  $R^8$  являє собою H.

50 В деяких варіантах реалізації,  $R^8$  являє собою F.

В деяких варіантах реалізації,  $R^8$  являє собою Cl.

В деяких варіантах реалізації,  $R^8$  являє собою I.

В деяких варіантах реалізації, кожний  $R^{11}$  незалежно являє собою OH, CN, галоген,  $C_{1-3}алкіл$ ,  $C_{1-3}галоалкіл$ , HO- $C_{1-3}алкіл$ ,  $C_{1-3}алкокси$ - $C_{1-3}алкіл$ ,  $C_{1-3}алкокси$ ,  $C_{1-3}галоалкокси$ , аміно,  $C_{1-3}алкіламіно$ , ді( $C_{1-3}алкіл$ )аміно, карбаміл,  $C_{1-3}алкілкарбаміл$  або ді( $C_{1-3}алкіл$ )карбаміл.

В деяких варіантах реалізації,  $R^{8a}$  являє собою H, галоген, -CN,  $C_{1-6}алкіл$ ,  $C_{2-6}алкеніл$ ,  $C_{2-6}алкініл$ ,  $C_{1-6}галоалкіл$  або  $Cy^2$ .

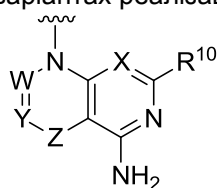
В деяких варіантах реалізації,  $R^{8a}$  являє собою H або галоген.

В деяких варіантах реалізації,  $R^{8a}$  являє собою H.

60 В деяких варіантах реалізації,  $R^9$  являє собою H.

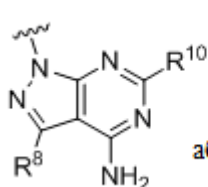
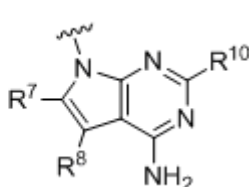
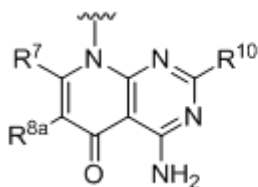
В деяких варіантах реалізації,  $R^{10}$  являє собою Н.

В деяких варіантах реалізації:

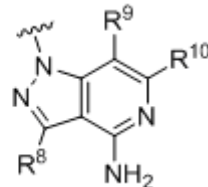


фрагмент

являє собою:



або



5

;

$R^1$  являє собою метил;

$R^2$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-3}$ алкокси або феніл; причому вказаний феніл необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними із галогену;

10  $R^3$  являє собою Су або  $C(=O)NR^cR^d$ , де кожний  $R^c$  і  $R^d$  незалежно вибирають із  $C_{1-6}$ алкілу;

Су вибирають із  $C_{3-7}$ циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, фенілу і 5-6-членного гетероарилу, кожний із яких необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами  $R^{3b}$ ;

$R^4$  являє собою галоген, CN або  $C_{1-4}$ алкіл;

15  $R^5$  являє собою галоген або CN;

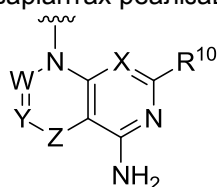
кожний  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^9$  і  $R^{10}$  являє собою Н;

$R^8$  являє собою Н, галоген, CN,  $C_{1-6}$ алкіл або  $Su^2$ ; де  $Su^2$  вибирають із  $C_{3-6}$ циклоалкілу, фенілу, 5-6-членного гетероарилу і 4-7-членного гетероциклоалкілу, кожний із яких необов'язково заміщений 1 або 2 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ;

20  $R^{8a}$  являє собою Н або галоген; і

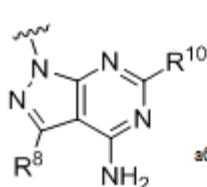
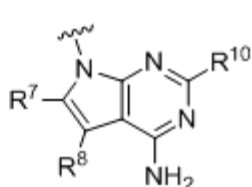
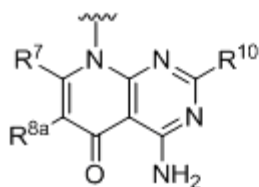
кожний  $R^{11}$  незалежно являє собою OH, CN, галоген,  $C_{1-3}$ алкіл,  $C_{1-3}$ галоалкіл, HO- $C_{1-3}$ алкіл,  $C_{1-3}$ алкокси- $C_{1-3}$ алкіл,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ галоалкокси, аміно,  $C_{1-3}$ алкіламіно, ді( $C_{1-3}$ алкіл)аміно, карбаміл,  $C_{1-3}$ алкілкарбаміл або ді( $C_{1-3}$ алкіл)карбаміл.

В деяких варіантах реалізації:

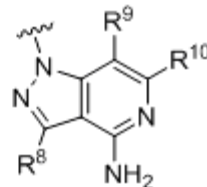


фрагмент

являє собою:



або



25

;

$R^1$  являє собою метил;

30  $R^2$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-3}$ алкокси або феніл; причому вказаний феніл необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними із галогену;

$R^3$  являє собою Су або  $C(=O)NR^cR^d$ , де кожний  $R^c$  і  $R^d$  незалежно вибирають із  $C_{1-6}$ алкілу;

Су вибирають із  $C_{3-7}$ циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, фенілу і 5-6-членного гетероарилу, кожний із яких необов'язково заміщений 1 або 2  $R^{3b}$ , незалежно вибраними із  $Su^1$ ,  $-(C_{1-3}алкілен)-Su^1$ , галогену, CN, OH,  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галоалкілу,  $C(=O)R^{b1}$ ,  $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $S(=O)R^{b1}$  і  $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$ , де вказаний  $C_{1-6}$ алкіл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ;

35

$Su^1$  являє собою  $C_{3-6}$ циклоалкіл або 4-7-членний гетероциклоалкіл;

кожний  $R^{a1}$ ,  $R^{b1}$ ,  $R^{c1}$  і  $R^{d1}$  незалежно вибирають із H,  $C_{1-6}$ алкілу і  $C_{1-6}$ галоалкілу; причому вказаний  $C_{1-6}$ алкіл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ;

$R^4$  являє собою галоген, CN або  $C_{1-4}$ алкіл;

$R^5$  являє собою галоген або CN;

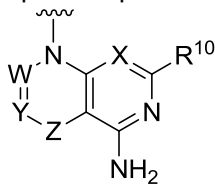
5 кожний  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^9$  і  $R^{10}$  являє собою H;

$R^8$  являє собою H, галоген, CN,  $C_{1-6}$ алкіл або  $Su^2$ ; де  $Su^2$  вибирають із  $C_{3-6}$ циклоалкілу, фенілу, 5-6-членного гетероарилу і 4-7-членного гетероциклоалкілу, кожний із яких необов'язково заміщений 1 групою  $R^{11}$ ;

$R^{8a}$  являє собою H або галоген; і

10 кожний  $R^{11}$  незалежно являє собою OH, CN, галоген,  $C_{1-3}$ алкіл,  $C_{1-3}$ галоалкіл, HO- $C_{1-3}$ алкіл,  $C_{1-3}$ алкокси- $C_{1-3}$ алкіл,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ галоалкокси, аміно,  $C_{1-3}$ алкіламіно, ді( $C_{1-3}$ алкіл)аміно, карбаміл,  $C_{1-3}$ алкілкарбаміл або ді( $C_{1-3}$ алкіл)карбаміл.

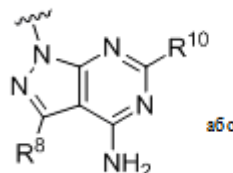
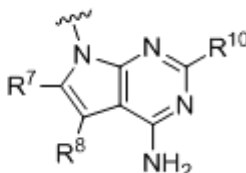
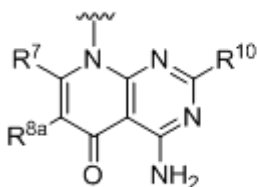
В деяких варіантах реалізації:



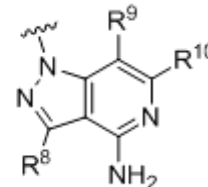
Фрагмент

являє собою:

15



або



;

$R^1$  являє собою метил;

$R^2$  являє собою  $C_{1-3}$ алкокси;

20

$R^3$  являє собою  $Su$ ;

$Su$  вибирають із  $C_{3-7}$ циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, фенілу і 5-6-членного гетероарилу, кожний із яких необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами  $R^{3b}$ ;

$R^4$  являє собою галоген, CN або  $C_{1-4}$ алкіл;

25

$R^5$  являє собою галоген або CN;

кожний  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^9$  і  $R^{10}$  являє собою H;

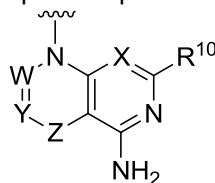
$R^8$  являє собою H, галоген, CN,  $C_{1-6}$ алкіл або  $Su^2$ ; де  $Su^2$  вибирають із  $C_{3-6}$ циклоалкілу, фенілу, 5-6-членного гетероарилу і 4-7-членного гетероциклоалкілу, кожний із яких необов'язково заміщений 1 або 2 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ;

30

$R^{8a}$  являє собою H або галоген; і

кожний  $R^{11}$  незалежно являє собою OH, CN, галоген,  $C_{1-3}$ алкіл,  $C_{1-3}$ галоалкіл, HO- $C_{1-3}$ алкіл,  $C_{1-3}$ алкокси- $C_{1-3}$ алкіл,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ галоалкокси, аміно,  $C_{1-3}$ алкіламіно, ді( $C_{1-3}$ алкіл)аміно, карбаміл,  $C_{1-3}$ алкілкарбаміл або ді( $C_{1-3}$ алкіл)карбаміл.

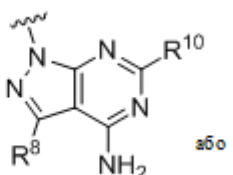
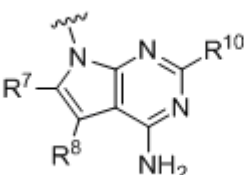
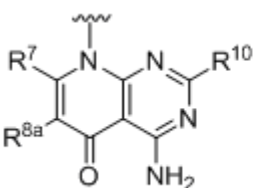
В деяких варіантах реалізації:



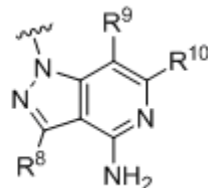
фрагмент

являє собою:

35

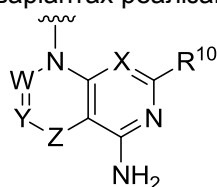


або



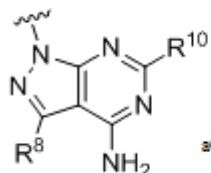
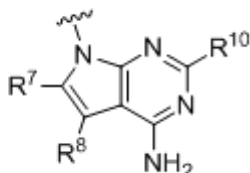
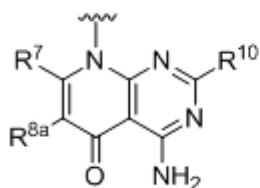
;

$R^1$  являє собою метил;  
 $R^2$  являє собою феніл; причому вказаний феніл необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними із галогену;  
 $R^3$  являє собою  $C(=O)NR^cR^d$ ; де кожний  $R^c$  і  $R^d$  незалежно вибирають із  $C_{1-6}$ алкілу;  
 $Su$  вибирають із  $C_{3-7}$ циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, фенілу і 5-6-членного гетероарилу, кожний із яких необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами  $R^{3b}$ ;  
 $R^4$  являє собою галоген, CN або  $C_{1-4}$ алкіл;  
 $R^5$  являє собою галоген або CN;  
кожний  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^9$  і  $R^{10}$  являє собою H;  
 $R^8$  являє собою H, галоген, CN,  $C_{1-6}$ алкіл або  $Su^2$ ; де  $Su^2$  вибирають із  $C_{3-6}$ циклоалкілу, фенілу, 5-6-членного гетероарилу і 4-7-членного гетероциклоалкілу, кожний із яких необов'язково заміщений 1 або 2 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ;  
 $R^{8a}$  являє собою H або галоген; і  
кожний  $R^{11}$  незалежно являє собою OH, CN, галоген,  $C_{1-3}$ алкіл,  $C_{1-3}$ галоалкіл, HO- $C_{1-3}$ алкіл,  $C_{1-3}$ алкокси- $C_{1-3}$ алкіл,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ галоалкокси, аміно,  $C_{1-3}$ алкіламіно, ді( $C_{1-3}$ алкіл)аміно, карбаміл,  $C_{1-3}$ алкілкарбаміл або ді( $C_{1-3}$ алкіл)карбаміл.  
В деяких варіантах реалізації:

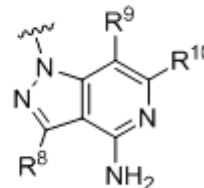


Фрагмент

являє собою:

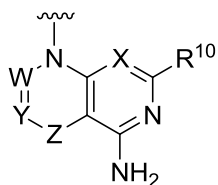


або



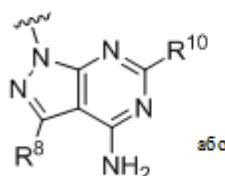
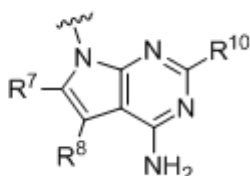
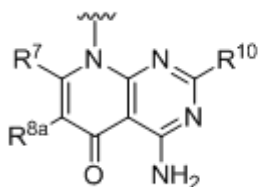
;

$R^1$  являє собою метил;  
 $R^2$  являє собою  $C_{1-3}$ алкокси;  
 $R^3$  являє собою  $Su$ ;  
 $Su$  вибирають із  $C_{3-7}$ циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, фенілу і 5-6-членного гетероарилу, кожний із яких необов'язково заміщений 1 або 2  $R^{3b}$ , незалежно вибраними із  $Su^1$ , -( $C_{1-3}$ алкілен)- $Su^1$ , галогену, CN, OH,  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галоалкілу,  $C(=O)R^{b1}$ ,  $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $S(=O)R^{b1}$  і  $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ; де вказаний  $C_{1-6}$ алкіл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ;  
 $Su^1$  являє собою  $C_{3-6}$ циклоалкіл або 4-7-членний гетероциклоалкіл;  
кожний  $R^{a1}$ ,  $R^{b1}$ ,  $R^{c1}$  і  $R^{d1}$  незалежно вибирають із H,  $C_{1-6}$ алкілу і  $C_{1-6}$ галоалкілу; причому вказаний  $C_{1-6}$ алкіл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ;  
 $R^4$  являє собою галоген, CN або  $C_{1-4}$ алкіл;  
 $R^5$  являє собою галоген або CN;  
кожний  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^9$  і  $R^{10}$  являє собою H;  
 $R^8$  являє собою H, галоген, CN,  $C_{1-6}$ алкіл або  $Su^2$ ; де  $Su^2$  вибирають із  $C_{3-6}$ циклоалкілу, фенілу, 5-6-членного гетероарилу і 4-7-членного гетероциклоалкілу, кожний із яких необов'язково заміщений 1 групою  $R^{11}$ ;  
 $R^{8a}$  являє собою H або галоген; і  
кожний  $R^{11}$  незалежно являє собою OH, CN, галоген,  $C_{1-3}$ алкіл,  $C_{1-3}$ галоалкіл, HO- $C_{1-3}$ алкіл,  $C_{1-3}$ алкокси- $C_{1-3}$ алкіл,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ галоалкокси, аміно,  $C_{1-3}$ алкіламіно, ді( $C_{1-3}$ алкіл)аміно, карбаміл,  $C_{1-3}$ алкілкарбаміл або ді( $C_{1-3}$ алкіл)карбаміл.  
В деяких варіантах реалізації:

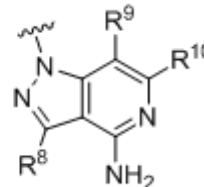


фрагмент

являє собою:



або



;

5  $R^1$  являє собою метил;

$R^2$  являє собою феніл; причому вказаний феніл необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними із галогену;

$R^3$  являє собою  $C(=O)NR^cR^d$ ; де кожний  $R^c$  і  $R^d$  незалежно вибирають із  $C_{1-6}$ алкілу;

10 Су вибирають із  $C_{3-7}$ циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, фенілу і 5-6-членного гетероарилу, кожний із яких необов'язково заміщений 1 або 2  $R^{3b}$ , незалежно вибраними із  $Su^1$ ,  $-(C_{1-3}алкілен)-Su^1$ , галогену, CN, OH,  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галоалкілу,  $C(=O)R^{b1}$ ,  $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $S(=O)R^{b1}$  і  $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ; де вказаний  $C_{1-6}$ алкіл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ;

15  $Su^1$  являє собою  $C_{3-6}$ циклоалкіл або 4-7-членний гетероциклоалкіл;

кожний  $R^{a1}$ ,  $R^{b1}$ ,  $R^{c1}$  і  $R^{d1}$  незалежно вибирають із H,  $C_{1-6}$ алкілу і  $C_{1-6}$ галоалкілу; причому вказаний  $C_{1-6}$ алкіл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ;

$R^4$  являє собою галоген, CN або  $C_{1-4}$ алкіл;

$R^5$  являє собою галоген або CN;

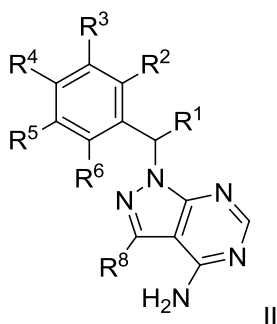
кожний  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^9$  і  $R^{10}$  являє собою H;

20  $R^8$  являє собою H, галоген, CN,  $C_{1-6}$ алкіл або  $Su^2$ ; де  $Su^2$  вибирають із  $C_{3-6}$ циклоалкілу, фенілу, 5-6-членного гетероарилу і 4-7-членного гетероциклоалкілу, кожний із яких необов'язково заміщений 1 групою  $R^{11}$ ;

$R^{8a}$  являє собою H або галоген; і

25 кожний  $R^{11}$  незалежно являє собою OH, CN, галоген,  $C_{1-3}$ алкіл,  $C_{1-3}$ галоалкіл, HO- $C_{1-3}$ алкіл,  $C_{1-3}$ алкокси- $C_{1-3}$ алкіл,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ галоалкокси, аміно,  $C_{1-3}$ алкіламіно, ді( $C_{1-3}$ алкіл)аміно, карбаміл,  $C_{1-3}$ алкілкарбаміл або ді( $C_{1-3}$ алкіл)карбаміл.

В деяких варіантах реалізації, сполука являє собою сполуку Формули II:

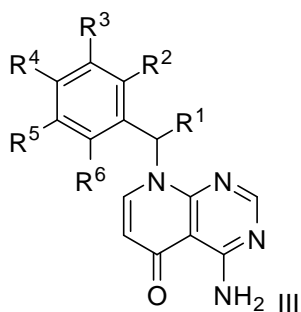


II

30

або її фармацевтично прийнятну сіль.

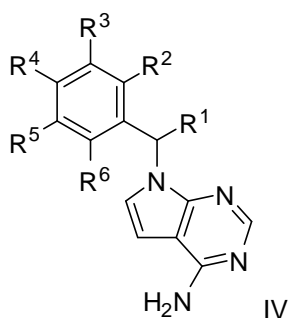
В деяких варіантах реалізації, сполука являє собою сполуку Формули III:



або її фармацевтично прийнятну сіль.

В деяких варіантах реалізації, сполука являє собою сполуку Формули IV:

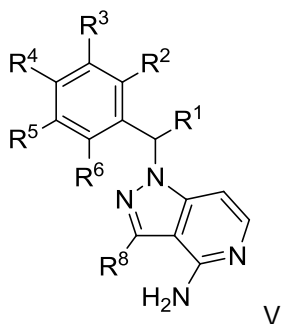
5



або її фармацевтично прийнятну сіль.

В деяких варіантах реалізації, сполука являє собою сполуку Формули V:

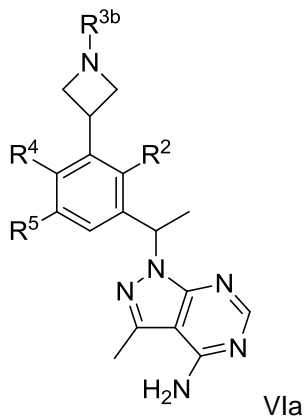
10



або її фармацевтично прийнятну сіль.

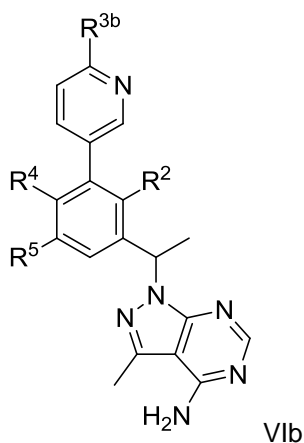
В деяких варіантах реалізації, сполука являє собою сполуку Формули VIa:

15

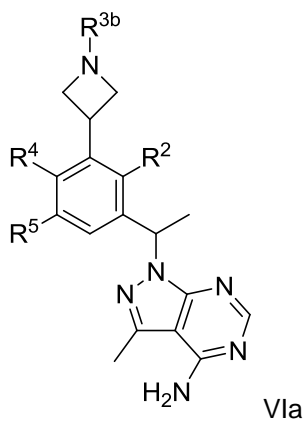


або її фармацевтично прийнятну сіль.

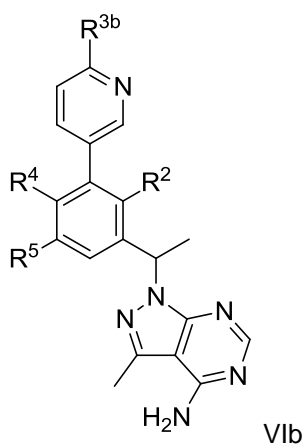
В деяких варіантах реалізації, сполука являє собою сполуку Формули VIb:



- 5 або її фармацевтично прийнятну сіль.  
В деяких варіантах реалізації, сполука являє собою сполуку Формули VIa:



- 10 або її фармацевтично прийнятну сіль, де:  
 $R^2$  являє собою метокси або етокси;  
 $R^{3b}$  являє собою  $C_{1-6}$  алкіл, необов'язково заміщений 1 або 2 групами, незалежно вибраними із F, OH і  $C_{1-3}$  алкокси-груп;  
 $R^4$  являє собою F, CN, метил або етил; і  
 $R^5$  являє собою F, Cl, метил або етил.  
 15 В деяких варіантах реалізації, сполука являє собою сполуку Формули VIb:



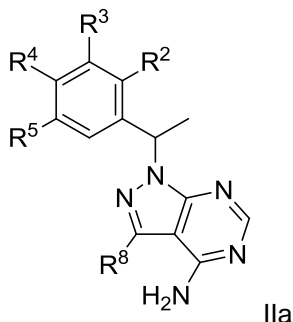
- 20 або її фармацевтично прийнятну сіль, де:  
 $R^2$  являє собою метокси або етокси;  
 $R^{3b}$  являє собою  $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$ ;



$R^4$  являє собою F, CN, метил або етил; і

$R^5$  являє собою F, Cl, метил або етил.

В деяких варіантах реалізації, сполука являє собою сполуку Формули IIa:



5

або її фармацевтично прийнятну сіль, де:

$R^2$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкіл,  $C_{1-3}$ -алкокси або феніл; причому вказаний феніл необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними із галогену;

10  $R^3$  являє собою Су або  $C(=O)NR^cR^d$ , де кожний  $R^c$  і  $R^d$  незалежно вибирають із  $C_{1-6}$ -алкілу;

Су вибирають із  $C_{3-7}$ -циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, фенілу і 5-6-членного гетероарилу, кожний із яких необов'язково заміщений 1 або 2  $R^{3b}$ , незалежно вибраними із  $Su^1$ ,  $-(C_{1-3}\text{алкілен})-Su^1$ , галогену, CN, OH,  $C_{1-6}$ -алкілу,  $C_{1-6}$ -алкалокси,  $C_{1-6}$ -галоалкілу,  $C(=O)R^{b1}$ ,  $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $S(=O)R^{b1}$  і  $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ; де вказаний  $C_{1-6}$ -алкіл необов'язково заміщений 1, 2 або

15 3 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ;

$Su^1$  являє собою  $C_{3-6}$ -циклоалкіл або 4-7-членний гетероциклоалкіл;

кожний  $R^{a1}$ ,  $R^{b1}$ ,  $R^{c1}$  і  $R^{d1}$  незалежно вибирають із H,  $C_{1-6}$ -алкілу і  $C_{1-6}$ -галоалкілу; причому вказаний  $C_{1-6}$ -алкіл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ;

$R^4$  являє собою галоген, CN або  $C_{1-4}$ -алкіл;

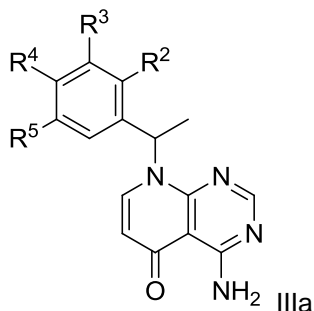
20  $R^5$  являє собою галоген або CN;

$R^8$  являє собою H, галоген, CN,  $C_{1-6}$ -алкіл або  $Su^2$ ; де  $Su^2$  вибирають із  $C_{3-6}$ -циклоалкілу, фенілу, 5-6-членного гетероарилу і 4-7-членного гетероциклоалкілу, кожний із яких необов'язково заміщений 1 групою  $R^{11}$ ; і

кожний  $R^{11}$  незалежно являє собою OH, CN, галоген,  $C_{1-3}$ -алкіл,  $C_{1-3}$ -галоалкіл, HO- $C_{1-3}$ -алкіл,  $C_{1-3}$ -алкокси- $C_{1-3}$ -алкіл,  $C_{1-3}$ -алкокси,  $C_{1-3}$ -галоалкокси, аміно,  $C_{1-3}$ -алкіламіно, ді( $C_{1-3}$ -алкіл)аміно, карбаміл,  $C_{1-3}$ -алкілкарбаміл або ді( $C_{1-3}$ -алкіл)карбаміл.

25

В деяких варіантах реалізації, сполука являє собою сполуку IIIa:



30

або її фармацевтично прийнятну сіль, де:

$R^2$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкіл,  $C_{1-3}$ -алкокси або феніл; причому вказаний феніл необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними із галогену;

$R^3$  являє собою Су або  $C(=O)NR^cR^d$ , де кожний  $R^c$  і  $R^d$  незалежно вибирають із  $C_{1-6}$ -алкілу;

35 Су вибирають із  $C_{3-7}$ -циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, фенілу і 5-6-членного гетероарилу, кожний із яких необов'язково заміщений 1 або 2  $R^{3b}$ , незалежно вибраними із  $Su^1$ ,  $-(C_{1-3}\text{алкілен})-Su^1$ , галогену, CN, OH,  $C_{1-6}$ -алкілу,  $C_{1-6}$ -алкокси,  $C_{1-6}$ -галоалкілу,  $C(=O)R^{b1}$ ,  $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $S(=O)R^{b1}$  і  $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ; де вказаний  $C_{1-6}$ -алкіл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ;

40  $Su^1$  являє собою  $C_{3-6}$ -циклоалкіл або 4-7-членний гетероциклоалкіл;

кожний  $R^{a1}$ ,  $R^{b1}$ ,  $R^{c1}$  і  $R^{d1}$  незалежно вибирають із H,  $C_{1-6}$ -алкілу і  $C_{1-6}$ -галоалкілу; причому

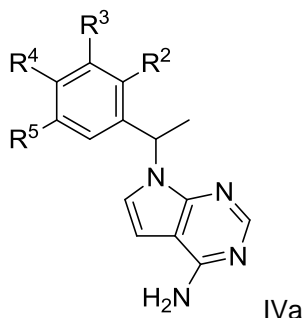
вказаний  $C_{1-6}$ алкіл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ;

$R^4$  являє собою галоген, CN або  $C_{1-4}$ алкіл;

$R^5$  являє собою галоген або CN; і

- кожний  $R^{11}$  незалежно являє собою OH, CN, галоген,  $C_{1-3}$ алкіл,  $C_{1-3}$ галоалкіл, HO- $C_{1-3}$ алкіл,  $C_{1-3}$ алкоксі- $C_{1-3}$ алкіл,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ галоалкокси, аміно,  $C_{1-3}$ алкіламіно, ді( $C_{1-3}$ алкіл)аміно, карбаміл,  $C_{1-3}$ алкілкарбаміл або ді( $C_{1-3}$ алкіл)карбаміл.

В деяких варіантах реалізації, сполука являє собою сполуку Формули IVa:



або її фармацевтично прийнятну сіль, де:

$R^2$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-3}$ алкокси або феніл; причому вказаний феніл необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними із галогену;

$R^3$  являє собою Су або  $C(=O)NR^cR^d$ , де кожний  $R^c$  і  $R^d$  незалежно вибирають із  $C_{1-6}$ алкілу;

Су вибирають із  $C_{3-7}$ циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, фенілу і 5-6-членного гетероарилу, кожний із яких необов'язково заміщений 1 або 2  $R^{3b}$ , незалежно вибраними із Су<sup>1</sup>, -( $C_{1-3}$ алкілен)-Су<sup>1</sup>, галогену, CN, OH,  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галоалкілу,  $C(=O)R^{b1}$ ,  $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $S(=O)R^{b1}$  і  $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ; де вказаний  $C_{1-6}$ алкіл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ;

Су<sup>1</sup> являє собою  $C_{3-6}$ циклоалкіл або 4-7-членний гетероциклоалкіл;

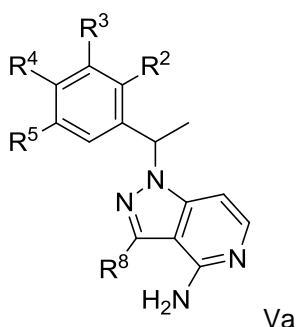
кожний  $R^{a1}$ ,  $R^{b1}$ ,  $R^{c1}$  і  $R^{d1}$  незалежно вибирають із H,  $C_{1-6}$ алкілу і  $C_{1-6}$ галоалкілу; причому вказаний  $C_{1-6}$ алкіл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ;

$R^4$  являє собою галоген, CN або  $C_{1-4}$ алкіл;

$R^5$  являє собою галоген або CN; і

кожний  $R^{11}$  незалежно являє собою OH, CN, галоген,  $C_{1-3}$ алкіл,  $C_{1-3}$ галоалкіл, HO- $C_{1-3}$ алкіл,  $C_{1-3}$ алкоксі- $C_{1-3}$ алкіл,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ галоалкокси, аміно,  $C_{1-3}$ алкіламіно, ді( $C_{1-3}$ алкіл)аміно, карбаміл,  $C_{1-3}$ алкілкарбаміл або ді( $C_{1-3}$ алкіл)карбаміл.

В деяких варіантах реалізації, сполука являє собою сполуку Формули Va:



або її фармацевтично прийнятну сіль, де:

$R^2$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-3}$ алкокси або феніл; причому вказаний феніл необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними із галогену;

$R^3$  являє собою Су або  $C(=O)NR^cR^d$ , де кожний  $R^c$  і  $R^d$  незалежно вибирають із  $C_{1-6}$ алкілу;

Су вибирають із  $C_{3-7}$ циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, фенілу і 5-6-членного гетероарилу, кожний із яких необов'язково заміщений 1 або 2  $R^{3b}$ , незалежно вибраними із Су<sup>1</sup>, -( $C_{1-3}$ алкілен)-Су<sup>1</sup>, галогену, CN, OH,  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галоалкілу,  $C(=O)R^{b1}$ ,  $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $S(=O)R^{b1}$  і  $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ; де вказаний  $C_{1-6}$ алкіл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ;

Су<sup>1</sup> являє собою  $C_{3-6}$ циклоалкіл або 4-7-членний гетероциклоалкіл;

кожний  $R^{a1}$ ,  $R^{b1}$ ,  $R^{c1}$  і  $R^{d1}$  незалежно вибирають із H,  $C_{1-6}$ алкілу і  $C_{1-6}$ галоалкілу; причому вказаний  $C_{1-6}$ алкіл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними групами  $R^{11}$ ;

$R^4$  являє собою галоген, CN або  $C_{1-4}$ алкіл;

$R^5$  являє собою галоген або CN;

5  $R^8$  являє собою H, галоген, CN,  $C_{1-6}$ алкіл або  $Su^2$ ; де  $Su^2$  вибирають із  $C_{3-6}$ циклоалкілу, фенілу, 5-6-членного гетероарилу і 4-7-членного гетероциклоалкілу, кожний із яких необов'язково заміщений 1 групою  $R^{11}$ ; і

кожний  $R^{11}$  незалежно являє собою OH, CN, галоген,  $C_{1-3}$ алкіл,  $C_{1-3}$ галоалкіл, HO- $C_{1-3}$ алкіл,  $C_{1-3}$ алкокси- $C_{1-3}$ алкіл,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ галоалкокси, аміно,  $C_{1-3}$ алкіламіно, ді( $C_{1-3}$ алкіл)аміно, карбаміл,  $C_{1-3}$ алкілкарбаміл або ді( $C_{1-3}$ алкіл)карбаміл.

10 В представлених вище варіантах реалізації для Формули IIa, IIIa, IVa або Va,  $R^2$  являє собою  $C_{1-3}$ алкокси; і  $R^3$  являє собою Su.

В представлених вище варіантах реалізації для Формули IIa, IIIa, IVa або Va,  $R^2$  являє собою феніл; причому вказаний феніл необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними із галогену; і  $R^3$  являє собою  $C(=O)NR^cR^d$ ; де кожний  $R^c$  і  $R^d$  незалежно вибирають із  $C_{1-6}$ алкілу.

В будь-якому із вищезгаданих варіантів реалізації,  $R^2$  або  $R^3$  містить принаймні один циклічний фрагмент.

В деяких варіантах реалізації, сполуку вибирають із:

20 1-{1-[5-хлор-3-(1-ізопропілазетидин-3-іл)-2-метокси-4-метилфеніл]етил}-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну;

1-{1-[3-(1-ацетилазетидин-3-іл)-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл]етил}-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну;

1-{1-[5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(1-пропіонілазетидин-3-іл)феніл]етил}-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну;

25 1-(1-[5-хлор-3-(1-(циклопропілметил)азетидин-3-іл)-2-метокси-4-метилфеніл]етил)-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну;

1-{1-[5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(1-метилазетидин-3-іл)феніл]етил}-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну;

30 1-{1-[5-хлор-3-(1-етилазетидин-3-іл)-2-метокси-4-метилфеніл]етил}-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну;

1-{1-[5-хлор-3-(1-ізобутилазетидин-3-іл)-2-метокси-4-метилфеніл]етил}-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну;

35 1-{1-[3-(1-втор-бутилазетидин-3-іл)-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл]етил}-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну;

1-(1-[5-хлор-2-метокси-3-[1-(2-метоксietил)азетидин-3-іл]-4-метилфеніл]етил)-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну;

3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}-N-метилазетидин-1-карбоксаміду;

40 5-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду;

5-{3-[1-(4-аміно-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду;

1-{1-[5-хлор-4-фтор-3-(1-ізопропілазетидин-3-іл)-2-метоксифеніл]етил}-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну;

45 5-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду;

5-{3-[1-(4-аміно-3-йод-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду;

50 4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду;

4-(3-(1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-N-метилпіколінаміду;

4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}-N-(2-гідроксietил)піридин-2-карбоксаміду;

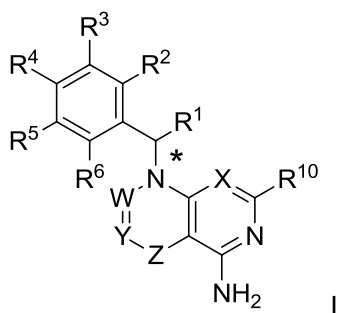
4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}-N-(2-гідроксietил)-N-метилпіридин-2-карбоксаміду;

2-(4-(3-(1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-1H-піразол-1-іл)етанолу;

60 3'-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5'-хлор-3-фтор-2'-метокси-

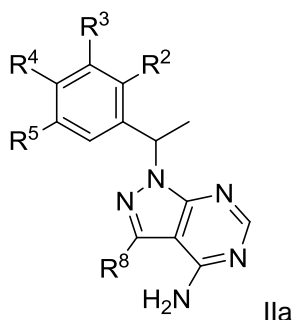
- N,N,6'-триметилбіфеніл-4-карбоксаміду;  
 3'-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5'-хлор-3-фтор-2'-метокси-N,6'-  
 диметилбіфеніл-4-карбоксаміду;  
 5-(3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-  
 5 метилфеніл)-N-(2-гідроксіетил)піколінамід;  
 4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-  
 метилфеніл}-N-(2-гідроксіетил)-N-метилпіридин-2-карбоксаміду;  
 5-{3-[1-(4-аміно-5-оксопіридо[2,3-d]піримідин-8(5H)-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}-  
 N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду;  
 10 4-аміно-8-(1-{5-хлор-2-метокси-4-метил-3-[5-(метилсульфоніл)піридин-3-  
 іл]феніл)етил)піридо[2,3-d]піримідин-5(8H)-ону;  
 5-{3-[1-(4-аміно-5-оксопіридо[2,3-d]піримідин-8(5H)-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-  
 метилфеніл}нікотинонітрилу;  
 4-аміно-8-[1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-піридин-3-ілфеніл)етил]піридо[2,3-d]піримідин-  
 15 5(8H)-ону;  
 4-аміно-8-[1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-піримідин-5-ілфеніл)етил]піридо[2,3-d]піримідин-  
 5(8H)-ону;  
 3'-[1-(4-аміно-5-оксопіридо[2,3-d]піримідин-8(5H)-іл)етил]-5'-хлор-2'-метокси-N,N,6'-  
 триметилбіфеніл-3-карбоксаміду;  
 20 4-аміно-8-{1-[5-хлор-3-(5-фторпіридин-3-іл)-2-метокси-4-метилфеніл]етил}піридо[2,3-  
 d]піримідин-5(8H)-ону;  
 3'-[1-(4-аміно-5-оксопіридо[2,3-d]піримідин-8(5H)-іл)етил]-5'-хлор-2'-метокси-N,N,6'-  
 триметилбіфеніл-3-сульфонамід;  
 5-{3-[1-(4-аміно-5-оксопіридо[2,3-d]піримідин-8(5H)-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}-  
 25 N-метилпіридин-2-карбоксаміду;  
 4-аміно-8-{1-[5-хлор-3-(1-ізопропілазетидин-3-іл)-2-метокси-4-метилфеніл]етил}піридо[2,3-  
 d]піримідин-5(8H)-ону;  
 4-аміно-8-{1-[5-хлор-2-етокси-3-(1-ізопропілазетидин-3-іл)-4-метилфеніл]етил}піридо[2,3-  
 d]піримідин-5(8H)-ону;  
 30 5-{3-[1-(4-аміно-5-оксопіридо[2,3-d]піримідин-8(5H)-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}-  
 N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду;  
 6-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-4-хлор-N-етил-3',5'-дифтор-3-  
 метилбіфеніл-2-карбоксаміду;  
 4-{3-[1-(4-аміно-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}-N,N-  
 35 диметилпіридин-2-карбоксаміду;  
 4-{3-[1-(4-аміно-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}-N-(2-  
 гідроксіетил)піридин-2-карбоксаміду;  
 4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-ціано-2-метокси-6-  
 метилфеніл}-N-(2-гідроксіетил)-N-метилпіридин-2-карбоксаміду;  
 40 5-{3-[1-(4-Аміно-3-метил-1Н-піразоло[4,3-c]піридин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-  
 метилфеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду;  
 5-{3-[1-(4-аміно-5-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-  
 метилфеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду;  
 4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-[5-  
 45 (метилсульфоніл)піридин-3-іл]бензонітрилу;  
 5-(3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-ціано-2-  
 етоксифеніл)-N,N-диметилпіколінамід;  
 5-(3-[1-(4-аміно-5-оксопіридо[2,3-d]піримідин-8(5H)-іл)етил]-5-хлор-6-ціано-2-етоксифеніл)-  
 N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду;  
 50 4-(1-(4-аміно-5-оксопіридо[2,3-d]піримідин-8(5H)-іл)етил)-6-хлор-3-етокси-2-(5-  
 (метилсульфоніл)піридин-3-іл)бензонітрилу;  
 5-(3-{1-[4-аміно-3-(3-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл]етил}-5-хлор-2-етокси-6-  
 метилфеніл)-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду;  
 5-(3-{1-[4-аміно-3-(1Н-піразол-4-іл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл]етил}-5-хлор-2-етокси-6-  
 55 метилфеніл)-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду;  
 5-(3-{1-[4-аміно-3-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл]етил}-5-хлор-2-  
 етокси-6-метилфеніл)-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду;  
 5-(3-{1-[4-аміно-3-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл]етил}-5-хлор-2-  
 етокси-6-метилфеніл)-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду;  
 60 5-(3-{1-[4-аміно-3-(1Н-піразол-3-іл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл]етил}-5-хлор-2-етокси-6-

- метилфеніл)-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду;  
 5-[3-(1-(4-аміно-3-[1-(2-гідроксіетил)-1Н-піразол-4-іл]-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл]-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду;  
 5-[3-[1-(4-аміно-3-циклопропіл-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл]-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду;  
 5-[3-[1-(4-аміно-3-ціано-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл]-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду;  
 5-(3-[1-(4-аміно-3-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл)-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду;  
 5-(4-аміно-1-[1-(5-хлор-3-{6-[(диметиламіно)карбоніл]піридин-3-іл}-2-етокси-4-метилфеніл)етил]-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-3-іл)-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду;  
 5-(3-[1-(4-аміно-3-(5-ціанопіридин-3-іл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл)-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду;  
 5-(3-[1-(4-аміно-3-(2-амінопіримідин-5-іл)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл)-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду;  
 5-(3-[1-(4-аміно-3-{6-[(метиламіно)карбоніл]піридин-3-іл}-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл)-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду;  
 5-(3-[1-(4-аміно-3-піридин-4-іл-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл)-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду;  
 5-(3-[1-(4-аміно-3-піридин-3-іл-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл)-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду;  
 5-(3-[1-(4-аміно-3-{5-[(диметиламіно)карбоніл]піридин-3-іл}-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл)-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду;  
 1-[1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(1-оксетан-3-ілазетидин-3-іл)феніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну;  
 1-(1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-[1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)азетидин-3-іл]феніл)етил)-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну;  
 5-(3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-N,N-диметилнікотинамід; і  
 5-(3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду;  
 або фармацевтично прийнятної солі будь-якої із вищезгаданих сполук.  
 В деяких варіантах реалізації, сполуку вибирають із:  
 4-(1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-6-хлор-2-(1-(2-гідроксипропіл)азетидин-3-іл)-3-метоксибензонітрилу;  
 4-((S)-1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-6-хлор-2-(1-((S)-2-гідроксипропіл)азетидин-3-іл)-3-метоксибензонітрилу;  
 4-((R)-1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-6-хлор-2-(1-((S)-2-гідроксипропіл)азетидин-3-іл)-3-метоксибензонітрилу;  
 4-((S)-1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-6-хлор-2-(1-((R)-2-гідроксипропіл)азетидин-3-іл)-3-метоксибензонітрилу;  
 4-((R)-1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-6-хлор-2-(1-((R)-2-гідроксипропіл)азетидин-3-іл)-3-метоксибензонітрилу;  
 4-(1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-6-хлор-2-(1-(2-гідроксіетил)азетидин-3-іл)-3-метоксибензонітрилу;  
 (S)-4-(1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-6-хлор-2-(1-(2-гідроксіетил)азетидин-3-іл)-3-метоксибензонітрилу; і  
 (R)-4-(1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-6-хлор-2-(1-(2-гідроксіетил)азетидин-3-іл)-3-метоксибензонітрилу;  
 або фармацевтично прийнятної солі будь-якої із вищезгаданих сполук.  
 В деяких варіантах реалізації, відмічений зірочкою вуглець в Формулі I:



являє собою хіральний вуглець, і вказана сполука або вказана сіль являє собою (S)-енантіомер.

5 В деяких варіантах реалізації, сполука являє собою сполуку Формули IIa:



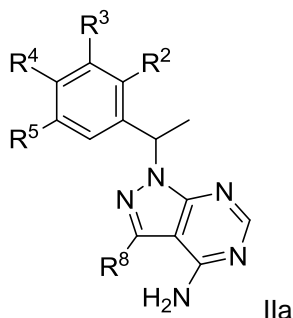
або її фармацевтично прийнятну сіль, де:

10  $R^2$  являє собою метокси, етокси,  $-OCHF_2$ , метил,  $-F$  або  $-CHF_2$ ;

$R^4$  являє собою метил,  $Cl$ ,  $F$  або  $CN$ ; і

$R^5$  являє собою метил,  $Cl$ ,  $F$  або  $CN$ .

В деяких варіантах реалізації, сполука являє собою сполуку Формули IIa:



або її фармацевтично прийнятну сіль, де:

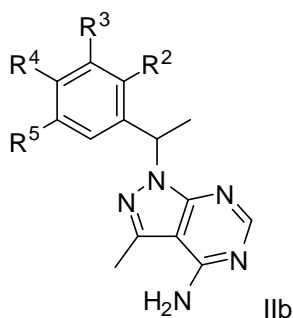
$R^2$  являє собою метокси, етокси,  $-OCHF_2$ , метил,  $-F$  або  $-CHF_2$ ;

$R^4$  являє собою метил,  $Cl$ ,  $F$  або  $CN$ ;

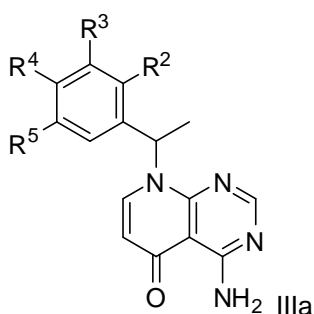
20  $R^5$  являє собою метил,  $Cl$ ,  $F$  або  $CN$ ; і

$R^8$  являє собою  $H$ , галоген,  $CN$ , метил або  $Su^2$ ; де вказаний  $Su^2$  вибирають із циклопропілу, фенілу, піразольного кільця, піридинового кільця або прімідінового кільця, кожне із яких необов'язково заміщено 1  $R^{11}$ , вибраним із  $OH$ ,  $CN$ , фтору, метилу, 2-гідроксіетилу, диметилкарбамілу, аміно, метилкарбамілу і диметилкарбамілу.

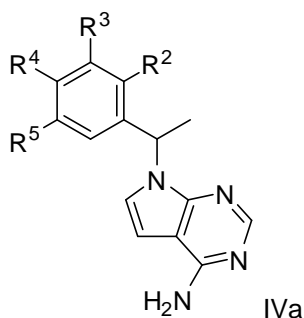
25 В деяких варіантах реалізації, сполука являє собою сполуку Формули IIb:



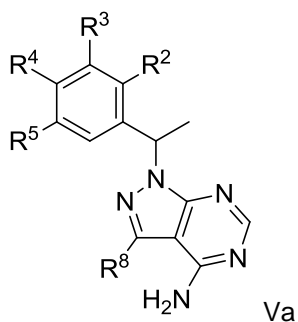
- або її фармацевтично прийнятну сіль, де:  
 $R^2$  являє собою метокси, етокси,  $-OCHF_2$ , метил,  $-F$  або  $-CHF_2$ ;  
 $R^4$  являє собою метил,  $Cl$ ,  $F$  або  $CN$ ; і  
 $R^5$  являє собою метил,  $Cl$ ,  $F$  або  $CN$ .  
 В деяких варіантах реалізації, сполука являє собою сполуку Формули IIIa:



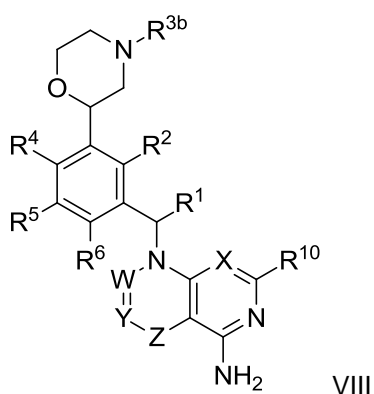
- або її фармацевтично прийнятну сіль, де:  
 $R^2$  являє собою метокси, етокси,  $-OCHF_2$ , метил,  $-F$  або  $-CHF_2$ ;  
 $R^4$  являє собою метил,  $Cl$ ,  $F$  або  $CN$ ; і  
 $R^5$  являє собою метил,  $Cl$ ,  $F$  або  $CN$ .  
 В деяких варіантах реалізації, сполука являє собою сполуку Формули IVa:



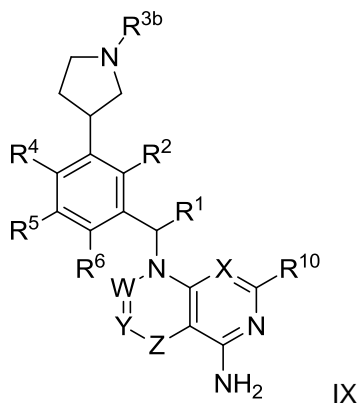
- або її фармацевтично прийнятну сіль, де:  
 $R^2$  являє собою метокси, етокси,  $-OCHF_2$ , метил,  $-F$  або  $-CHF_2$ ;  
 $R^4$  являє собою метил,  $Cl$ ,  $F$  або  $CN$ ; і  
 $R^5$  являє собою метил,  $Cl$ ,  $F$  або  $CN$ .  
 В деяких варіантах реалізації, сполука являє собою сполуку Формули Va:



- або її фармацевтично прийнятну сіль, де:  
 $R^2$  являє собою метокси, етокси,  $-OCHF_2$ , метил,  $-F$  або  $-CHF_2$ ;  
 $R^4$  являє собою метил,  $Cl$ ,  $F$  або  $CN$ ; і  
 $R^5$  являє собою метил,  $Cl$ ,  $F$  або  $CN$ .  
 В деяких варіантах реалізації, сполука являє собою сполуку Формули VIII:

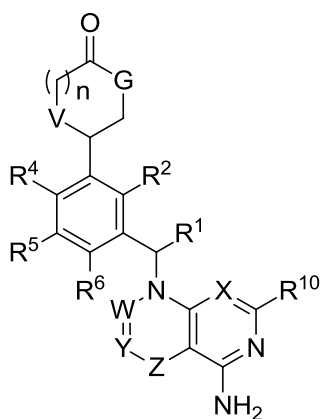


- або її фармацевтично прийнятну сіль.  
 В деяких варіантах реалізації, сполука являє собою сполуку Формули IX:



- або її фармацевтично прийнятну сіль.  
 Додатково варто розуміти, що певні особливості цього винаходу, які для ясності описані в контексті окремих варіантів реалізації, також можуть бути представлені у вигляді комбінації в складі одного варіанта реалізації.  
 В цій заявці додатково представлена сполука Формули VII:





VII

або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

G являє собою NH, n рівний 1, і V являє собою O; або

5 G являє собою NH, n рівний 0, і V являє собою O або CH<sub>2</sub>; або

G являє собою O, n рівний 0, і V являє собою NH;

X являє собою CR<sup>9</sup> або N;

W являє собою CR<sup>7</sup> або N;

Y являє собою CR<sup>8</sup>, CR<sup>8a</sup> або N;

10 Z являє собою зв'язок або C(=O);

за умови, що -W=Y-Z- являє собою -CR<sup>7</sup>=CR<sup>8</sup>, -N=CR<sup>8</sup>-, -CR<sup>7</sup>=CR<sup>8a</sup>-C(=O)-, -N=CR<sup>8a</sup>-C(=O)- або -CR<sup>7</sup>=N-C(=O)-;

R<sup>1</sup> являє собою C<sub>1-3</sub>алкіл;

15 R<sup>2</sup> являє собою галоген, C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>галоалкіл, C<sub>1-6</sub>галоалкокси, феніл або 5-6-членний гетероарил; причому кожний вказаний феніл і 5-6-членний гетероарил необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними із галогену, OH, CN, C<sub>1-4</sub>алкілу, C<sub>1-4</sub>алкокси і C<sub>1-4</sub>галоалкокси;

R<sup>4</sup> являє собою H, галоген, OH, CN, C<sub>1-4</sub>алкіл, C<sub>1-4</sub>галоалкіл, C<sub>1-4</sub>алкокси або C<sub>1-4</sub>галоалкокси;

20 R<sup>5</sup> являє собою галоген, OH, CN, C<sub>1-4</sub>алкіл, C<sub>1-4</sub>галоалкіл, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-4</sub>галоалкокси або циклопропіл;

R<sup>6</sup> являє собою H, галоген, OH, CN, C<sub>1-4</sub>алкіл, C<sub>1-4</sub>галоалкіл, C<sub>1-4</sub>алкокси або C<sub>1-4</sub>галоалкокси;

R<sup>7</sup> являє собою H або C<sub>1-4</sub>алкіл;

25 R<sup>8</sup> являє собою H, галоген, -OH, -CN, C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>2-6</sub>алкеніл, C<sub>2-6</sub>алкініл, C<sub>1-6</sub>галоалкіл, Cy<sup>2</sup>, -(C<sub>1-3</sub>алкілен)-Cy<sup>2</sup>, OR<sup>a2</sup>, SR<sup>a2</sup>, C(=O)R<sup>b2</sup>, C(=O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, C(=O)OR<sup>a2</sup>, OC(=O)R<sup>b2</sup>, OC(=O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(=O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(=O)OR<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(=O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)R<sup>b2</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(=O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(=O)R<sup>b2</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup> або S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>; де кожний вказаний C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>2-6</sub>алкеніл, C<sub>2-6</sub>алкініл необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами R<sup>11</sup>;

30 R<sup>8a</sup> являє собою H, галоген, -CN, C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>2-6</sub>алкеніл, C<sub>2-6</sub>алкініл, C<sub>1-6</sub>галоалкіл, Cy<sup>2</sup>, -(C<sub>1-3</sub>алкілен)-Cy<sup>2</sup>, C(=O)R<sup>b2</sup>, C(=O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, C(=O)OR<sup>a2</sup>, NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(=O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(=O)OR<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(=O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(=O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(=O)R<sup>b2</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup> або S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>; де кожний вказаний C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>2-6</sub>алкеніл, C<sub>2-6</sub>алкініл необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами R<sup>11</sup>;

R<sup>9</sup> являє собою H, галоген, OH, CN, C<sub>1-4</sub>алкіл, C<sub>1-4</sub>галоалкіл, C<sub>1-4</sub>алкокси або C<sub>1-4</sub>галоалкокси;

35 R<sup>10</sup> являє собою H або C<sub>1-4</sub>алкіл;

кожний R<sup>9</sup> незалежно вибирають із H, CN, OH, C<sub>1-4</sub>алкілу і C<sub>1-4</sub>алкокси;

кожний Cy<sup>2</sup> незалежно вибирають із C<sub>3-7</sub>циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, фенілу, 5-6-членного гетероарилу або 9-10-членного біциклічного гетероарилу, кожний із яких необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами R<sup>11</sup>;

40 кожний R<sup>a2</sup>, R<sup>b2</sup>, R<sup>c2</sup> і R<sup>d2</sup> незалежно вибирають із H, C<sub>1-6</sub>алкілу, C<sub>1-6</sub>галоалкілу, C<sub>2-6</sub>алкенілу, C<sub>2-6</sub>алкінілу, C<sub>3-7</sub>циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, фенілу і 5-6-членного гетероарилу; де кожний вказаний C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>2-6</sub>алкеніл, C<sub>2-6</sub>алкініл, C<sub>3-7</sub>циклоалкіл, 4-7-членний гетероциклоалкіл, феніл і 5-6-членний гетероарил необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними групами R<sup>11</sup>;

45 або R<sup>c2</sup> і R<sup>d2</sup> разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкільную групу, яка необов'язково заміщена -OH або C<sub>1-3</sub>алкілом; і

кожний R<sup>11</sup> незалежно вибирають із OH, NO<sub>2</sub>, CN, галогену, C<sub>1-3</sub>алкілу, C<sub>2-3</sub>алкенілу, C<sub>2-3</sub>алкінілу, C<sub>1-3</sub>галоалкілу, ціано-C<sub>1-3</sub>алкілу, HO-C<sub>1-3</sub>алкілу, C<sub>1-3</sub>алкокси-C<sub>1-3</sub>алкілу,

С<sub>3-7</sub>циклоалкілу, С<sub>1-3</sub>алкокси, С<sub>1-3</sub>галоалкокси, аміно, С<sub>1-3</sub>алкіламіно, ді(С<sub>1-3</sub>алкіл)аміно, тіо, С<sub>1-3</sub>алкілтіо, С<sub>1-3</sub>алкілсульфінілу, С<sub>1-3</sub>алкілсульфонілу, карбамілу, С<sub>1-3</sub>алкілкарбамілу, ді(С<sub>1-3</sub>алкіл)карбамілу, карбокси, С<sub>1-3</sub>алкілкарбонілу, С<sub>1-4</sub>алкоксикарбонілу, С<sub>1-3</sub>алкілкарбоніламіно, С<sub>1-3</sub>алкілсульфоніламіно, аміносурьфонілу, С<sub>1-3</sub>алкіламіносурьфонілу, ді(С<sub>1-3</sub>алкіл)аміносурьфонілу, аміносурьфоніламіно, С<sub>1-3</sub>алкіламіносурьфоніламіно, ді(С<sub>1-3</sub>алкіл)аміносурьфоніламіно, амінокарбоніламіно, С<sub>1-3</sub>алкіламінокарбоніламіно і ді(С<sub>1-3</sub>алкіл)амінокарбоніламіно.

В одному варіанті реалізації, сполука Формули VII не являє собою сполуки Прикладів 310-311 і 323-325. В іншому варіанті реалізації, сполуку Формули VII вибирають із сполук Прикладів 310-311 і 323-325.

В деяких варіантах реалізації, R<sup>1</sup> являє собою метил.

В деяких варіантах реалізації, R<sup>2</sup> являє собою С<sub>1-3</sub>алкокси.

В деяких варіантах реалізації, R<sup>4</sup> являє собою галоген, CN або С<sub>1-4</sub>алкіл.

В деяких варіантах реалізації, R<sup>4</sup> являє собою метил.

В деяких варіантах реалізації, R<sup>5</sup> являє собою галоген.

В деяких варіантах реалізації, R<sup>5</sup> являє собою хлор або фтор.

В деяких варіантах реалізації, R<sup>6</sup> являє собою Н.

В деяких варіантах реалізації, R<sup>8</sup> являє собою С<sub>1-6</sub>алкіл.

В деяких варіантах реалізації, R<sup>8</sup> являє собою метил.

В деяких варіантах реалізації, R<sup>10</sup> являє собою Н.

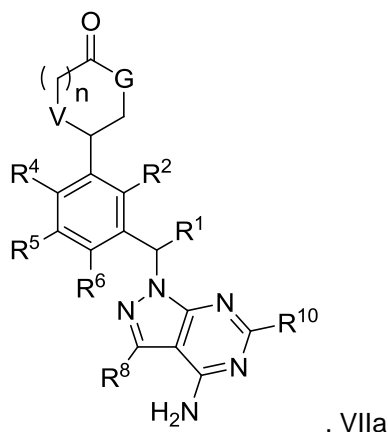
В деяких варіантах реалізації, G являє собою NH, n рівний 0, і V являє собою O.

В деяких варіантах реалізації, G являє собою NH, n рівний 0, і V являє собою CH<sub>2</sub>.

В деяких варіантах реалізації, G являє собою NH, n рівний 1, і V являє собою O.

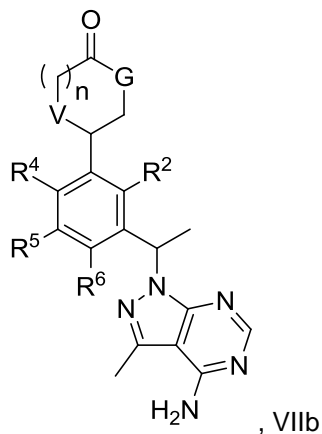
В деяких варіантах реалізації, G являє собою O, n рівний 0, і V являє собою NH.

В деяких варіантах реалізації, сполука являє собою сполуку, що має Формулу VIIa:



або її фармацевтично прийнятну сіль.

В деяких варіантах реалізації, сполука являє собою сполуку, що має Формулу VIIb:



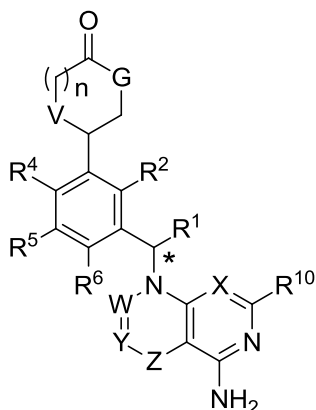
або її фармацевтично прийнятну сіль.

- В деяких варіантах реалізації:  
 G являє собою NH;  
 n рівний 0;  
 V являє собою O;  
 5 R<sup>2</sup> являє собою C<sub>1-3</sub>алкокси;  
 R<sup>4</sup> являє собою галоген, CN або C<sub>1-4</sub>алкіл;  
 R<sup>5</sup> являє собою галоген; i  
 R<sup>6</sup> являє собою H.
- В деяких варіантах реалізації:  
 10 G являє собою NH;  
 n рівний 0;  
 V являє собою CH<sub>2</sub>;  
 R<sup>2</sup> являє собою C<sub>1-3</sub>алкокси;  
 R<sup>4</sup> являє собою галоген, CN або C<sub>1-4</sub>алкіл;  
 15 R<sup>5</sup> являє собою галоген; i  
 R<sup>6</sup> являє собою H.
- В деяких варіантах реалізації:  
 G являє собою NH;  
 n рівний 1;  
 20 V являє собою O;  
 R<sup>2</sup> являє собою C<sub>1-3</sub>алкокси;  
 R<sup>4</sup> являє собою галоген, CN або C<sub>1-4</sub>алкіл;  
 R<sup>5</sup> являє собою галоген; i  
 R<sup>6</sup> являє собою H.
- В деяких варіантах реалізації:  
 25 G являє собою O;  
 n рівний 0;  
 V являє собою NH;  
 R<sup>2</sup> являє собою C<sub>1-3</sub>алкокси;  
 30 R<sup>4</sup> являє собою галоген;  
 R<sup>5</sup> являє собою галоген; i  
 R<sup>6</sup> являє собою H.
- В деяких варіантах реалізації, сполуку вибирають із:  
 35 4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}піролідін-2-ону;  
 4-{1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-(2-оксо-1,3-оксазолідін-5-іл)бензонітрилу;  
 6-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}морфолін-3-ону;  
 40 5-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}-1,3-оксазолідін-2-ону;  
 4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл}піролідін-2-ону;  
 45 4-{1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-(5-окспіролідін-3-іл)бензонітрилу;  
 4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл}-1,3-оксазолідін-2-ону; i  
 5-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл}-1,3-оксазолідін-2-ону,  
 50 або фармацевтично прийнятної солі будь-якої із вищезгаданих сполук.
- В деяких варіантах реалізації, сполуку вибирають із:  
 4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл}піролідін-2-ону;  
 (S)-4-(3-((S)-1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл)піролідін-2-ону;  
 55 (R)-4-(3-((S)-1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл)піролідін-2-ону;  
 (S)-4-(3-((R)-1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл)піролідін-2-ону; i  
 60 (R)-4-(3-((R)-1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-етокси-6-

фторфеніл)піролідин-2-ону;

або фармацевтично прийнятної солі будь-якої із вищезгаданих сполук.

В деяких варіантах реалізації, відмічений зірочкою вуглець в Формулі VII:



VII

являє собою хіральний вуглець, і вказана сполука або сіль являє собою (S)-енантіомер.

І навпаки, різні особливості цього винаходу, які для стислості описані в контексті одного варіанта реалізації, також можуть бути представлені окремо або в будь-якій придатній підкомбінації.

В різних місцях опису цього винаходу описані двовалентні зв'язуючі замісники. Спеціально мається на увазі, що кожний двовалентний зв'язуючий замісник включає пряму й зворотню форми зв'язуючого замісника. Наприклад,  $-NR(CR'R'')_n-$  включає  $-NR(CR'R'')_n-$  і  $-(CR'R'')_nNR-$ . Якщо в структурі вочевидь повинна бути зв'язуюча група, то під зв'язуючою групою маються на увазі змінні Маркуша, які перелічені для цієї групи.

Термін "n-членний", де n являє собою ціле число, зазвичай описує кількість атомів, які утворюють кільце, у фрагменті, в якому кількість атомів, які утворюють кільце, дорівнює n. Наприклад, піперидиніл являє собою приклад 6-членного гетероциклічного кільця, піразоліл являє собою приклад 5-членного гетероарилового кільця, піридил являє собою приклад 6-членного гетероарильного кільця, і 1,2,3,4-тетрагідронафталін являє собою приклад 10-членної циклоалкільної групи.

При використанні в цьому документі, вираз "необов'язково заміщений" означає незаміщений або заміщений. При використанні в цьому документі, термін "заміщений" означає, що атом водню видалений і заміщений замісником. Слід розуміти, що заміщення у даного атома обмежене валентністю.

В тексті визначень, термін " $C_{n-m}$ " вказує діапазон, який включає крайні значення, де n і m являють собою цілі числа і вказують кількість атомів вуглецю. Приклади включають  $C_{1-4}$ ,  $C_{1-6}$  і т.п.

При використанні в цьому документі, термін " $C_{n-m}$ алкіл", який використовується окремо або в комбінації з іншими термінами, належить до насиченої вуглеводневої групи, яка може бути прямою або розгалуженою, що має від n до m атомів вуглецю. В деяких варіантах реалізації, алкільна група містить від 1 до 6 атомів вуглецю, від 1 до 4 атомів вуглецю, від 1 до 3 атомів вуглецю або від 1 до 2 атомів вуглецю. Приклади алкільних фрагментів включають, без обмежень, хімічні групи, такі як метил, етил, n-пропіл, ізопропіл, n-бутил, трет-бутил, ізобутил, втор-бутил; вищі гомологи, такі як 2-метил-1-бутил, n-пентил, 3-пентил, n-гексил, 1,2,2-триметилпропіл і т.п.

Термін " $C_{n-m}$ алкеніл", що використовується в цьому документі належить до алкільної групи, яка має одну або більше подвійних вуглець-вуглецевих зв'язків і має від n до m атомів вуглецю. В деяких варіантах реалізації, алкенільний фрагмент містить від 2 до 6, від 2 до 4 або від 2 до 3 атомів вуглецю. Приклади алкенільних груп включають, без обмежень, етеніл, n-пропеніл, ізопропеніл, n-бутеніл, втор-бутеніл і т.п.

Термін " $C_{n-m}$ алкініл", що використовується в цьому документі, належить до алкільної групи, яка має одну або більше потрійних вуглець-вуглецевих зв'язків і має від n до m атомів вуглецю. Приклади алкінільних груп включають, без обмежень, етиніл, пропін-1-іл, пропін-2-іл і т.п. В деяких варіантах реалізації, алкінільний фрагмент містить від 2 до 6, від 2 до 4 або від 2 до 3 атомів вуглецю.

При використанні в цьому документі, термін "алкілен", що використовується окремо або в

комбінації з іншими термінами, належить до двовалентної алкільної зв'язуючої групи. Приклади алкіленових груп включають, без обмежень, етан-1,2-дііл, пропан-1,3-дііл, пропан-1,2-дііл, бутан-1,4-дііл, бутан-1,3-дііл, бутан-1,2-дііл, 2-метил-пропан-1,3-дііл і т.п.

5 При використанні в цьому документі, термін "C<sub>n-m</sub>алкокси", що використовується окремо або в комбінації з іншими термінами, належить до групи формули -O-алкіл, в якій алкільна група має від n до m атомів вуглецю. Приклади алкокси-груп включають метокси, етокси, пропокси (наприклад, n-пропокси і ізопропокси), трет-бутокси і т.п. В деяких варіантах реалізації, алкільна група має від 1 до 6, від 1 до 4 або від 1 до 3 атомів вуглецю.

10 При використанні в цьому документі, термін "C<sub>n-m</sub>алкіламіно" належить до групи формули - NH(алкіл), в якій алкільна група має від n до m атомів вуглецю. В деяких варіантах реалізації, алкільна група має від 1 до 6, від 1 до 4 або від 1 до 3 атомів вуглецю.

При використанні в цьому документі, термін "C<sub>n-m</sub>-алкоксокарбоніл" належить до групи формули -C(O)O-алкіл, в якій алкільна група має від n до m атомів вуглецю. В деяких варіантах реалізації, алкільна група має від 1 до 6, від 1 до 4 або від 1 до 3 атомів вуглецю.

15 При використанні в цьому документі, термін "C<sub>n</sub>-алкілкарбоніл" належить до групи формули -C(O)-алкіл, в якій алкільна група має від n до m атомів вуглецю. В деяких варіантах реалізації, алкільна група має від 1 до 6, від 1 до 4 або від 1 до 3 атомів вуглецю.

При використанні в цьому документі, термін "C<sub>n-m</sub>алкілкарбоніламіно" належить до групи формули -NHC(O)-алкіл, в якій алкільна група має від n до m атомів вуглецю. В деяких варіантах реалізації, алкільна група має від 1 до 6, від 1 до 4 або від 1 до 3 атомів вуглецю.

При використанні в цьому документі, термін "C<sub>n-m</sub>алкілсульфоніламіно" належить до групи формули -NHS(O)<sub>2</sub>-алкіл, в якій алкільна група має від n до m атомів вуглецю. В деяких варіантах реалізації, алкільна група має від 1 до 6, від 1 до 4 або від 1 до 3 атомів вуглецю.

25 При використанні в цьому документі, термін "аміносульфоніл" належить до групи формули -  $\text{S(O)}_2\text{NH}_2$ .

При використанні в цьому документі, термін "C<sub>n-m</sub>алкіламіносультоніл" належить до групи формули -S(O)<sub>2</sub>NH(алкіл), в якій алкільна група має від n до m атомів вуглецю. В деяких варіантах реалізації, алкільна група має від 1 до 6, від 1 до 4 або від 1 до 3 атомів вуглецю.

30 При використанні в цьому документі, термін "ді(C<sub>n-m</sub>алкіл)аміносультоніл" належить до групи формули -S(O)<sub>2</sub>N(алкіл)<sub>2</sub>, в якій кожна алкільна група незалежно має від n до m атомів вуглецю. В деяких варіантах реалізації, кожна алкільна група незалежно має від 1 до 6, від 1 до 4 або від 1 до 3 атомів вуглецю.

При використанні в цьому документі, термін "аміносульфоніламіно" належить до групи формули  $-NHS(O)_2NH_2$ .

35 При використанні в цьому документі, термін "C<sub>n-m</sub>алкіламіносультоніламіно" належить до групи формули -NHS(O)<sub>2</sub>NH(алкіл), в якій алкільна група має від n до m атомів вуглецю. В деяких варіантах реалізації, алкільна група має від 1 до 6, від 1 до 4 або від 1 до 3 атомів вуглецю.

40 При використанні в цьому документі, термін "ді( $C_{n-m}$ алкіл)аміносουλфоніламіно" належить до групи формули  $-NHS(O)_2N(\text{алкіл})_2$ , в якій кожна алкільна група незалежно має від  $n$  до  $m$  атомів вуглецю. В деяких варіантах реалізації, кожна алкільна група незалежно має від 1 до 6, від 1 до 4 або від 1 до 3 атомів вуглецю.

При використанні в цьому документі, термін "амінокарбоніламіно", що використовується окремо або в комбінації з іншими термінами, належить до групи формули  $\text{-NHC(O)NH}_2$ .

45 При використанні в цьому документі, термін "C<sub>n-m</sub>алкіламінокарбоніламіно" належить до групи формули -NHC(O)NH(алкіл), в якій алкільна група має від n до m атомів вуглецю. В деяких варіантах реалізації, алкільна група має від 1 до 6, від 1 до 4 або від 1 до 3 атомів вуглецю.

При використанні в цьому документі, термін "ді(C<sub>n-m</sub>алкіл)амінокарбоніламіно" належить до групи формули -NHC(O)N(алкіл)<sub>2</sub>, в якій кожна алкільна група незалежно має від n до m атомів вуглецю. В деяких варіантах реалізації, кожна алкільна група незалежно має від 1 до 6, від 1 до 4 або від 1 до 3 атомів вуглецю.

При використанні в цьому документі, термін "C<sub>n-m</sub>алкілкарбаміл" належить до групи формули -C(O)-NH(алкіл), в якій алкільна група має від n до m атомів вуглецю. В деяких варіантах реалізації, алкільна група має від 1 до 6, від 1 до 4 або від 1 до 3 атомів вуглецю.

При використанні в цьому документі, термін "tio" належить до групи формули -SH.

При використанні в цьому документі, термін "C<sub>n-m</sub>алкіліїо" належить до групи формули -S-алкіл, в якій алкільна група має від n до m атомів вуглецю. В деяких варіантах реалізації, алкільна група має від 1 до 6, від 1 до 4 або від 1 до 3 атомів вуглецю.

При використанні в цьому документі, термін "C<sub>n-m</sub>алкілсульфініл" належить до групи формули -S(O)-алкіл, в якій алкільна група має від n до m атомів вуглецю. В деяких варіантах

реалізації, алкільна група має від 1 до 6, від 1 до 4 або від 1 до 3 атомів вуглецю.

При використанні в цьому документі, термін " $C_{n-m}$ алкілсульфоніл" належить до групи формули  $-S(O)_2$ -алкіл, в якій алкільна група має від  $n$  до  $m$  атомів вуглецю. В деяких варіантах реалізації, алкільна група має від 1 до 6, від 1 до 4 або від 1 до 3 атомів вуглецю.

5 При використанні в цьому документі, термін "аміно" належить до групи формули  $-NH_2$ .

При використанні в цьому документі, термін "карбаміл" належить до групи формули  $-C(O)NH_2$ .

При використанні в цьому документі, термін "карбоніл", що використовується окремо або в комбінації з іншими термінами, належить до групи  $-C(O)-$ .

10 При використанні в цьому документі, термін "ціано- $C_{1-3}$ алкіл" належить до групи формули  $-(C_{1-3}алкілен)-CN$ .

При використанні в цьому документі, термін " $HO-C_{1-3}$ алкіл" належить до групи формули  $-(C_{1-3}алкілен)-OH$ .

15 При використанні в цьому документі, термін " $C_{1-3}$ алкокси- $C_{1-3}$ алкіл" належить до групи формули  $-(C_{1-3}алкілен)-O(C_{1-3}алкіл)$ .

При використанні в цьому документі, термін "карбокси" належить до групи формули  $-C(O)OH$ .

20 При використанні в цьому документі, термін "ді( $C_{n-m}$ -алкіл)аміно" належить до групи формули  $-N(алкіл)_2$ , в якій дві алкільні групи, кожна незалежно, мають від  $n$  до  $m$  атомів вуглецю. В деяких варіантах реалізації, кожна алкільна група незалежно має від 1 до 6, від 1 до 4 або від 1 до 3 атомів вуглецю.

25 При використанні в цьому документі, термін "ді( $C_{n-m}$ -алкіл)карбаміл" належить до групи формули  $-C(O)N(алкіл)_2$ , в якій дві алкільні групи, кожна незалежно, мають від  $n$  до  $m$  атомів вуглецю. В деяких варіантах реалізації, кожна алкільна група незалежно має від 1 до 6, від 1 до 4 або від 1 до 3 атомів вуглецю.

При використанні в цьому документі, "галоген" належить до F, Cl, Br або I. В деяких варіантах реалізації, група галогену являє собою F або Cl.

30 При використанні в цьому документі, " $C_{n-m}$ галоалкокси" належить до групи формули  $-O$ -галоалкіл, що має від  $n$  до  $m$  атомів вуглецю. Приклад галоалкокси-групи являє собою  $OCF_3$ . В деяких варіантах реалізації, галоалкокси-група являється лише фторованою. В деяких варіантах реалізації, алкільна група має від 1 до 6, від 1 до 4 або від 1 до 3 атомів вуглецю.

35 При використанні в цьому документі, термін " $C_{n-m}$ галоалкіл", що використовується окремо або в комбінації з іншими термінами, належить до алкільної групи, що має від одного атома галогену до  $2s+1$  атомів галогену, які можуть бути однаковими або різними, де " $s$ " являє собою кількість атомів вуглецю в алкільній групі, причому вказана алкільна група має від  $n$  до  $m$  атомів вуглецю. В деяких варіантах реалізації, галоалкільна група являється лише фторованою. В деяких варіантах реалізації, алкільна група має від 1 до 6, від 1 до 4 або від 1 до 3 атомів вуглецю.

40 При використанні в цьому документі, термін "циклоалкіл" належить до неароматичних циклічних вуглеводнів, включаючи циклічні алкільні і/або алкенільні групи. Циклоалкільні групи можуть включати моно- або поліциклічні (наприклад, такі, які мають 2, 3 або 4 конденсованих кільця) групи і спіроцикли. Циклоалкільні групи можуть мати 3, 4, 5, 6 або 7 атомів вуглецю, що утворюють кільце ( $C_{3-7}$ ). Вуглеводневі атоми циклоалкільної групи, які утворюють кільце, можуть бути необов'язково заміщені оксо або сульфідом. Циклоалкільні групи також включають циклоалкілідени. Приклади циклоалкільних груп включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентеніл, циклогексеніл, циклогексادیєніл, циклогептатриєніл, норборніл, норпініл, норкарніл і т.п. В деяких варіантах реалізації, циклоалкіл являє собою циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил. Також у визначення циклоалкілів включені фрагменти, які мають одне або більше ароматичних кілець, конденсованих (тобто, які мають спільний зв'язок) з циклоалкільним кільцем, наприклад, бензо- або тієнілові похідні циклопентану, циклогексану і т.п. Циклоалкільна група, що містить конденсоване ароматичне кільце, може бути приєднана через будь-який утворюючий кільце атом, включаючи утворюючий кільце атом конденсованого ароматичного кільця.

55 При використанні в цьому документі, термін "гетероарил" належить до моноциклічного або поліциклічного ароматичного гетероциклу, що має, принаймні один кільцевий гетероатом, вибраний з сірки, кисню й азоту. В деяких варіантах реалізації, гетероарильне кільце має 1, 2, 3 або 4 гетероатомних кільцевих члени, незалежно вибраних із азоту, сірки й кисню. В деяких варіантах реалізації, будь-який утворюючий кільце N в гетероарильному фрагменті може представляти собою N-оксид. В деяких варіантах реалізації, гетероарил має 5-10 кільцевих атомів і 1, 2, 3 або 4 гетероатомних кільцевих члени, незалежно вибраних із азоту, сірки й

кисню. В деяких варіантах реалізації, гетероарил має 5-6 кільцевих атомів і 1 або 2 гетероатомних кільцевих члени, незалежно вибраних із азоту, сірки й кисню. В деяких варіантах реалізації, гетероарил являє собою п'ятичленне або шестичленне гетероарильне кільце.

П'ятичленне гетероарильне кільце являє собою гетероарил з кільцем, що має п'ять кільцевих атомів, в якому один або більше (наприклад, 1, 2 або 3) кільцевих атомів незалежно вибирають із N, O і S. Ілюстративні п'ятичленні кільцеві гетероарили являють собою тієніл, фурил, піроліл, імідазоліл, тiazоліл, оксазоліл, піразоліл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, 1,2,3-триазоліл, тетразоліл, 1,2,3-тіадіазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,4-триазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,3,4-триазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл і 1,3,4-оксадіазоліл.

Шестичленне гетероарильне кільце являє собою гетероарил з кільцем, що має шість кільцевих атомів, в якому один або більше (наприклад, 1, 2 або 3) кільцевих атомів незалежно вибирають із N, O і S. Ілюстративні шестичленні кільцеві гетероарили являють собою піридил, піразиніл, піримідиніл, триазиніл і піридазиніл.

"Біциклічний C<sub>9-10</sub> гетероарил" являє собою біциклічний конденсований гетероарил, що має від 9 до 10 кільцевих членів.

При використанні в цьому документі, "гетероциклоалкіл" належить до неароматичних моноциклічних або поліциклічних гетероциклів, які мають один або більше утворюючих кільце гетероатомів, вибраних із O, N або S. В термін "гетероциклоалкіл" включені моноциклічні 4-, 5-, 6- і 7-членні гетероциклоалкільні групи. Гетероциклоалкільні групи також можуть містити спіроцикли. Приклади гетероциклоалкільних груп включають піролідін-2-он, 1,3-ізоксазолідін-2-он, піраніл, тетрагідрофуран, оксетаніл, азетидиніл, морфоліно, тіоморфоліно, піперазиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідротієніл, піперидиніл, піролідиніл, ізоксазолідиніл, ізотіазолідиніл, піразолідиніл, оксазолідиніл, тiazолідиніл, імідазолідиніл, азепаніл, бензазапен і т.п. Утворюючі кільце атоми вуглецю і гетероатоми гетероциклоалкільної групи можуть бути необов'язково заміщені оксо або сульфідом (наприклад, C(O), S(O), C(S) або S(O)<sub>2</sub> і т.д.). Гетероциклоалкільна група може бути приєднана через утворюючий кільце атом вуглецю або утворюючий кільце гетероатом. В деяких варіантах реалізації, гетероциклоалкільна група містить від 0 до 3 подвійних зв'язків. В деяких варіантах реалізації, гетероциклоалкільна група містить від 0 до 2 подвійних зв'язків. У визначення гетероциклоалкілу включені також фрагменти, які мають одне або більше ароматичних кілець, конденсованих (тобто такі, що мають спільний зв'язок) з циклоалкільним кільцем, наприклад, бензо- або тієнілові похідні піперидину, морфоліну, азепіну і т.д. Гетероциклоалкільна група, що містить конденсоване ароматичне кільце, може бути приєднана через будь-який утворюючий кільце атом, включаючи утворюючий кільце атом конденсованого ароматичного кільця. В деяких варіантах реалізації, гетероциклоалкіл має 4-10, 4-7 або 4-6 кільцевих атомів з 1 або 2 гетероатомами, незалежно вибраними з азоту, кисню або сірки, і має один або більше окислених кільцевих членів.

В деяких випадках вказані визначення або варіанти реалізації відносяться до конкретних кілець (наприклад, азетидинового кільця, піридинового кільця і т.д.). Якщо не вказано інше, ці кільця можуть бути приєднані до будь-якого члена, за умови, що не перевищена валентність вказаного атома. Наприклад, азетидинове кільце може бути приєднане в будь-якому положенні кільця, в той час як азетидин-3-ільне кільце приєднується в 3-положенні.

Сполуки, описані в цьому документі, можуть бути асиметричними (наприклад, такими, що мають один або більше стереоцентрів). Маються на увазі всі стереоізмери, такі як енантіомери і діастереомери, якщо не вказано інше. Сполуки цього винаходу, що містять асиметрично заміщені атоми вуглецю, можуть бути виділені в оптично активних або рацемічних формах. В даній області відомі способи одержання оптично активних форм із оптично неактивних вихідних матеріалів, наприклад, розділенням рацемічних сумішей або стереоселективним синтезом. В сполуках, які описані в цьому документі, можуть також бути присутні багато геометричних ізомерів олефінів, подвійних зв'язків C=N і т.п., і всі такі стійкі ізомери входять в дійсний винахід. Описані цис- і транс- геометричні ізомери сполук цього винаходу, і вони можуть бути виділені у вигляді суміші ізомерів або як окремі ізомерні форми.

В деяких варіантах реалізації, сполука має (R)-конфігурацію. В деяких варіантах реалізації, сполука має (S)-конфігурацію.

Розділення рацемічних сумішей сполук може бути виконано будь-яким із численних способів, відомих в даній галузі. Приклади таких способів включають фракційну перекристалізацію з використанням хіральної розділяючої кислоти, яка являє собою оптичну активну, солеутворюючу органічну кислоту. Придатні розділяючі агенти для способів фракційної перекристалізації являють собою, наприклад, оптичні активні кислоти, такі як D і L форми винної кислоти, діацетилвинної кислоти, дибензоілвинної кислоти, мигдалевої кислоти, яблучної кислоти, молочної кислоти або різні оптично активні камфорсульфонової кислоти, такі як β-

камфорсульфонова кислота. Інші розділяючі агенти, придатні для застосування в способах фракційної кристалізації, включають стереоізомерно чисті форми  $\alpha$ -метилбензиламіну (наприклад, S і R форми або діастереомерно чисті форми), 2-фенілгліцин, норефедрин, ефедрин, N-метилефедрин, циклогексилетиламін, 1,2-діаміноциклогексан і т.п.

5 Розділення рацемічних сумішей може бути виконано також елююванням на колонці, заповненій оптично активним розділювальним агентом (наприклад, динітробензоілфенілгліцином). Придатний склад елююючих розчинників може бути визначений спеціалістом в даній області.

10 Сполуки цього винаходу включають також таутомерні форми. Таутомерні форми утворюються, коли одинарний зв'язок міняється місцем з сусіднім подвійним зв'язком, разом з супутньою міграцією протона. Таутомерні форми включають прототропні таутомери, які являють собою ізомерні стани протонування, які мають однакову емпіричну формулу і загальний заряд. Приклади прототропних таутомерів включають кетон-енольні пари, амід-імідні кислотні пари, лактам-лактимні пари, енамін-імінні пари і кільцеві форми, де протон може 15 займати два або більше положень в гетероциклічній системі, наприклад, 1H- і 3H-імідазол, 1H-, 2H- і 4H- 1,2,4-триазол, 1H- і 2H- ізоіндол, і 1H- і 2H-піразол. Таутомерні форми можуть знаходитися в рівновазі або бути стерично заблокованими в одній формі за допомогою відповідного заміщення.

20 Сполуки цього винаходу можуть також містити всі ізотопи атомів, що знаходяться в проміжних продуктах або кінцевих сполуках. Ізотопи включають ті атоми, які мають такий же атомний номер, але інше масове число. Наприклад, ізотопи водню включають тритій і дейтерій.

Термін "сполука", що використовується в цьому документі, включає всі стереоізомери, геометричні ізомери, таутомери і ізотопи зображених структур. Допускається, що сполуки, які 25 вказані в цьому документі по назві або структурі як одна конкретна таутомерна форма, включають інші таутомерні форми, якщо не зазначене інше.

Всі сполуки та їх фармацевтично прийнятні солі, можуть знаходитись разом з іншими сполуками, такими як вода й розчинники (наприклад, гідрати й сольвати), або можуть бути виділені.

30 В деяких варіантах реалізації, сполуки цього винаходу або їх солі є, в основному, виділеними. Термін "в основному виділена" означає, що сполука є принаймні частково або в більшій мірі відділеною від навколишнього середовища, в якому вона була утворена або виявлена. Часткове розділення може включати, наприклад, композицію, яка збагачена сполуками цього винаходу. Суттєве розділення може включати композиції, що містять принаймні приблизно 50 %, принаймні приблизно 60 %, принаймні приблизно 70 %, принаймні 35 приблизно 80 %, принаймні приблизно 90 %, принаймні приблизно 95 %, принаймні приблизно 97 % або, принаймні приблизно 99 % по масі сполук цього винаходу або їх солі. Способи виділення сполук та їх солей є стандартними в даній галузі.

Вираз "фармацевтично прийнятний" використовується в цьому документі для позначення таких сполук, матеріалів, композицій й/або лікарських форм, які, за результатами ретельної 40 медичної клінічної оцінки, придатні для застосування в контакт з тканинами організму людини та тварин, без збиткової токсичності, подразнення, алергічної реакції або інших проблем або ускладнень, пропорційно до співвідношення прийнятної користі та ризику.

Вирази "температура навколишнього середовища" й "кімнатна температура" або "кімн. темп.", що використовуються в цьому документі, зрозумілі для даної галузі й належать, в 45 основному, до, наприклад, температури реакції, яка приблизно дорівнює температурі в кімнаті, в якій виконують реакцію, наприклад, до температури від приблизно 20 °C до приблизно 30 °C.

В дійсний винахід включені також фармацевтично прийнятні солі сполук, що описані в цьому документі. Термін "фармацевтично прийнятні солі", що використовується в цьому документі, належить до похідних описаних сполук, в яких вихідна сполука модифікована перетворенням 50 існуючого кислотного або основного фрагменту в його сольову форму. Приклади фармацевтично прийнятних солей включають, без обмежень, солі неорганічних або органічних кислот основних залишків, таких як аміни; солі лужних металів або органічні солі кислотних залишків, таких як карбонові кислоти; і т.п. Фармацевтично прийнятні солі цього винаходу включають стандартні нетоксичні солі вихідної сполуки, утворені, наприклад, з нетоксичних 55 неорганічних або органічних кислот. Фармацевтично прийнятні солі цього винаходу можуть бути синтезовані з вихідної сполуки, яка містить основний або кислотний фрагмент, звичайними хімічними способами. Як правило, такі солі можуть бути одержані при взаємодії вільної кислотної або основної форми цих сполук зі стехіометричною кількістю відповідної основи або кислоти у воді або органічному розчиннику, або в суміші їх обох; як правило, переважними є такі 60 неводні середовища як ефір, етилацетат, спирти (наприклад, метанол, етанол, ізопропанол або



бутанол) або ацетонітрил (ACN). Списки придатних солей представлені в публікаціях Remington's Pharmaceutical Sciences, 17-е видання, Mack Publishing Company, істон, штат Пенсильванія, 1985, с. 1418, і в Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), повний зміст кожної з яких включений в цю заявку шляхом посилання.

## 5 Синтез

Сполуки цього винаходу, включаючи їх солі, можуть бути одержані по відомим методикам органічного синтезу і можуть бути синтезовані одним з багаточисленних можливих шляхів синтезу.

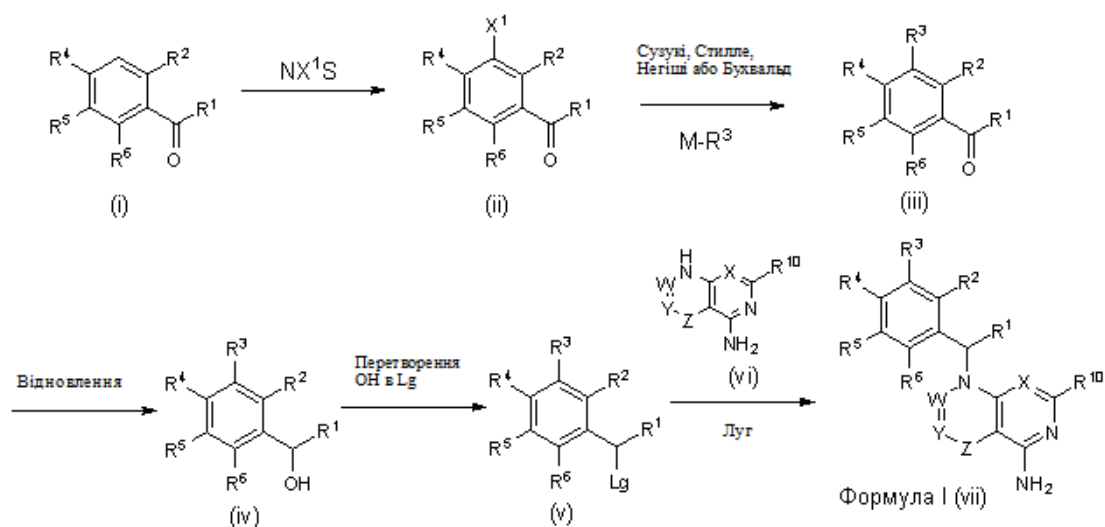
10 Реакції одержання сполук цього винаходу можуть бути виконані в придатних розчинниках, які легко можуть бути вибрані спеціалістом в області органічного синтезу. Придатними розчинниками можуть бути розчинники, які в основному не реагують з вихідними матеріалами (реагентами), проміжними сполуками або продуктами при температурах виконання реакції, наприклад, температурах, які можуть знаходитись в діапазоні від температури замерзання розчинника до температури кипіння розчинника. Дана реакція може бути виконана в одному  
15 розчиннику або в суміші більше ніж одного розчинника. В залежності від конкретної стадії реакції, придатні розчинники для конкретної стадії реакції можуть бути вибрані спеціалістом в даній галузі.

Одержання сполук цього винаходу може включати захист та зняття захисту з різних хімічних груп. Необхідність захисту й зняття захисту, а також вибір придатних захисних груп, можуть бути  
20 легко встановлені спеціалістом в даній галузі. Хімія захисних груп описана, наприклад, в публікації T. W. Greene і P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3<sup>е</sup> видання, Wiley & Sons, Inc., Нью-Йорк (1999), повний зміст якої включений в цю заявку шляхом посилання.

Реакції можна контролювати відповідно до будь-якого придатного способу, відомого в даній галузі. Наприклад, утворення продукту можна контролювати спектроскопічними засобами, такими як спектроскопія ядерного магнітного резонансу (наприклад,  $^1\text{H}$  або  $^{13}\text{C}$ ), інфрачервона  
25 спектроскопія, спектрофотометрія (наприклад, УФ-видима), мас-спектрометрія, або хроматографічними способами, такими як високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ), рідинна хроматомас-спектроскопія (РХМС) або тонкошарова хроматографія (ТШХ). Сполуки можуть бути очищені спеціалістами в даній галузі різними способами, включаючи  
30 високоефективну рідинну хроматографію (ВЕРХ) ("Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization" Karl F. Blom, Brian Glass, Richard Sparks, Andrew P. Combs J. Comb. Chem. 2004, 6(6), 874-883, повний зміст якої включено в цей документ шляхом посилання) і нормально-фазову хроматографію на діоксиді кремнію.

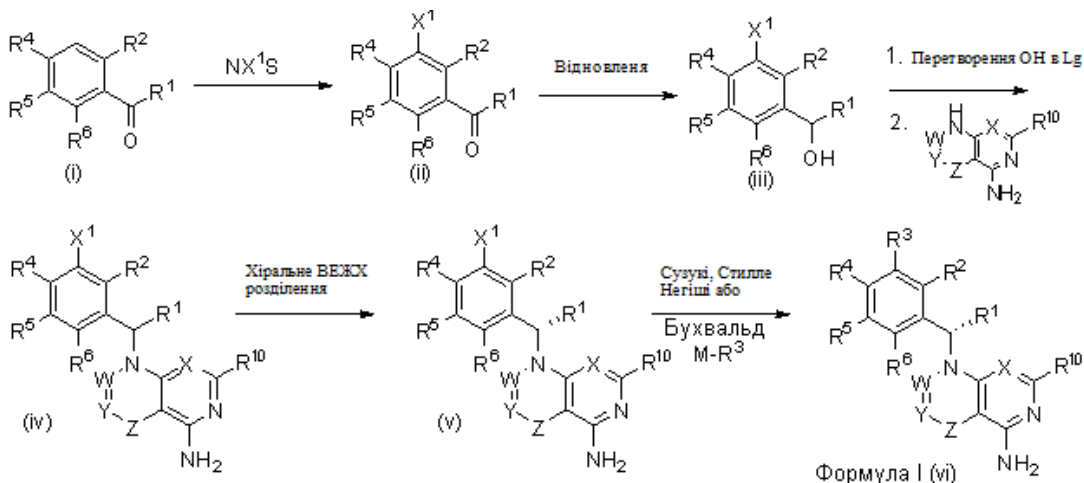
Наприклад, сполуки Формули I можуть бути утворені так, як показано на Схемі I. Сполука (i) може бути галогенована N-хлорсукцинамідом, N-бромсукцинамідом або N-йодсукцинамідом з  
35 утворенням сполуки (ii), де  $X^1 = \text{Cl}, \text{Br}$  або  $\text{I}$ . Галогрупа сполуки (ii) може бути зв'язана в  $\text{R}^3\text{-M}$ , де M являє собою боронову кислоту, бороновий ефір або відповідним чином заміщений метал (наприклад,  $\text{R}^3\text{-M}$  являє собою  $\text{R}^3\text{-B(OH)}_2$ ,  $\text{R}^3\text{-Sn(Bu)}_4$  або  $\text{Zn-R}^3$ ), в стандартних умовах Сузукі або стандартних умовах Стилле (наприклад, в присутності каталізатора паладію (0), такого як  
40 тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0), і луку (наприклад, бікарбонатного або карбонатного луку), або в стандартних умовах Негіши (наприклад, в присутності каталізатора паладію (0), такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0), з утворенням похідної Формули (iii). Альтернативно,  $\text{R}^3\text{-M}$  може бути циклічним аміном (де M являє собою H і приєднаний до азоту аміну), зі зв'язуванням із сполукою (ii), яке виконують нагріванням в лузі або в умовах Бухвальда (наприклад, в  
45 присутності каталізатора паладію (0), такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) і луку (наприклад, алкоксидного луку)), з утворенням кетону (iii). Відновлення кетону (iii) відповідним реагентом, таким як тетрагідроборат натрію, може давати спирт (iv), який може бути перетворений в похідну з відхідною групою (v) (наприклад, Lg являє собою хлорид, по реакції з ціанурхлоридом, або мезилат, - по реакції з метансульфоновим ангідридом). Врешті решт,  
50 сполука (v) може взаємодіяти з відповідним гетероциклом (vi) (наприклад, 3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміном або 4-амінопіrido[2,3-d]піримідин-5(8H)-оном) в лужних умовах (наприклад, NaH або  $\text{CsCO}_3$ , або  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) з утворенням сполуки Формули I (vii).

Схема I



Альтернативно, сполуки Формули I можуть бути також утворені так, як показано на Схемі II. Кетонна сполука (i) може бути галогенована N-хлорсукцинамідом, N-бромсукцинамідом або N-йодсукцинамідом з утворенням сполуки (ii), де  $X^1 = \text{Cl}, \text{Br}$  або  $\text{I}$ . Кетон (ii) може бути відновлений відповідним реагентом, таким як тетрагідроборат натрію, з утворенням спирту (iii), який може бути перетворений в похідну з відхідною групою (наприклад, Lg являє собою хлорид, по реакції з ціанурхлоридом, або мезилат, по реакції з метансульфоновим англідом), а потім взаємодіяти з гетероциклом з утворенням гетероциклічної похідної (iv). Енантіомери сполуки (iv) можуть бути розділені хіральною хроматографією з одержанням одного енантіомера гетероциклічної сполуки (v). Врешті решт, галогрупа сполуки (v) може бути зв'язана в  $R^3\text{-M}$ , де M являє собою боронову кислоту, бороновий ефір або відповідним чином заміщений метал (наприклад,  $R^3\text{-M}$  являє собою  $R^3\text{-B(OH)}_2$ ,  $R^3\text{-Sn(Bu)}_4$  або  $\text{Zn-R}^3$ ), в стандартних умовах Сузукі або стандартних умовах Стилле (наприклад, в присутності каталізатора паладію (0), такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0), і луку (наприклад, бікарбонатного або карбонатного луку), або в стандартних умовах Негіші (наприклад, в присутності каталізатора паладію (0), такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0), з утворенням похідної Формули I (vi).

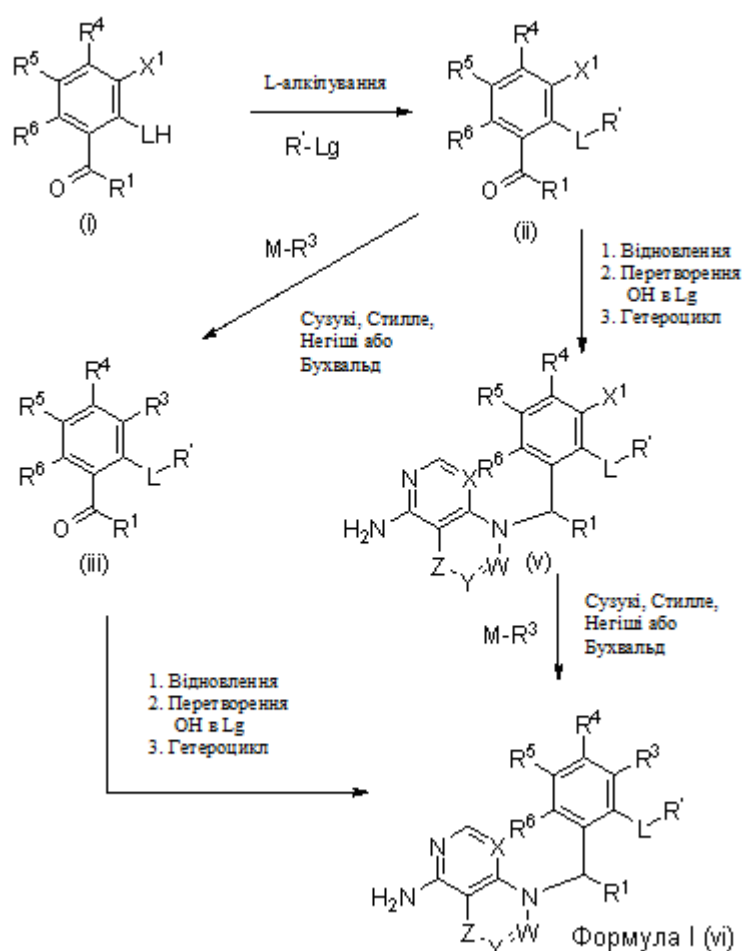
Схема II



Сполуки Формули I, де L являє собою O, N або S, можуть бути утворені так, як показано на Схемі III. Тіоли, феноли або аміни (i) можуть бути алкільовані з використанням умов Мітсунобу (наприклад,  $\text{ROH}$ , DEAD,  $\text{Ph}_3\text{P}$ ) або стандартних умов алкілювання ( $\text{R-Lg}$ , Lg = відхідна група) з утворенням тіоефірних, ефірних або алкіламінічних похідних (ii), відповідно. Галогрупа сполуки (ii) може бути зв'язана в  $R^3\text{-M}$ , де M являє собою боронову кислоту, бороновий ефір або відповідним чином заміщений метал (наприклад,  $R^3\text{-M}$  являє собою  $R^3\text{-B(OH)}_2$ ,  $R^3\text{-Sn(Bu)}_4$  або

$Zn-R^3$ ), в стандартних умовах Сузукі або стандартних умовах Стилле (наприклад, в присутності каталізатора паладію (0), такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0), і лугу (наприклад, бікарбонатного або карбонатного лугу), або в стандартних умовах Негіши (наприклад, в присутності каталізатора паладію (0), такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0), з утворенням похідної Формули (iii). Альтернативно,  $R^3-M$  може бути циклічним аміном (де М являє собою Н і приєднаний до азоту аміну), зі зв'язуванням зі сполуками (ii), яке виконують нагріванням в лузі або в умовах Бухвальда (наприклад, в присутності каталізатора паладію (0), такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) і лугу (наприклад, алкоксидного лугу)), з утворенням сполук Формули (iii). Кетон (iii) може бути перетворений з використанням таких же способів, як показані на Схемі I і II, з утворенням сполук Формули I (iv). Альтернативно, галокетон (ii) може бути перетворений з використанням таких же способів, як показані на Схемі I і II, з утворенням проміжної гало-сполуки (v). Реакції зв'язування Сузукі, Стилле, Негіши або Бухвальда  $R^3-M$  з проміжними гало-сполуками (v) такими ж способами, як описані на Схемах I і II, також можуть давати сполуки Формули I (vi).

Схема III

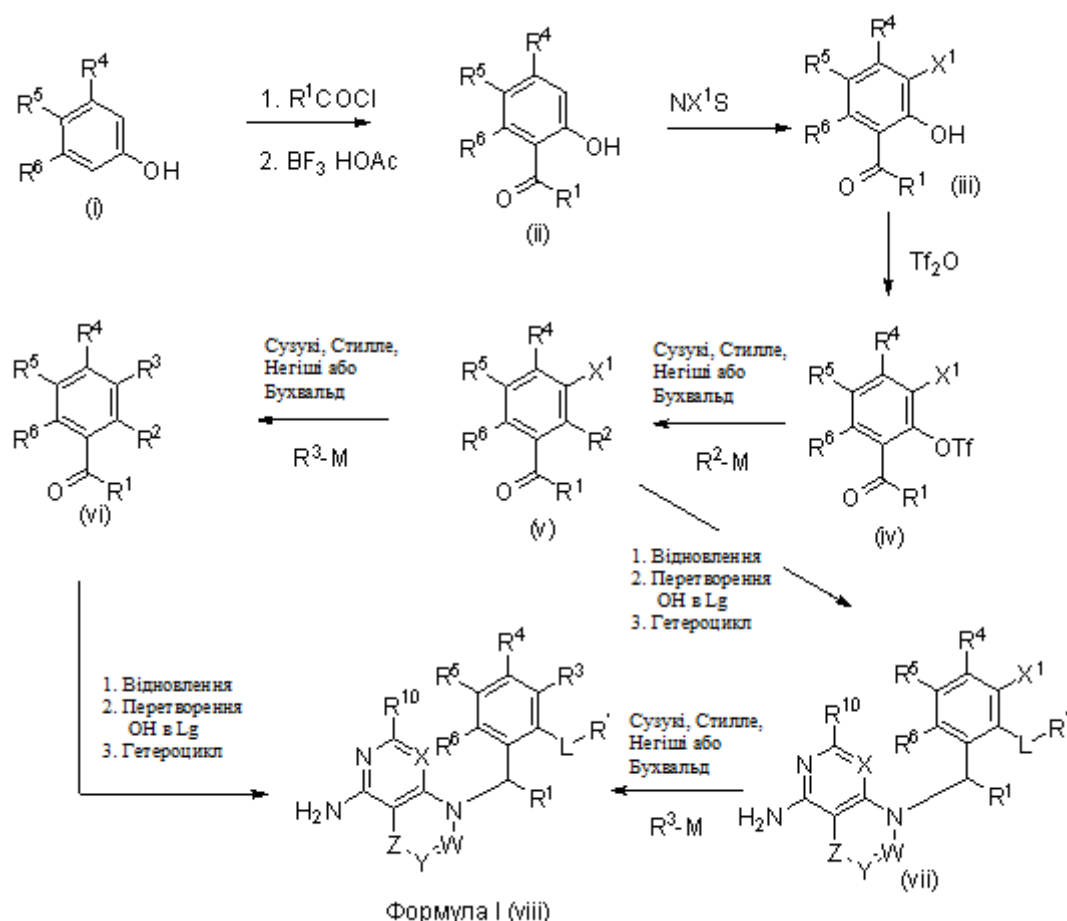


Сполуки Формули I можуть бути утворені так, як показано на Схемі IV. Сполука (i) може бути ацильована відповідним ацилюючим реагентом (наприклад,  $R^1-COCl$ ) з утворенням складного ефіру, який може бути перегрупований в кислотних умовах Льюїса, наприклад, комплекс  $BF_3/HOAc$ , з утворенням кетону (ii). Галогенування кетону (ii) за допомогою  $NX^1S$  (наприклад,  $NX^1S = N$ -хлорсукцинамід,  $N$ -бромсукцинамід або  $N$ -йодсукцинамід) може давати сполуку (iii), де  $X^1 = Cl, Br$  або  $I$ . Цей фенол може бути перетворений в трифлат (iv) в стандартних умовах (наприклад,  $Tf_2O$ ). Трифлатна група сполуки (iv) може бути зв'язана в  $R^3-M$ , де М являє собою боронову кислоту, бороновий ефір або відповідним чином заміщений метал (наприклад,  $R^3-M$  являє собою  $R^3-B(OH)_2$ ,  $R^3-Sn(Bu)_4$  або  $Zn-R^3$ ), в стандартних умовах Сузукі або стандартних умовах Стилле (наприклад, в присутності каталізатора паладію (0), такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0), і лугу (наприклад, бікарбонатного або карбонатного лугу),

або в стандартних умовах Негіши (наприклад, в присутності каталізатора паладію (0), такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0), з утворенням похідної Формули (v). Альтернативно, R<sup>2</sup>-М може бути циклічним аміном (де М являє собою Н і приєднаний до азоту аміну), зі зв'язуванням зі сполукою (iv), яке виконують нагріванням в лузі або в умовах Бухвальда (наприклад, в присутності каталізатора паладію (0), такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0), і лугу (наприклад, алкоксидного лугу)), з утворенням кетону (v). Галогрупа сполуки (v) може бути зв'язана в R<sup>3</sup>-М, де М являє собою боронову кислоту, бороновий ефір або відповідним чином заміщений метал (наприклад, R<sup>3</sup>-М являє собою R<sup>3</sup>-B(OH)<sub>2</sub>, R<sup>3</sup>-Sn(Bu)<sub>4</sub> або Zn-R<sup>3</sup>), в стандартних умовах Сузукі або стандартних умовах Стилле (наприклад, в присутності каталізатора паладію (0), такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0), і лугу (наприклад, бікарбонатного або карбонатного лугу)), з утворенням похідної Формули (vi). Альтернативно, R<sup>3</sup>-М може бути циклічним аміном (де М являє собою Н і приєднаний до азоту аміну), зі зв'язуванням із сполукою (iv), яке виконують нагріванням в лузі або в умовах Бухвальда (наприклад, в присутності каталізатора паладію (0), такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) і лугу (наприклад, алкоксидної основи)), з утворенням кетону (vi). Кетон (vi) може бути перетворений з використанням таких же способів, як показані на Схемі I і II, з утворенням сполук Формули I (viii).

Альтернативно, гало-кетон (v) може бути перетворений з використанням таких же способів, як показані на Схемі I і II, з утворенням проміжної гало-сполуки (vii). Реакції зв'язування Сузукі, Стилле, Негіши або Бухвальда M-R<sup>3</sup> зі сполуками (vii) такими ж способами, як описані на Схемах I і II, також можуть давати сполуки Формули I (viii).

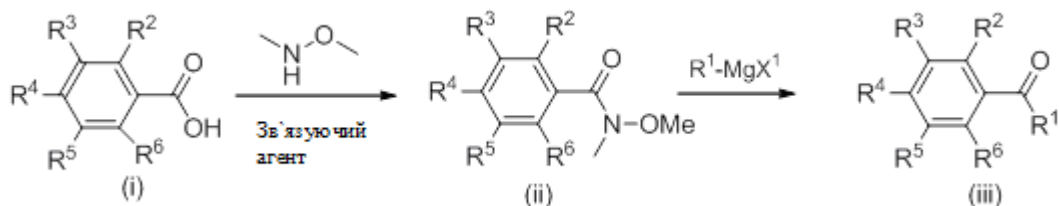
Схема IV



Кетони, які можуть бути використані в способах на Схемі I, II і III, можуть бути утворені так, як показано нижче на Схемі V. Карбонова кислота (i) може бути активована зв'язуючим агентом (наприклад, HBTU, HATU або EDC), а потім взаємодіяти з N,O-диметилгідроксиламіном з утворенням N-метокси-N-метилкарбоксамідної похідної (ii). Амід (ii) потім може взаємодіяти з реагентом Грин'єра Формули R<sup>1</sup>-MgX<sup>1</sup> (X<sup>1</sup> = галоген) з утворенням кетону (iii). Кетон (iii) може бути перетворений з використанням таких же способів, як показані на Схемі I, II і III, з

утворенням сполук Формули I.

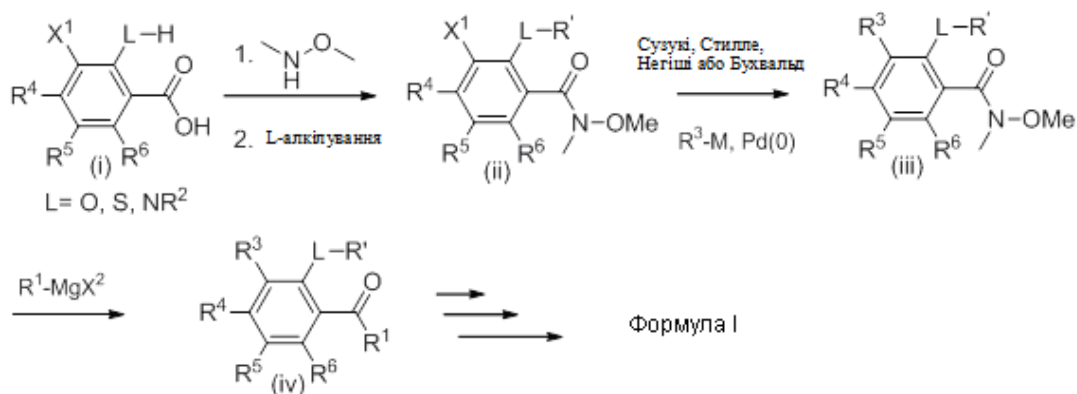
Схема V



5

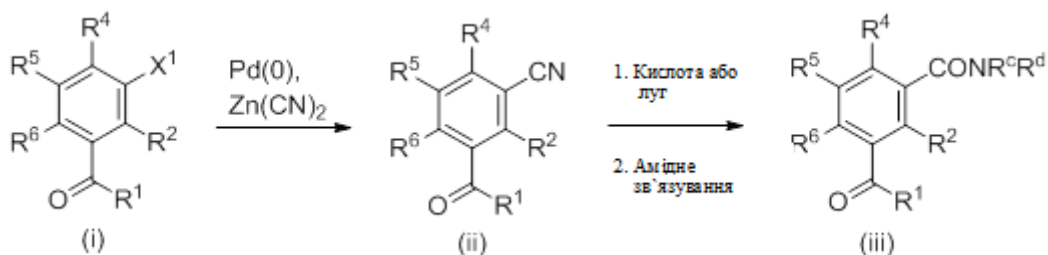
Кетони, які можуть бути використані в способах на Схемі I, II і III, також можуть бути утворені так, як показано нижче на Схемі VI. Карбонова кислота (i) може бути активована зв'язуючим агентом (наприклад, HBTU або HATU), а потім взаємодіяти з N,O-диметилгідроксиламіном з утворенням N-метокси-N-метилкарбоксаміду. Тіоли, феноли або аміни можуть бути алкільовані з використанням умов Мітсунобу (наприклад, ROH, DEAD, Ph<sub>3</sub>P) або стандартних умов алкілювання (R'-Lg, Lg = відхідна група) з утворенням тіоефірних, ефірних або алкіламіньних похідних (ii), відповідно. Галогрупа сполуки (ii) (X¹ являє собою галоген) може бути зв'язана в R³-M, де M являє собою боронову кислоту, бороновий ефір або відповідним чином заміщений метал (наприклад, R³-M являє собою R³-B(OH)<sub>2</sub>, R³-Sn(Bu)<sub>4</sub> або Zn-R³), в стандартних умовах Сузукі або стандартних умовах Стилле (наприклад, в присутності каталізатора паладію (0), такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0), і луку (наприклад, бікарбонатного або карбонатного луку), або в стандартних умовах Негіші (наприклад, в присутності каталізатора паладію (0), такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0), з утворенням похідної Формули (iii). Альтернативно, R³-M може бути циклічним аміном (де M являє собою H і приєднаний до азоту аміну), зі зв'язуванням зі сполукою (ii), яке виконують нагріванням в лузі або в умовах Бухвальда (наприклад, в присутності каталізатора паладію (0), такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) і луку (наприклад, алкоксидної основи)), з утворенням амідів (iii). Реакція сполуки (iii) з реагентом Грин'єра Формули R¹-MgX² (X² = галоген) може давати кетон (iv). Кетон (iv) може бути перетворений з використанням таких же способів, як показані на Схемі I, II і III, з утворенням сполук Формули I.

Схема VI



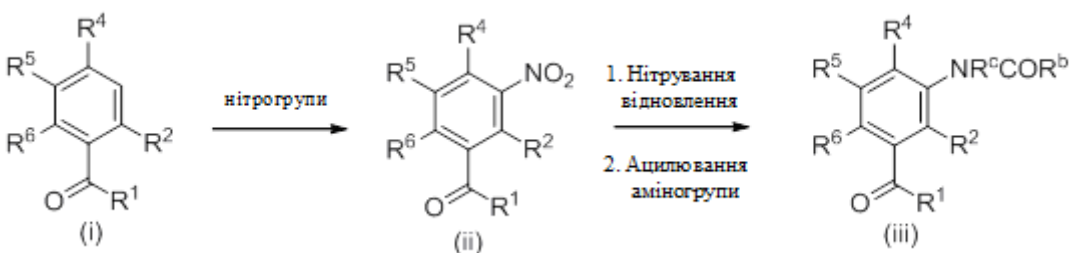
Сполуки, які можуть бути використані в способах на Схемах I-III, також можуть бути утворені так, як показано на Схемі VII. Гало-кетон (i) (X¹ являє собою галоген) може бути перетворений в ціано-кетон (ii), з використанням стандартних умов ціанування (наприклад, Pd(0) і Zn(CN)<sub>2</sub>). Гідроліз ціаногрупи сполуки (ii) в кислотних або лужних умовах може давати карбонову кислоту, яка може бути зв'язана з амінами з використанням зв'язуючого агента (наприклад, HATU, HBTU, EDC) і відповідних амінів (HNR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>), з утворенням амідів (iii). В деяких варіантах реалізації, R<sup>c</sup> і R<sup>d</sup>, разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, можуть необов'язково циклізуватися з утворенням 4-7-членної гетероциклоалкільної групи (забезпечуючи, таким чином, сполуки, в яких R³ являє собою C(O)R<sup>b</sup>, де R<sup>b</sup> являє собою 4-7-членний гетероциклоалкіл). Кетон амід (iii) може бути перетворений з використанням таких же способів, як показані на Схемі I, II і III, з утворенням сполук Формули I.

Схема VII



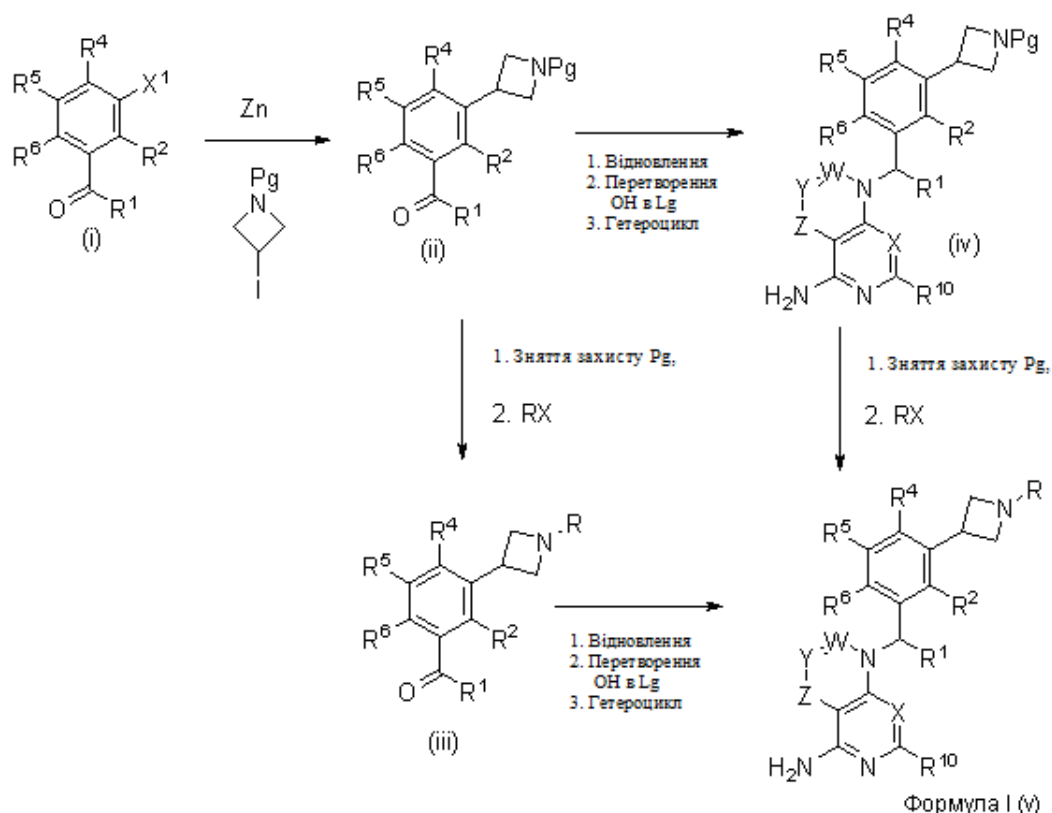
- 5       Додаткові сполуки, які можуть бути використані в способах на Схемах I-III, можуть бути утворені так, як показано на Схемі VIII. Кетон (i) може бути перетворений в нітро-кетон (ii) з використанням стандартних умов нітрування (наприклад, HNO<sub>3</sub>). Відновлення нітрогрупи сполуки (ii) в стандартних умовах (наприклад, Fe, Zn, H<sub>2</sub> над Pd/C) може давати аміносполука, яка може бути ацильована відповідними ацилюючими агентами (наприклад, RC=OCl, ROC=OCl, SO<sub>2</sub>Cl, RRNC=O) з утворенням кетону (iii). Кетон (iii) може бути перетворений з використанням таких же способів, як показані на Схемі I, II і III, з утворенням сполук Формули I. В деяких варіантах реалізації, R<sup>c</sup> і R<sup>d</sup>, разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, можуть необов'язково циклізуватися з утворенням 4-7-членної гетероциклоалкільної групи (забезпечуючи, таким чином, сполуки, в яких R<sup>3</sup> являє собою C(O)R<sup>b</sup>, де R<sup>b</sup> являє собою 4-7-членний гетероциклоалкіл).

Схема VIII



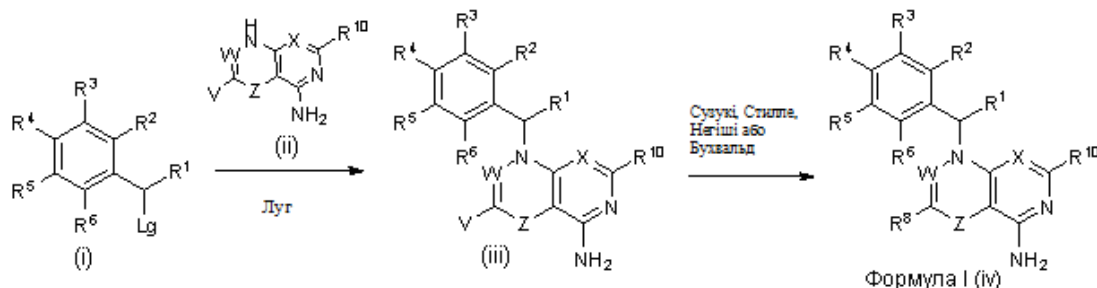
- 20       Кетони, які можуть бути використані в способах на Схемі I, II і III, також можуть бути утворені так, як показано нижче на Схемі IX. Гало-група (наприклад, X<sup>1</sup> = I) сполуки (i) може бути зв'язана з цинковим реагентом R<sup>3</sup>-Zn (наприклад, таким як трет-бутил-3-йодазетидин-1-карбоксилат з Zn пилом) в стандартних умовах Ногеля/Негіші (наприклад, в присутності каталізатора паладію (0), такого як три-(2-фурил)фосфін і трис(добензиліденацетон)дипаладій (0), і 1,2-диброметану і триметилхлорсилану) з утворенням похідної Формули (ii). З азетидину (ii) може бути знятий захист (наприклад, Pg = Boc, з використанням ТФК), а потім він може взаємодіяти в умовах алкілювання, ацилювання або відновлювального амінування (наприклад, такого RX як R-Br, RCOCl, R-SO<sub>2</sub>Cl, RN=C=O або RCHO) з утворенням кетонів похідних (iii), які можуть бути перетворені в сполуки Формули I (v) такими ж способами, як показані на Схемах I, II і III).  
 25       Альтернативно, кетон (ii) може бути відновлений відповідними реагентами (NaBH<sub>4</sub> або хіральним CBS каталізатором Корі з одержанням в основному одного ізомера спирту), одержаний спирт може бути перетворений у відхідну групу (наприклад, Lg являє собою хлорид, по реакції з ціанурхлоридом, або мезилат, - по реакції з метансульфоновим ангідридом), а потім вказаний хлорид або мезилат взаємодіє з відповідним гетероциклом (наприклад, такими ж способами, як показані на Схемах I, II і III) з утворенням похідних Формули (iv). Захисна група аміну може бути знята в стандартних умовах, а потім він може взаємодіяти в умовах алкілювання, ацилювання або відновлювального амінування (наприклад, такого RX як R-Br, RCOCl, R-SO<sub>2</sub>Cl, RN=C=O або RCHO і відновлювальний агент) з утворенням сполук Формули I (v).  
 30         
 35         
 40

Схема IX



- 5        Сполуки Формули I також можуть бути утворені так, як показано на Схемі X. Сполука (i) може взаємодіяти з гало-заміщеним гетероциклом (ii) (наприклад, 3-йод-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміном або 4-аміно-6-йодпіридо[2,3-d]піримідин-5(8H)-оном) в лужних умовах (наприклад, NaH або  $CsCO_3$ , або  $K_2CO_3$ ) з утворенням сполуки (iii), де V = Cl, Br або I. Галогрупа сполуки (iii) може бути зв'язана в  $R^3$ -М, де М являє собою боронову кислоту, бороновий ефір або відповідним чином заміщений метал (наприклад,  $R^8$ -М являє собою  $R^8$ -B(OH)<sub>2</sub>,  $R^8$ -Sn(Bu)<sub>4</sub> або Zn- $R^8$ ), в стандартних умовах Сузукі або стандартних умовах Стилле (наприклад, в присутності каталізатора паладію (0), такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0), і луку (наприклад, бікарбонатного або карбонатного луку), або в стандартних умовах Негіші (наприклад, в присутності каталізатора паладію (0), такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0), з утворенням похідної Формули (iii)). Альтернативно,  $R^8$ -М може бути циклічним аміном (де М являє собою H і приєднаний до азоту аміну), зі зв'язуванням зі сполукою (iii), яке виконують нагріванням в лузі або в умовах Бухвальда (наприклад, в присутності каталізатора паладію (0), такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) і луку (наприклад, алкоксидного луку)), з утворенням сполук Формули I (iv).

Схема X

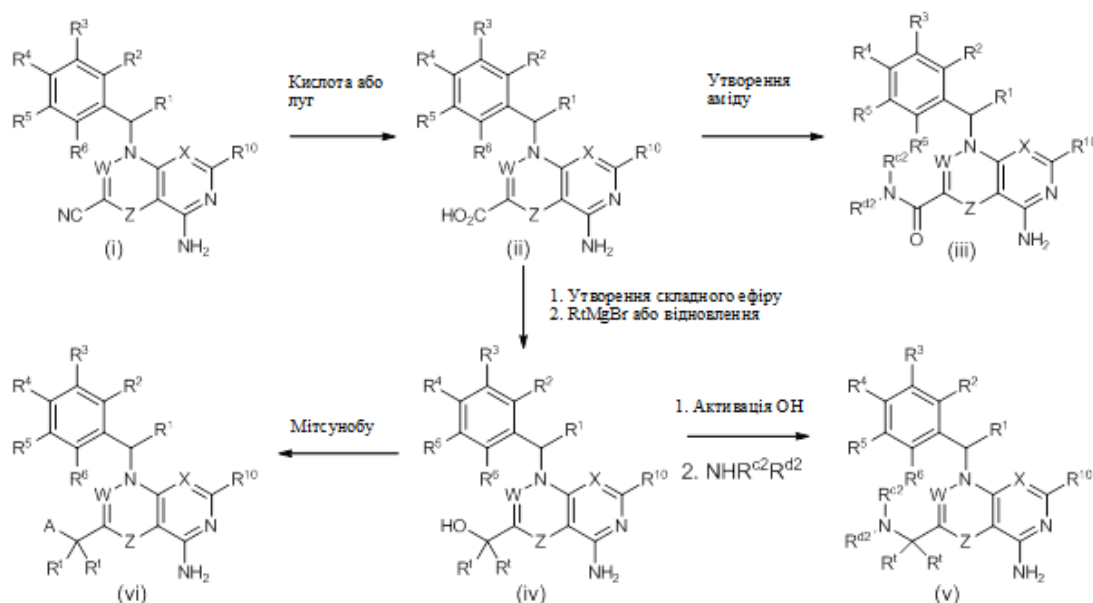


Сполуки Формули I також можуть бути утворені так, як показано на Схемі XI. Ціанопохідну (i)



може бути гідролізовано до кислоти (наприклад, в присутності кислоти або лугу) з утворенням відповідної кислоти (ii). Карбонова кислота (ii) може бути зв'язана з аміном (наприклад,  $\text{HNR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$  являє собою диметиламін) (iii), з використанням відповідних зв'язуючих агентів (наприклад, HATU, HBTU, EDC) в присутності лугу, такого як TEA або DIEA, з утворенням аміду (iii). Карбонова кислота (ii) також може бути відновлена до спирту (iv), де  $\text{R}^{\text{t}} = \text{H}$ , відповідним відновлювальним агентом (наприклад, LAH або  $\text{NaBH}_4$ ), або перетворена в складний ефір і взаємодіє з реагентом Грин'єра (наприклад,  $\text{R}^{\text{t}}\text{MgBr}$ ) або алкіллітієм (наприклад,  $\text{R}^{\text{t}}\text{Li}$ ), з утворенням вторинних або третинних спиртів (iv). Спирт (iv) може бути активований шляхом перетворення у відхідну групу, таку як галогенід, по реакції з відповідними реагентами, такими як ціанурхлорид, а потім може взаємодіяти з відповідним аміном (наприклад,  $\text{HNR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}}$ ) з утворенням сполук Формули I (v). Альтернативно, спирт (iv) може взаємодіяти в умовах Мітсунобу (наприклад, в присутності DEAD, трифенілфосфіну і сполуки A (наприклад, фенолу або гетероарилу з NH, наприклад, імідазолу) з утворенням сполук Формули I (vi). Спеціалістам в даній області легко зрозумілі інші модифікації, виходячи зі сполук, які зображені на Схемі XI (наприклад, естерифікація спиртів і т.д.).

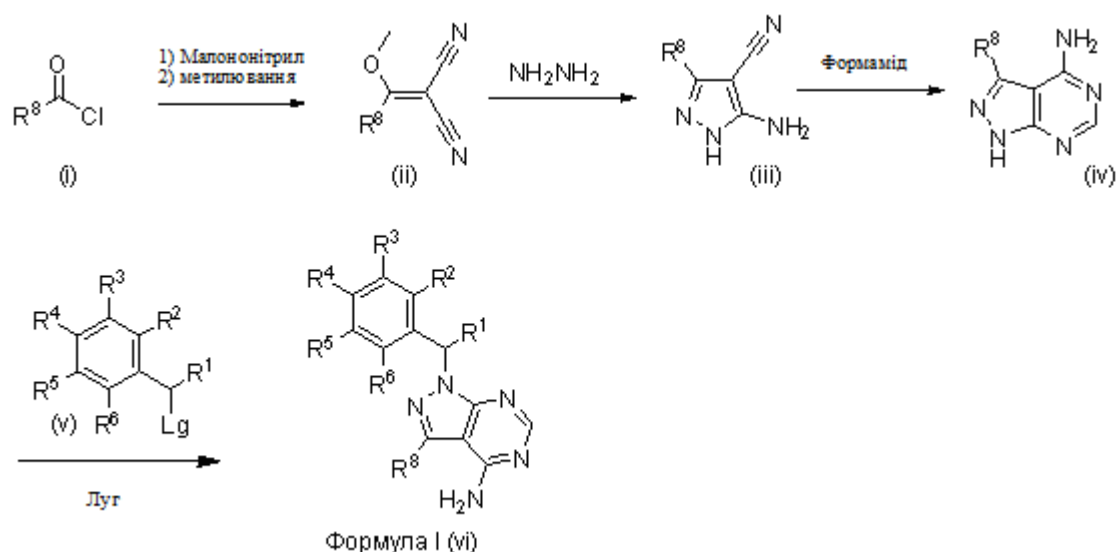
Схема XI



Сполука Формули I може бути синтезована зі сполуки хлорангідриду кислоти (i), представленій на Схемі XII. Конденсація хлорангідриду кислоти (i) з малононітрилом в присутності лугу, такого як гідрид натрію, може давати диціаноенольну проміжну сполуку, яка може бути О-метильована відповідним реагентом, таким як диметилсульфат, в присутності відповідного лугу, такого як бікарбонат натрію, з утворенням енольного ефіру (ii). Реакція енольного ефіру (ii) з дигідрохлоридом гідразину в присутності відповідного лугу, такого як триетиламін, може давати піразолову сполуку (iii). Піразолова сполука (iii) потім може взаємодіяти з формамідом з утворенням піразолопіримідину (iv). Врешті решт, сполука (iv) може взаємодіяти з відповідними сполуками, які мають відхідну групу (v), в лужних умовах, з утворенням сполук Формули I (vi).

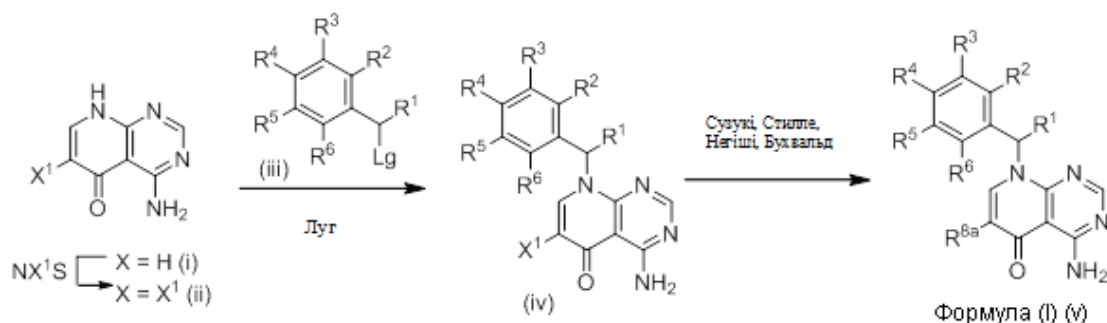


Схема XII



- 5        Сполуки Формули I можуть бути синтезовані з 4-амінопіrido[2,3-d]піримідин-5(8H)-ону (i), який є в продажу. Галогенування сполуки (i) відповідними реагентами, такими як N-галосукцинамід (NX<sup>1</sup>S, де X<sup>1</sup> = Cl, Br або I), може давати відповідну галосполуку (ii). Реакція галопохідної (ii) з сполуками (iii), які мають відхідну групу, в присутності відповідного луку (наприклад, діізопропілетиламіну) може давати сполуку (iv). Галосполука (iv) може бути зв'язана в R<sup>8a</sup>-M, де M являє собою боронову кислоту, бороновий ефір або відповідним чином заміщений метал (наприклад, R<sup>8a</sup>-M являє собою R<sup>8a</sup>-B(OH)<sub>2</sub>, R<sup>8a</sup>-Sn(Bu)<sub>4</sub> або Zn-R<sup>8a</sup>), в стандартних умовах Сузукі або стандартних умовах Стилле (наприклад, в присутності каталізатора паладію (0), такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0), і луку (наприклад, бікарбонатного або карбонатного луку), або в стандартних умовах Негіші (наприклад, в присутності каталізатора паладію (0), такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0), з утворенням похідної Формули (iii). Альтернативно, R<sup>8a</sup>-M може бути циклічним аміном (де M являє собою H і приєднаний до азоту аміну), зі зв'язуванням зі сполукою (iii), яке виконують нагріванням в лузі або в умовах Бухвальда (наприклад, в присутності каталізатора паладію (0), такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) і луку (наприклад, алкоксидного луку)), з утворенням сполук Формули I (v).

Схема XIII

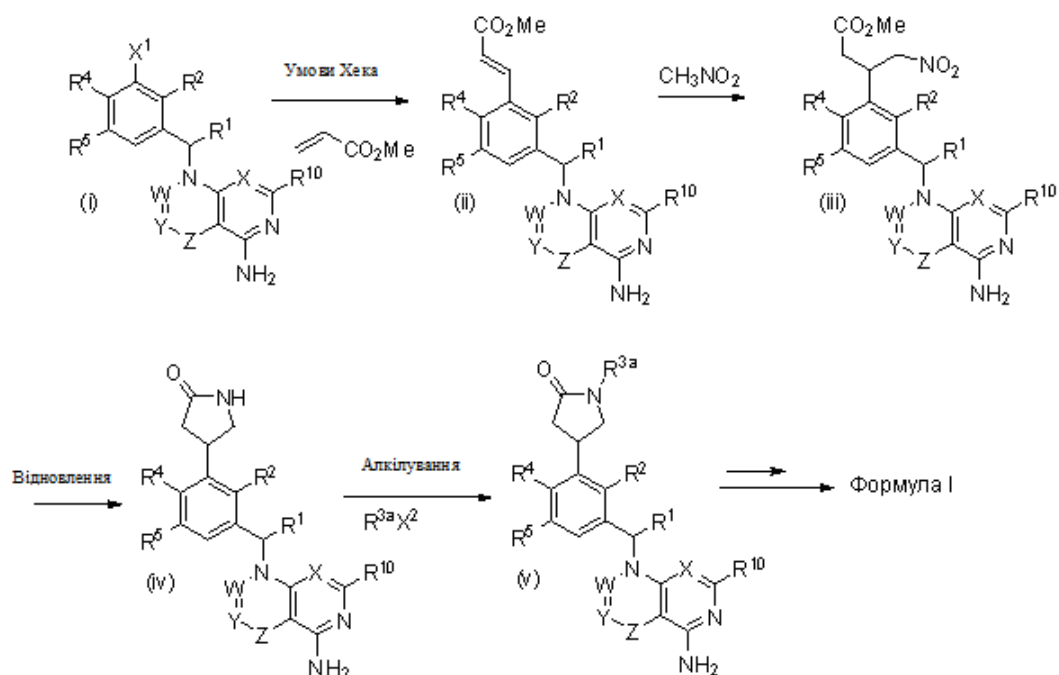


- 25        Сполуки Формули I також можуть бути утворені так, як показано на Схемі XIV. Галогрупа X<sup>1</sup> сполуки (i) може бути зв'язана з алкеном (наприклад, акрилатом або акриламідом) в стандартних умовах Хека (наприклад, в присутності каталізатора паладію (II), такого як ацетат паладію) з утворенням алкена Формули (ii). Реакція алкена (ii) з нітрометаном в присутності DBU може давати нітропохідну (iii), яка може бути відновлена в стандартних умовах (наприклад, NiCl<sub>2</sub> / NaBH<sub>4</sub>) з утворенням вільного аміну, який циклізується з утворенням лактаму (iv). Лактам може бути алкільований в стандартних умовах (наприклад, R<sup>3a</sup>-X<sup>2</sup>, де X<sup>2</sup> = галоген, в присутності луку, такого як TEA або NaH), з утворенням N-алкіл-лактаму (v). Сполуки Формули (v) і

піролідини, одержані відновленням лактаму (v) відповідними відновлювальними агентами, такими як  $\text{LiAlH}_4$ , можуть бути перетворені в сполуки Формули I з використанням умов, описаних на Схемах I, II і III.

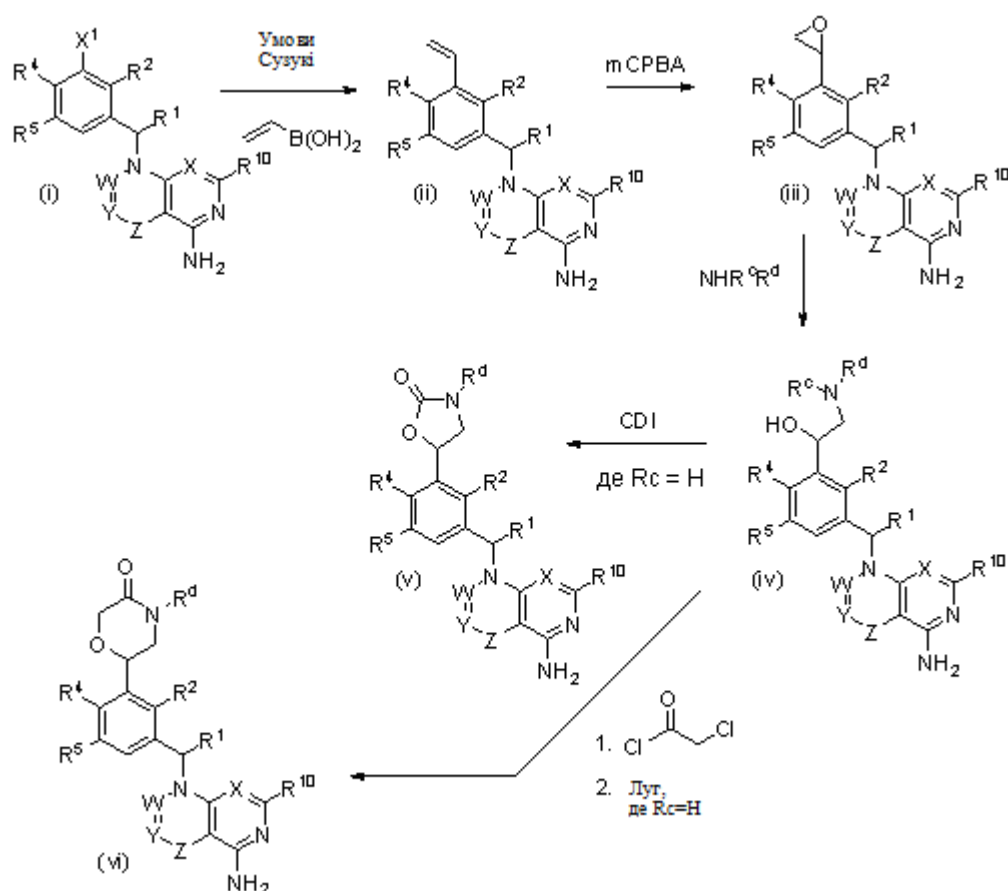
Схема XIV

5



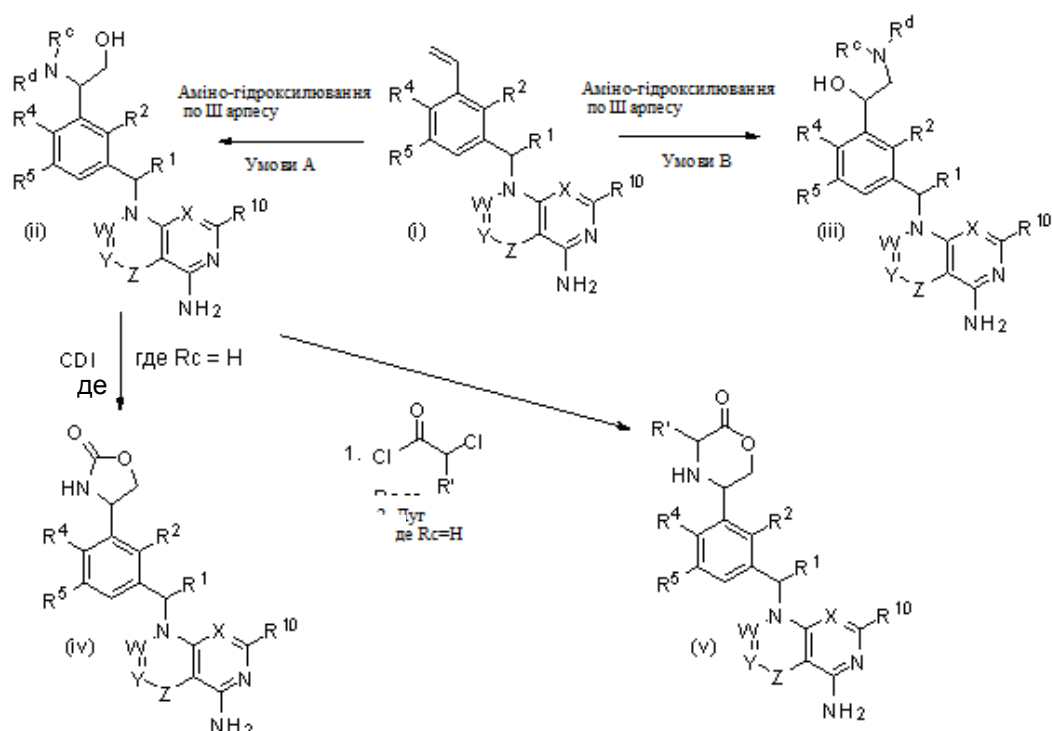
Сполуки Формули I також можуть бути утворені так, як показано на Схемі XV. Галогрупа  $X^1$  сполуки (i) може бути зв'язана в  $R^3-M$ , де M являє собою відповідним чином заміщений метал (наприклад,  $R^3-M$  являє собою  $R^3B(OH)_2$ ; відповідні не обмежуючі вихідні матеріали для одержання  $R^3-M$  показані на Схемі XII), в стандартних умовах Сузукі (наприклад, в присутності каталізатора паладію (0), такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0)) з утворенням алкена Формули (ii). Епоксидування алкена (ii) за допомогою mCPBA може давати епоксид (iii), який може взаємодіяти з вторинним або первинним аміном (амін =  $NHR^cR^d$ ;  $R^c = H$  для первинного аміну) з утворенням аміносполук Формули (iv). Вторинні або третинні аміні похідні (iv) можуть потім взаємодіяти з карбонілдіамідазолом або фосгеном з утворенням оксазолідинону (v), або ацетил-галогенідом (наприклад, хлор-ацетилхлоридом в присутності луку, такого як TEA), з утворенням N-ацильної похідної, яка може бути перетворена в похідну морфолінону (vi) при обробці лугом (наприклад,  $\text{NaN}$ ). Зі сполук Формули (iv, v і vi) може бути знятий захист за допомогою стандартних умов (наприклад, сполуки, захищені групами THP, можуть бути оброблені кислотою, такою як ТФК або  $\text{HCl}$ ), з утворенням сполук Формули I.

Схема XV



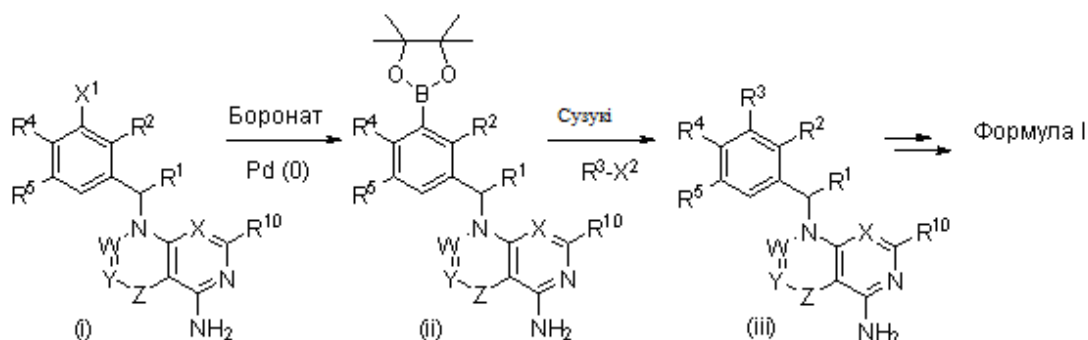
- 5 Сполуки Формули I також можуть бути утворені так, як показано на Схемі XVI. Аміно-гідроксилювання по Шарплессу алкену Формули (i) в відповідних умовах (А або В, як описано в JACS, 2001, 123(9), 1862-1871 і J. Org. Chem, 2011, 76, 358-372) може давати будь-який аміно-гідрокси ізомер (ii) або (iii). Сполуки (ii) і (iii) можуть взаємодіяти з карбонілдіамідазолом або фосгеном з утворенням оксазолідинону (iv), або ацетил-галогенідом (наприклад, хлор-ацетилхлоридом в присутності луку, такого як TEA), з утворенням N-ацильної похідної, яка може бути перетворена в похідну морфолінону (v) при обробці лугом (наприклад, NaH). Альтернативний аміно-гідрокси ізомер (iii) може бути перетворений в оксазолідинонові і морфолінонові похідні, як показано на Схемі XV.
- 10

Схема XVI



- 5        Сполуки Формули I можуть бути синтезовані так, як показано на Схемі XVII. Галогрупа (наприклад,  $X^1 = Cl, Br, I$ ) сполуки (i) може бути перетворена в боронатний ефір (ii) в стандартних умовах (наприклад, впорскування боронатного ефіру в присутності каталізатора паладію (0), такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0)). Боронат (ii) може взаємодіяти з арилгалогенідом або гетероарилгалогенідом (наприклад,  $R^3-X^2$ ) в умовах Сузукі (наприклад, в присутності каталізатора паладію (0), такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) і луку, такого як  $Na_2CO_3$ ) з утворенням Формули (iii). Формула (iii) може бути перетворена в Формулу I з використанням умов реакції, які описані на Схемах I, II або III.

Схема XVII



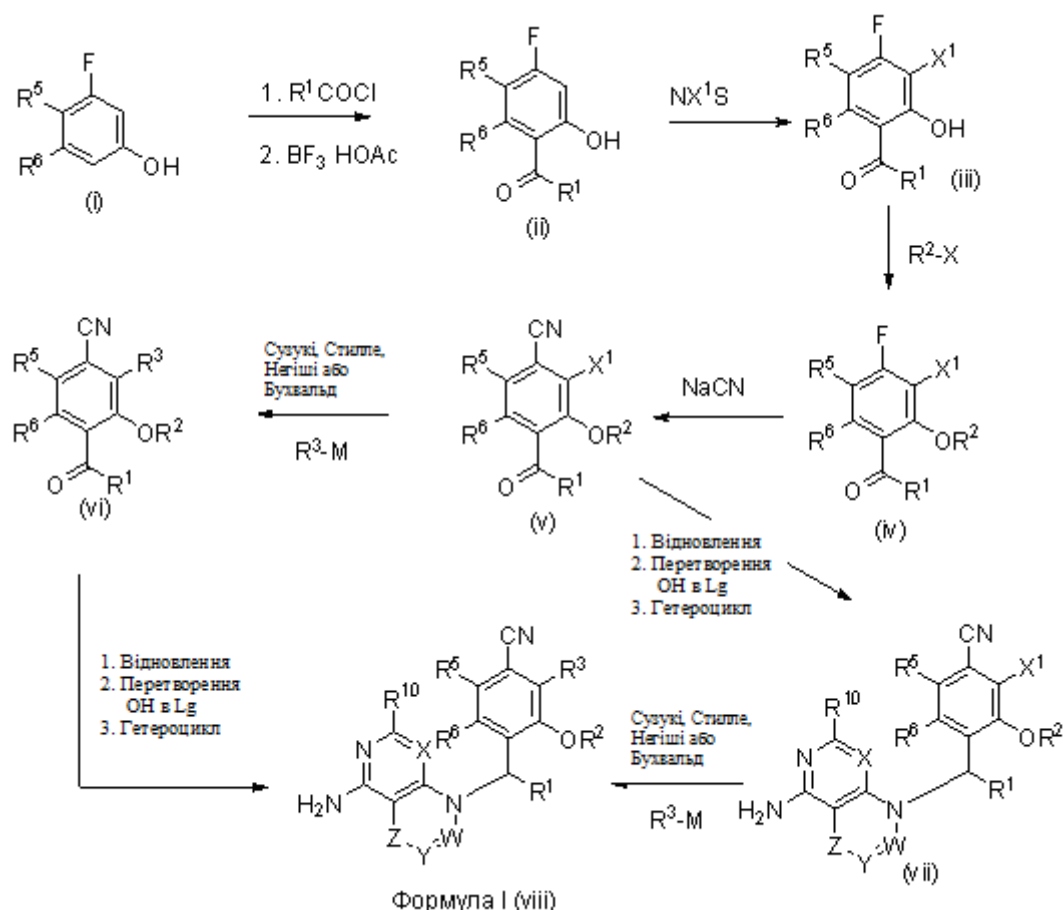
15

- 15        Сполуки Формули I, де  $R^4 = F$  або  $CN$ , можуть бути утворені так, як показано на Схемі XVIII. Сполука (i) може бути ацильована відповідним ацилюючим реагентом (наприклад,  $R^1-COCl$ ) з утворенням складного ефіру, який може бути перегрупований в кислотних умовах Льюїса (наприклад, комплекс  $BF_3/HOAc$ ), з утворенням кетону (ii). Кетон (ii) може бути галогенований N-хлорсукцинамідом, N-бромсукцинамідом або N-йодсукцинамідом з утворенням фенолу (iii), де  $X^1 = Cl, Br$  або  $I$ . Сполука (iii) може бути алкільна (наприклад,  $R^2-X$  і лугом, таким як  $NaNH$  або  $Na_2CO_3$ ; або в умовах Мітсунобу) з утворенням ефіру (iv). Фтор-група сполуки (iv) може бути заміщена (наприклад, за допомогою  $NaCN$  або  $KCN$ ) з утворенням ціанопохідної (v). Галогрупа сполуки (v) може бути зв'язана в  $R^3-M$ , де  $M$  являє собою боронову кислоту, бороновий ефір або

25

відповідним чином заміщений метал (наприклад,  $R^3$ -M являє собою  $R^3$ -B(OH)<sub>2</sub>,  $R^3$ -Sn(Bu)<sub>4</sub> або Zn- $R^3$ ), в стандартних умовах Сузукі або стандартних умовах Стилле (наприклад, в присутності каталізатора паладію (0), такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0), і лугу (наприклад, бікарбонатного або карбонатного лугу), або в стандартних умовах Негіши (наприклад, в присутності каталізатора паладію (0), такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0)), з утворенням похідної Формули (vi). Альтернативно,  $R^3$ -M може бути циклічним аміном (де M являє собою H і приєднаний до азоту аміну) і зв'язаний зі сполуками (v) нагріванням в лузі або в умовах Бухвальда (наприклад, в присутності каталізатора паладію (0), такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) і лугу (наприклад, алкоксидного лугу)), з утворенням кетону (vi). Відновлення кетону (vi) відповідним реагентом, таким як тетрагідроборат натрію або CBS реагент Корі, може давати спирт, який може бути перетворений в похідну, яка має відхідну групу (наприклад, Lg являє собою хлорид, по реакції з ціанурхлоридом, або мезилат, - по реакції з метансульфоновим ангідридом), а потім взаємодіяти з відповідним гетероциклом (наприклад, 3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміном або 4-амінопіrido[2,3-d]піримідин-5(8H)-оном) в лужних умовах (наприклад, NaN або CsCO<sub>3</sub>, або K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) з утворенням сполуки Формули I (viii). Альтернативно, останні дві стадії можуть бути переставлені, так що кетон (v) може бути спочатку відновлений з утворенням спирту, який перетворюють у відхідну групу і заміняють гетероциклом, а потім виконують зв'язування Сузукі, Стилле, Негіши або Бухвальда, з одержанням сполук Формули I (viii). Фторпохідні (iv) також можуть бути перетворені в сполуки Формули I шляхом виключення стадії ціанування на Схемі XVIII.

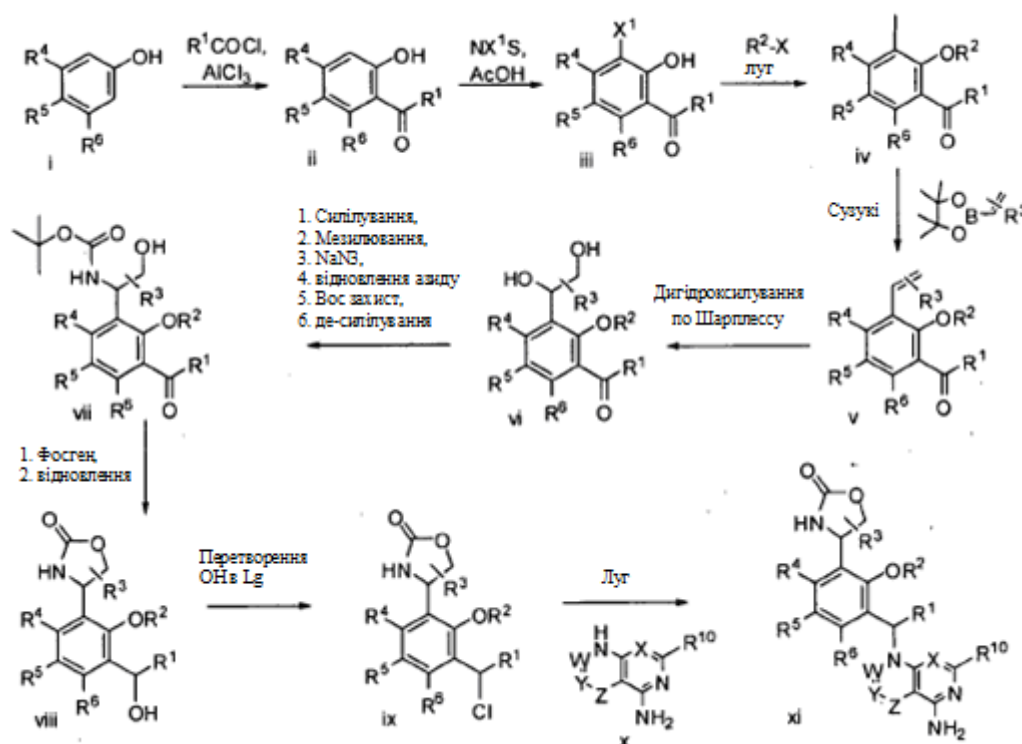
Схема XVIII



Сполуки Формули I також можуть бути утворені так, як показано на Схемі XIX. Сполука (i) може бути ацильована відповідним ацилюючим реагентом (наприклад,  $R^1$ -COCl) з утворенням складного ефіру, який може бути перегрупований в кислотних умовах Льюїса (наприклад, AlCl<sub>3</sub> або комплекс BF<sub>3</sub>/HOAc), з утворенням кетону (ii). Галогенування кетону (ii) за допомогою NX<sup>1</sup>S (наприклад, NX<sup>1</sup>S = N-хлорсукцинамід, N-бромсукцинамід або N-йодсукцинамід) може давати сполука (iii), де X<sup>1</sup> = Cl, Br або I. Цей фенол може бути перетворений в ефір (iv) в стандартних умовах (наприклад, неорганічний луг, такий як K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, і алкілгалогенід, такий як Et-I). Галогрупа

сполуки (iv) може бути зв'язана в  $R^3$ -М, де М являє собою боронову кислоту, бороновий ефір або відповідним чином заміщений метал (наприклад,  $R^3$ -М являє собою  $R^3$ -B(OH)<sub>2</sub>,  $R^3$ -Sn(Bu)<sub>4</sub> або Zn- $R^3$ , і  $R^3$  являє собою заміщений або незаміщений олефін, такий як вініл) в стандартних умовах Сузукі або стандартних умовах Стилле (наприклад, в присутності каталізатора паладію (0), такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0), і лугу (наприклад, бікарбонатного або карбонатного лугу), з утворенням похідної Формули (v). Потім алкен може бути дигідроксильований з використанням умов Шарплесса з утворенням діолу (vi). Збільшення вмісту одного енантіомера цього вторинного спирту може бути досягнуто за допомогою стандартних способів асиметричного дигідроксильовання по Шарплессу. Вторинний спирт може бути перетворений в N-Вос захищений амін шляхом 6-стадійного процесу (наприклад, силіловий захист (наприклад, TBS-Cl і DІЕА) первинного спирту, мезилування вторинного спирту, заміщення мезилату за допомогою NaN<sub>3</sub>, відновлення азиду за допомогою Ph<sub>3</sub>P, Вос захист одержаного первинного аміну, а потім зняття силілової захисної групи з первинного спирту за допомогою TBAF) з утворенням аміно-спирту (vii). Аміно-спирт (vii) може бути перетворений в оксазолідинон обробкою фосгеном з подальшим відновленням кетону відповідним реагентом, таким як тетрагідроборат натрію або боргідрид натрію, з утворенням спирту (viii), який може бути перетворений в похідну з відхідною групою (ix) (наприклад, Lg являє собою хлорид, по реакції з ціанурхлоридом, або мезилат, - по реакції з метансульфоновим ангідридом). Врешті решт, сполука (ix) може взаємодіяти з відповідним гетероциклом (x) (наприклад, 3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-аміном або 4-амінопіридо[2,3-*d*]піримідин-5(8Н)-оном) в лужних умовах (наприклад, NaN або Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, або K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) з утворенням сполуки Формули I (xi).

Схема XIX



## Способи

Сполуки цього винаходу можуть модулювати активність однієї або більше різних кіназ, включаючи, наприклад, фосфоінзитид-3-кінази (PI3K). Термін "модулювати" належить до здатності збільшувати або зменшувати активність одного або більше членів сімейства PI3K. Відповідно, сполуки цього винаходу можуть бути використані в способах модулювання PI3K за рахунок взаємодії PI3K з однією або більше сполуками або композиціями, що описані в цьому документі. В деяких варіантах реалізації, сполуки цього винаходу можуть діяти як інгібітори однієї або більше PI3K. В других варіантах реалізації, сполуки цього винаходу можуть бути використані для модулювання активності PI3K у індивідуума, що потребує модулювання рецептора, шляхом введення модулюючої кількості сполуки цього винаходу або її

фармацевтично прийнятної солі. В деяких варіантах реалізації, модулювання являє собою інгібування.

Виходячи з того, що ріст і виживання ракових клітин залежить від багатьох сигнальних шляхів, дійсний винахід застосовується для лікування хворобливих станів, що характеризуються кіназними мутантами, стійкими до ліків. Крім того, в комбінаціях можуть бути використані різні інгібітори кіназ, що демонструють різні переваги в кіназах, активність яких вони модулюють. Цей підхід може покращити високу ефективність лікування хворобливих станів, діючи на багато сигнальних шляхів, знизить вірогідність появи в клітині стійкості до ліків і зменшить токсичність ліків для лікування захворювання.

Кінази, з якими зв'язуються/які модулюють (наприклад, інгібують) сполуки цього винаходу, включають будь-які члени сімейства PI3K. В деяких варіантах реалізації, PI3K являє собою PI3K $\alpha$ , PI3K $\beta$ , PI3K $\gamma$  або PI3K $\delta$ . В деяких варіантах реалізації, PI3K являє собою PI3K $\gamma$  або PI3K $\delta$ . В деяких варіантах реалізації, PI3K являє собою PI3K $\gamma$ . В деяких варіантах реалізації, PI3K являє собою PI3K $\delta$ . В деяких варіантах реалізації, PI3K містить мутацію. Мутація може бути заміною однієї амінокислоти на іншу або видалення однієї або більше амінокислот. В таких варіантах реалізації, мутація може знаходитись в кіназному домені PI3K.

В деяких варіантах реалізації, для інгібування активності однієї кінази (наприклад, PI3K $\gamma$  або PI3K $\delta$ ) використовують більше однієї сполуки цього винаходу.

В деяких варіантах реалізації, для інгібування активності більше однієї кінази, наприклад, принаймні двох кіназ (наприклад, PI3K $\gamma$  і PI3K $\delta$ ) використовують більше однієї сполуки цього винаходу.

В деяких варіантах реалізації, для інгібування активності однієї кінази (наприклад, PI3K $\gamma$  або PI3K $\delta$ ) використовують одну або більше однієї сполуки цього винаходу в комбінації з іншим інгібітором кінази.

В деяких варіантах реалізації, для інгібування активності більше однієї кінази, наприклад, принаймні двох кіназ (наприклад, PI3K $\gamma$  або PI3K $\delta$ ) використовують одну або більше однієї сполуки цього винаходу в комбінації з іншим інгібітором кінази.

Сполуки цього винаходу можуть бути селективними. Під "селективними" розуміється, що сполука зв'язується або інгібує кіназу з більшою афінністю або ефективністю, відповідно, порівняно, принаймні з однією іншою кіназою. В деяких варіантах реалізації, сполуки цього винаходу являють собою селективні інгібітори PI3K $\gamma$  або PI3K $\delta$  порівняно з PI3K $\alpha$  і/або PI3K $\beta$ . В деяких варіантах реалізації, сполуки цього винаходу являють собою селективні інгібітори PI3K $\delta$  (наприклад, порівняно з PI3K $\alpha$ , PI3K $\beta$  і PI3K $\gamma$ ). В деяких варіантах реалізації, сполуки цього винаходу являють собою селективні інгібітори PI3K $\gamma$  (наприклад, порівняно з PI3K $\alpha$ , PI3K $\beta$  і PI3K $\delta$ ). В деяких варіантах реалізації, селективність може бути, принаймні приблизно 2-кратною, 5-кратною, 10-кратною, принаймні приблизно 20-кратною, принаймні приблизно 50-кратною, принаймні приблизно 100-кратною, принаймні приблизно 200-кратною, принаймні приблизно 500-кратною, принаймні приблизно 1000-кратною. Селективність може бути виміряна звичайними в даній області способами. В деяких варіантах реалізації, селективність може бути випробувана при  $K_m$  концентрації АТФ кожного ферменту. В деяких варіантах реалізації, селективність сполук цього винаходу може бути визначена клітинними аналізами, що пов'язані з активністю конкретної кінази PI3K.

Другий аспект цього винаходу належить до способів лікування, пов'язаного з кіназою (такої як PI3K) захворювання або розладу в індивідумі (наприклад, пацієнта) шляхом введення індивідуму, який потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості або дози однієї або більше сполук цього винаходу або його фармацевтичної композиції. Захворювання, пов'язане з PI3K, може включати будь-яке захворювання, розлад або стан, прямо або опосередковано пов'язане з експресією або активністю PI3K, включаючи надекспресію та/або аномальний рівень активності. В деяких варіантах реалізації, захворювання може бути пов'язане з Akt (протеїнкіназа B), мішенню рапаміцина в клітинах ссавців (mTOR) або фосфоінозитид-залежною кіназою 1 (PDK1). В деяких варіантах реалізації, mTOR-пов'язане захворювання може бути запаленням, атеросклерозом, псоріазом, рестенозом, доброякісною гіпертрофією простати, кістковими розладами, панкреатитом, ангіогенезом, діабетичною ретинопатією, атеросклерозом, артритом, імунологічними розладами, хворобою нирок або раком. Захворювання, пов'язане з PI3K, також може включати будь-яке захворювання, розлад або стан, якому можна запобігти, покращити або вилікувати модулюванням активності PI3K. В деяких варіантах реалізації, захворювання характеризується аномальною активністю PI3K. В деяких варіантах реалізації, захворювання характеризується мутантною PI3K. В таких варіантах реалізації, мутація може знаходитись в кіназному домені PI3K.



Приклади захворювань, пов'язаних з РІЗК, включають імунні захворювання, в тому числі системні, включаючи, наприклад, ревматоїдний артрит, алергію, астму, гломерулонефрит, вовчак або запалення, пов'язані з будь-яким із перелічених вище захворювань.

Додаткові приклади захворювань, пов'язаних з РІЗК, включають ракові захворювання, такі як рак молочної залози, простати, ободової кишки, ендометрія, головного мозку, сечового міхура, шкіри, матки, яєчників, легень, підшлункової залози, нирок, шлунку або гематологічний рак.

У деяких варіантах реалізації, гематологічний рак являє собою гострий мієлобластний лейкоз (ГМЛ) або хронічний мієлоїдний лейкоз (ХМЛ), або лімфому В-клітин.

Додаткові приклади захворювань, пов'язаних з РІЗК, включають захворювання легенів, такі як гостре ушкодження легенів (ГУЛ) і респіраторний дистрес-синдром дорослих (РДСД).

Додаткові приклади захворювань, пов'язаних з РІЗК, включають остеоартрит, рестеноз, атеросклероз, кісткові розлади, артрит, діабетичну ретинопатію, псоріаз, доброякісну гіпертрофію простати, запалення, ангіогенез, панкреатит, захворювання нирок, запальну хворобу кишечника, міастенію гравіс, розсіяний склероз або синдром Шегрена й т.п.

При використанні в цьому документі, термін "взаємодія" належить до стикання зазначених фрагментів у системі *in vitro* або в системі *in vivo*. Наприклад, "взаємодія" РІЗК зі сполуками цього винаходу включає введення сполуки цього винаходу індивідууму або пацієнту, такому як людина, яка має РІЗК, а також, наприклад, введення сполуки цього винаходу в зразок, що містить клітинний або очищений препарат, що містить РІЗК.

При використанні в цьому документі, терміни "індивідуум" або "пацієнт", що використовуються як взаємозамінні, належать до будь-якої тварини, включаючи ссавців, переважно мишей, пацюків, інших гризунів, кроликів, собак, котів, свиней, великої рогатої худоби, овець, коней або приматів, і найбільш переважно людей.

При використанні в цьому документі, вираз "терапевтично ефективна кількість" належить до такої кількості активної сполуки або фармацевтичного засобу, яка викликає біологічну або медичну реакцію, яка очікується дослідником, ветеринаром, лікарем або іншим клініцистом, у тканині, системі, організмі тварини, індивідууму або людини. У деяких варіантах реалізації, доза сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, що введена пацієнту або індивідууму, становить від приблизно 1 мг до приблизно 2 г, від приблизно 1 мг до приблизно 1000 мг, від приблизно 1 мг до приблизно 500 мг, від приблизно 1 мг до приблизно 100 мг, від приблизно 1 мг до 50 мг або від приблизно 50 мг до приблизно 500 мг.

Термін "лікувати" або "лікування", який використовується у цьому документі, належить до одного або більше з пунктів: (1) попередження захворювання; наприклад, попередження захворювання, стану або розладу в індивідууму, який може бути схильний до цього захворювання, стану або розладу, але ще не хворіє або не проявляє патології або симптоматології цього захворювання; (2) інгібування захворювання; наприклад, інгібування захворювання, стану або розладу в індивідуума, який уже хворіє або проявляє патологію або симптоматологію цього захворювання, стану або розладу ( тобто зупинка подальшого розвитку патології й/або симптоматології); і (3) поліпшення захворювання; наприклад, поліпшення захворювання, стану або розладу в індивідуума, який уже хворіє або проявляє патологію або симптоматологію захворювання, стану або розладу ( тобто реверсування патології й/або симптоматології), таке як зменшення ступеня захворювання.

Комплексні терапії

У комбінації зі сполуками цього винаходу може бути використано один або більше додаткових фармацевтичних агентів, таких як, наприклад, хіміотерапевтичні, протизапальні агенти, стероїди, імунодепресанти, а також інгібітори кіназ Bcr-Abl, Flt-3, EGFR, HER2, JAK (наприклад, JAK1 або JAK2), c-MET, VEGFR, PDGFR, cKit, IGF-1R, RAF, FAK, Akt mTOR, PIM і AKT (наприклад, AKT1, AKT2 або AKT3), такі як, наприклад, описані в публікації WO 2006/056399, або інші агенти, такі як терапевтичні антитілу, для лікування зв'язаних з РІЗК захворювань, розладів або станів. Один або більше додаткових фармацевтичних агентів можуть бути введені пацієнту одночасно або послідовно.

Приклади антитіл для застосування в комплексній терапії включають, без обмежень, трастузумаб (наприклад, анти-HER2), ранібізумаб (наприклад, анти-VEGF-A), бевацизумаб (торгівельна марка Авастин, наприклад, анти-VEGF, панітумумаб (наприклад, анти-EGFR), цетуксимаб (наприклад, анти-EGFR), ритуксан (анти-CD20) і антитілу, спрямовані на c-MET.

Один або більше з наступних агентів можуть бути використані в комбінації зі сполуками цього винаходу й представлені у вигляді не обмежуючого списку: цитостатичний агент, цисплатин, доксорубіцин, таксотер, таксол, етопозид, іринотекан, камптостар, топотекан, паклітаксел, доцетаксел, епотілон, тамоксифен, 5-фторурацил, метотрексат, темозоломід, циклофосфамід, SCH 66336, R115777, L778123, BMS 214662, іреса, тарцева, антитіла до EGFR,



Gleevec™, інтрон, ара-С, адриаміцин, цитоксан, гемцитабін, урамустин, хлорметин, іфосфамід, мелфалан, хлорамбуцил, піпоброман, триетиленмеламін, триетилентіофосфорамін, бусульфан, кармустин, ломустин, стрептозоцин, дакарбазин, флоксуридин, цитарабін, 6-меркаптопурин, 6-тіогуанін, флударабін фосфат, оксаліплатин, лейковірин, ELOXATIN™, пентостатин, вінбластин, вінкристин, віндезин, блеоміцин, дактиноміцин, даунорубіцин, доксорубіцин, епірубіцин, ідарубіцин, мітраміцин, дезоксикоформіцин, мітоміцин-С, L-аспарагіназа, теніпозид 17-альфа-етинілестрадіол, діетилетильбестрол, тестостерон, преднізон, флюоксиместерон, дромостанолону пропіонат, тестолактон, мегестролацетат, метилпреднізолон, метилтестостерон, преднізолон, триаміцінолон, хлортрианізен, гідроксипрогестерон, аміноглютетимід, естрамустин, медроксипрогестеронацетат, лейпролід, флутамід, тореміфен, гозерелін, цисплатин, карбоплатин, гідроксисечовина, амсакрин, прокарбазин, мітотан, мітоксантрон, левамизол, навелбен, анастразол, летразол, капецитабін, релоксафін, дролоксафін, гексаметиленмеламін, авастин, герцептин, бексар, велкейд, зевалін, трисенокс, кселода, вінорелбін, порфімер, ербітукс, ліпосомал, тіотепа, алтретамін, мелфалан, трастузумаб, лерозол, фулвестрант, екземестан, фулвестрант, іфосфомід, ритуксимаб, C225, кампат, клофарабін, кладрибін, афідиколон, ритуксан, сунітиніб, дазатиніб, тезацитабін, Sml1, флударабін, пентостатин, триапін, дідокс, тримідок, амідокс, 3-AP, MDL-101731 і бендамустин (треанда).

Приклади хіміотерапевтичних засобів включають інгібітори протеосом (наприклад, бортезоміб), талідомід, ревлімід і ДНК-руйнуючі агенти, такі як мелфалан, доксорубіцин, циклофосфамід, вінкристин, етопозид, кармустин і т.п.

Приклади стероїдів включають кортикостероїди, такі як дексаметазон або преднізон.

Приклади інгібіторів Bcr-Abl включають сполуки ті їх фармацевтично прийнятні солі, типи і види, що описані у патенті США № 5521184, WO 04/005281 і публікації США з серійним номером 60/578491.

Приклади придатних інгібіторів Flt-3 включають сполуки та їх фармацевтично прийнятні солі, описані в публікаціях WO 03/037347, WO 03/099771 і WO 04/046120.

Приклади придатних інгібіторів RAF включають сполуки та їх фармацевтично прийнятні солі, описані в публікаціях WO 00/09495 і WO 05/028444.

Приклади придатних інгібіторів FAK включають сполуки та їх фармацевтично прийнятні солі, описані в публікаціях WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595 і WO 01/014402.

Приклади придатних інгібіторів mTOR включають сполуки та їх фармацевтично прийнятні солі, описані в публікації WO 2011/025889.

У деяких варіантах реалізації, сполуки цього винаходу можуть бути використані в комбінації з одним або більше інгібіторами кіназ, включаючи іматиніб, особливо для лікування пацієнтів, резистентних до іматинібу або інших інгібіторів кіназ.

У деяких варіантах реалізації, сполуки цього винаходу можуть бути використані в комбінації з хіміотерапевтичними засобами при лікуванні ракових захворювань, таких як множинна мієлома, і можуть поліпшувати реакцію на лікування в порівнянні з реакцією на лікування тільки хіміотерапевтичним засобом, без посилення його токсичного ефекту. Приклади додаткових фармацевтичних агентів, що використовуються для лікування множинної мієломи, наприклад, можуть включати, без обмеження, мелфалан, мелфалан плюс преднізон [MP], доксорубіцин, дексаметазон і велкад (бортезоміб). Інші додаткові агенти, що використовуються для лікування множинної мієломи, включають інгібітори кіназ Bcr-Abl, Flt-3, RAF і FAK. Адитивні або синергічні ефекти являють собою бажані результати комбінування інгібітора PI3K цього винаходу з додатковим агентом. Більше того, стійкість клітин множинної мієломи до таких агентів, як дексаметазон, може бути оборотною при лікуванні з інгібітором PI3K цього винаходу. Ці агенти можуть комбінуватися зі сполуками цього винаходу в складі однієї або суцільної лікарської форми, або ці агенти можуть бути введені одночасно або послідовно у вигляді різних лікарських форм.

У деяких варіантах реалізації, кортикостероїди, такі як дексаметазон, вводять пацієнту в комбінації зі сполуками цього винаходу, причому дексаметазон вводять періодично, а не безупинно.

У деяких додаткових варіантах реалізації, комбінації сполук цього винаходу з іншими терапевтичними агентами можуть бути введені пацієнту до, під час й/або після трансплантата кісткового мозку або трансплантата стовбурних клітин.

Фармацевтичні композиції й лікарські форми

При використанні як лікарських засобів, сполуки цього винаходу можуть бути введені у формі фармацевтичних композицій. Ці композиції можуть бути отримані добре відомими у

фармацевтиці способами, і можуть бути введені різними шляхами, залежно від того, чи вимагається локальне або системне лікування, а також від області, що підлягає лікуванню. Введення може бути топічним (включаючи трансдермальне, епідермальне, офтальмічне і у слизові оболонки, включаючи інтраназальну, вагінальну і ректальну доставку), пульмональним (наприклад, при інгаляції або інсуфляції порошоків або аерозолів, включаючи введення через розпилювач; внутрішньотрахеально або інтраназально), пероральним або парентеральним. Парентеральне введення включає внутрішньовенні, внутрішньоартеріальні, підшкірні, внутрішньочеревні, внутрішньом'язові ін'єкції або інфузії; або внутрішньочерепне, наприклад, інтратекальне або внутрішньошлункове введення. Парентеральне введення може бути здійснено у формі однієї болісної дози або, наприклад, через безперервний перфузійний дозатор. Фармацевтичні композиції і рецептури для локального застосування можуть включати трансдермальні пластирі, мазі, лосьйони, креми, гелі, краплі, супозиторії, спреї, рідини і порошки. Можуть бути необхідні або бажані стандартні фармацевтичні носії, водні, порошоків або масляні основи, загущувачі і т.п. У дійсний винахід включені також фармацевтичні композиції, які містять як активний інгредієнт сполуку цього винаходу або її фармацевтично прийнятну сіль у комбінації з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями (допоміжними речовинами). У деяких варіантах реалізації, композиція придатна для топічного застосування. При готуванні композицій цього винаходу, активний інгредієнт зазвичай змішують із допоміжною речовиною, розбавляють допоміжною речовиною або вводять у такий носій у формі, наприклад, капсули, саше, паперового або іншого впакування. Якщо допоміжною речовиною служить розріджувач, це може бути твердий, напівтвердий або рідкий матеріал, який діє як наповнювач, носій або середовище для активного інгредієнта. Таким чином, композиції цього винаходу можуть бути у формі таблеток, пігулок, порошоків, коржів, саше, капсул, еліксирів, суспензій, емульсій, розчинів, сиропів, аерозолів ( у вигляді твердої речовини або в рідкому середовищі), мазей, що містять, наприклад, до 10 % по масі активної сполуки, м'яких або твердих желатинових капсул, супозиторіїв, стерильних розчинів для ін'єкцій або стерильних фасованих порошоків.

При готуванні композиції, активна сполука перед змішуванням з іншими інгредієнтами може бути подрібнена з одержанням відповідного розміру часток. Якщо активна сполука практично нерозчинна, вона може бути подрібнена до розмірів часток менше 200 меш. Якщо активна сполука головним чином розчинна у воді, то розмір часток може бути підібраний подрібненням з одержанням практично однорідного розподілу в композиції, наприклад, приблизно 40 меш.

Сполуки цього винаходу можуть бути подрібнені відомими способами подрібнення, такими як вологе подрібнення, з одержанням відповідного розміру часток для формування таблеток і для складання інших типів фармацевтичних композицій. Тонко подрібнені (нанорозмірні) композиції сполук цього винаходу можуть бути отримані по відомим у даній галузі методикам, дивися, наприклад, заявку на Міжнародний патент № WO 2002/000196.

Деякі приклади придатних носіїв включають лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбіт, маніт, крохмалі, гуміарабік, фосфат кальцію, альгінати, трагакант, желатин, силікат кальцію, мікрокристалічну целюлозу, полівінілпіролідон, целюлозу, воду, сироп і метилцелюлозу. Композиції можуть додатково містити: змащувальні агенти, такі як тальк, стеарат магнію й мінеральне масло; зволожуючі агенти; емульгатори й суспендуючі агенти; консервуючі агенти, такі як метил- і пропілгідроксидбензоати; підсолоджувачі; і ароматизатори. Композиції цього винаходу можуть бути складені таким чином, щоб забезпечувати швидке, безперервне або сповільнене вивільнення активного інгредієнта після введення пацієнту, за допомогою застосування відомих у даній області способів.

Композиції можуть бути складені у вигляді одиничних лікарських форм, кожна доза містить від приблизно 5 до приблизно 1000 мг (1 г), частіше від приблизно 100 до приблизно 500 мг активного інгредієнта. Термін "одиничні лікарські форми" належить до фізично окремих одиниць, придатних як однократна доза для організму людини або інших ссавців, кожна одиниця містить попередньо певну кількість активного матеріалу, розраховану для забезпечення заданого терапевтичного ефекту, у комбінації з придатною фармацевтичною допоміжною речовиною.

У деяких варіантах реалізації, композиції цього винаходу містять від приблизно 5 до приблизно 50 мг активного інгредієнта. Спеціалістам у даній області зрозуміло, що сюди включені композиції, що містять від приблизно 5 до приблизно 10, від приблизно 10 до приблизно 15, від приблизно 15 до приблизно 20, від приблизно 20 до приблизно 25, від приблизно 25 до приблизно 30, від приблизно 30 до приблизно 35, від приблизно 35 до приблизно 40, від приблизно 40 до приблизно 45, від приблизно 45 до приблизно 50 мг активного інгредієнта.

У деяких варіантах реалізації, композиції цього винаходу містять від приблизно 50 до приблизно 500 мг активного інгредієнта. Спеціалістам у даній області зрозуміло, що сюди включені композиції, що містять від приблизно 50 до приблизно 100, від приблизно 100 до приблизно 150, від приблизно 150 до приблизно 200, від приблизно 200 до приблизно 250, від

5

приблизно 250 до приблизно 300, від приблизно 350 до приблизно 400, від приблизно 450 до приблизно 500 мг активного інгредієнта.

У деяких варіантах реалізації, композиції цього винаходу містять від приблизно 500 до приблизно 1000 мг активного інгредієнта. Спеціалістам у даній області зрозуміло, що сюди включені композиції, що містять від приблизно 500 до приблизно 550, від приблизно 550 до

10

приблизно 600, від приблизно 600 до приблизно 650, від приблизно 650 до приблизно 700, від приблизно 700 до приблизно 750, від приблизно 750 до приблизно 800, від приблизно 800 до приблизно 850, від приблизно 850 до приблизно 900, від приблизно 900 до приблизно 950 або від приблизно 950 до приблизно 1000 мг активного інгредієнта.

15

У способах і застосуваннях цього винаходу можуть бути використані такі ж дози сполук, що описані у цьому документі.

Активна сполука може бути ефективною у широкому діапазоні доз, і звичайно її вводять у фармацевтично ефективній кількості. Однак варто розуміти, що фактичну кількість сполуки, що вводиться зазвичай визначає лікар у відповідності з релевантними обставинами, включаючи стан, що підлягає лікуванню, вибраний спосіб введення, сполуку, що фактично вводиться, вік,

20

вагу й реакцію конкретного пацієнта, тяжкість симптомів пацієнта й т.п.

Для одержання твердих композицій, таких як таблетки, основний активний інгредієнт змішують з фармацевтичною допоміжною речовиною з одержанням попередньо складеної твердої композиції, що містить гомогенну суміш сполуки цього винаходу. При згадуванні таких попередньо складених гомогенних композицій, активний інгредієнт зазвичай рівномірно диспергують по всій композиції, так що цю композицію можна легко розділити на рівні ефективні

25

одиночні лікарські форми, такі як таблетки, пігулки й капсули. Такі тверді попередньо складені композиції потім ділять на одиночні лікарські форми описаних вище типів, що містять, наприклад, від приблизно 0,1 до приблизно 1000 мг активного інгредієнта цього винаходу.

Таблетки або пігулки цього винаходу можуть бути покриті або компаундовані іншим способом для одержання лікарської форми, що забезпечує перевагу пролонгованої дії. Наприклад, таблетки або пігулки можуть містити внутрішній або зовнішній лікарський компонент, при цьому останній у формі оболонки навколо першого. Ці два компоненти можуть бути розділені ентєральним шаром, який слугує для запобігання руйнування в шлунку й проходження неушкодженого внутрішнього компонента у дванадцятипалу кишку або для

30

35

вповільнення його вивільнення. Для таких ентєральних шарів або покриттів можуть бути використані різні матеріали, включаючи ряд полімерних кислот і сумішей полімерних кислот з такими матеріалами як шєлак, цетиловий спирт і ацетат целюлози.

Рідкі форми, в яких сполуки й композиції цього винаходу можуть бути використані для перорального або ін'єкційного введення, включають водяні розчини, відповідним чином ароматизовані сиропи, водні або масляні суспензії й ароматизовані емульсії з їстівними

40

маслами, такими як бавовняне масло, кунжутне масло, кокосове масло або арахісове масло, а також еліксири й аналогічні фармацевтичні середовища.

Композиції для інгаляції або інсуфляції включають розчини й суспензії у фармацевтично прийнятних, водних або органічних розчинниках, або їх сумішах, і порошки. Рідкі або тверді композиції можуть містити придатні фармацевтично прийнятні носії, як описано раніше. У деяких варіантах реалізації, композиції вводять пероральним або назальним рєспіраторним шляхом для топічного або системного ефекту. Композиції можуть розпорошуватися за допомогою інертних газів. Розпилені розчини можуть вдихатися безпосередньо з розпилювального обладнання, або розпилювальне обладнання може бути підключене до маски

45

50

для особи, тєнту або дихальному апарату збиткового тиску періодичної дії. Композиції в розчинах, суспензіях або порошках можуть бути введені перорально або назально через обладнання, яке забезпечує доставку композиції відповідним чином.

Композиції для локального застосування можуть містити один або більше звичайних носіїв. У деяких варіантах реалізації, мазі можуть містити воду й один або більше гідрофобних носіїв, вибраних, наприклад, з рідкого парафіну, поліоксієтиленалкілового ефіру, пропіленгліколю, білого вазеліну й т.п. Композиції носіїв у кремах можуть бути засновані на воді в комбінації з гліцерином й одним або більше іншими компонентами, наприклад, гліцеринмоностеаратом, ПЕГ-гліцеринмоностеаратом і цетилстеариловим спиртом. Гелі можуть бути отримані з використанням ізопропілового спирту й води, у відповідній комбінації з іншими компонентами,

55

60

композиції для локального застосування містять принаймні приблизно 0,1, принаймні приблизно 0,25, принаймні приблизно 0,5, принаймні приблизно 1, принаймні приблизно 2 або, принаймні приблизно 5 мас. % сполуки цього винаходу. Композиції для локального застосування можуть бути впаковані в туби, наприклад, по 100 г, які необов'язково супроводжуються інструкціями по лікуванню вибраного показання, наприклад, псоріазу або іншого шкірного стану.

Кількість сполуки або композиції, що вводиться пацієнтові, варіюється залежно від того, що саме вводиться, мети введення, такої як профілактика або терапія, стану пацієнта, способу введення й т.п. У терапевтичних застосуваннях композиції можуть бути введені пацієнтові, що страждає захворюванням, у кількості, яка є ефективною для лікування або, принаймні часткового припинення симптомів захворювання та його ускладнень. Ефективні дози залежать від стану захворювання, що підлягає лікуванню, а також від рішення лікаря, залежно від таких факторів як тяжкість захворювання, вік, вага й загальний стан пацієнта, і т.п.

Композиції, що вводяться пацієнтові можуть бути у формі фармацевтичних композицій, що описані вище. Ці композиції можуть бути стерилізовані звичайними способами стерилізації або можуть бути стерилізовані фільтруванням. Водяні розчини можуть бути впаковані для застосування в вихідному або ліофілізованому вигляді, ліофілізований препарат змішують зі стерильним водним носієм перед введенням. Рн препаратів сполук цього винаходу становить зазвичай від 3 до 11, більш переважно, від 5 до 9, і найбільш переважно, від 7 до 8. Варто розуміти, що використання певних згаданих вище допоміжних речовин, носіїв або стабілізаторів призводить до утворення фармацевтичних солей.

Терапевтична доза сполуки цього винаходу може варіюватися у відповідності, наприклад, з використанням для лікування певного захворювання, способом уведення сполуки, здоров'ям і станом пацієнта й рішенням лікаря. Пропорція або концентрація сполуки цього винаходу у фармацевтичній композиції може варіюватися залежно від ряду факторів, включаючи дозу, хімічні властивості (наприклад, гідрофобність) і спосіб уведення. Наприклад, сполуки цього винаходу можуть бути представлені у водному фізіологічному буферному розчині, що містить від приблизно 0,1 до приблизно 10 % ваги./ об. сполуки для парентерального введення. Деякі стандартні рівні доз становлять від приблизно 1 мкг/кг до приблизно 1 г/кг ваги тіла в день. У деяких варіантах реалізації, рівень дози становить від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 100 мг/кг ваги тіла в день. Доза, ймовірно, залежить від таких змінних, як тип і ступінь прогресування захворювання або розладу, загальний стан здоров'я конкретного пацієнта, відносна біологічна ефективність вибраної сполуки, сполука допоміжної речовини і спосіб уведення. Ефективні дози можуть бути екстрапольовані по кривих залежності реакції від дози, отриманих з дослідних систем *in vitro* або моделей на тваринах.

Композиції цього винаходу можуть додатково містити один або більше додаткових фармацевтичних агентів, таких як хіміотерапевтичні, стероїдні, протизапальні сполуки або імунодепресанти, приклади яких перелічені в цьому документі.

Мічені сполуки й способи аналізу

Інший аспект цього винаходу належить до мічених сполук цього винаходу (з радіоактивною міткою, з флуоресцентною міткою і т.п.), які можуть бути придатні не тільки в засобах візуалізації, але також і в аналізах, як *in vitro*, так і *in vivo*, для локалізації і кількісної оцінки PI3K у зразках тканин, включаючи людину, а також для визначення лігандів PI3K шляхом інгібування зв'язування мічених сполук. Відповідно, дійсний винахід включає аналізи PI3K, які містять такі мічені сполуки.

Дійсний винахід додатково включає мічені ізотопами сполуки цього винаходу. "Мічена ізотопом" або сполука "з радіоактивною міткою" являє собою сполуку цього винаходу, у якій один або більше атомів заміщені або замінені атомом, який має атомну масу або масове число, відмінне від атомної маси або масового числа, що зазвичай зустрічається в природі (тобто, природного). Придатні радіонукліди, які можуть бути впроваджені в сполуці цього винаходу, включають, без обмежень,  $^3\text{H}$  (також записується як Т для тритію),  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  і  $^{131}\text{I}$ . Радіонукліди, які вводять у сполуки з радіоактивною міткою, залежать від конкретного застосування цієї сполуки з радіоактивною міткою. Наприклад, для мічення і конкуруючих аналізів PI3K *in vitro* зазвичай більше придатні сполуки, що містять  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{35}\text{S}$ . Для одержання радіо-зображення зазвичай більше придатні  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$  або  $^{77}\text{Br}$ .

Варто розуміти, що "мічена сполука" або сполука "з радіоактивною міткою" являє собою сполуку, що містить, принаймні один радіонуклід. У деяких варіантах реалізації, радіонуклід вибирають із групи, що складається з  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{35}\text{S}$  і  $^{82}\text{Br}$ . У деяких варіантах реалізації, один або більше атомів Н для будь-якої сполуки, описаної в цьому документі, кожний замінений атомом дейтерію.

Дійсний винахід може додатково включати способи синтезу для введення радіоізотопів у сполуки цього винаходу. Способи синтезу для введення радіоізотопів в органічні сполуки добре відомі в даній області, і спеціалісти в даній області можуть легко визначити способи, що застосовуються для сполук цього винаходу.

- 5 Мічені сполуки цього винаходу можуть бути використані в скринінгових дослідженнях для ідентифікації/оцінки сполук. Наприклад, тільки що синтезована або ідентифікована мічена сполука (тобто тестова сполука), може бути оцінена на її здатність зв'язувати РІЗК шляхом моніторингу змінення її концентрації при взаємодії з РІЗК за рахунок відстеження мітки. Наприклад, тестова (мічена) сполука може бути оцінена на її здатність знижувати зв'язування
- 10 іншої сполуки, зв'язуючої РІЗК ( тобто звичайна сполука). Відповідно, здатність тестової сполуки конкурувати зі звичайними сполуками за зв'язування з РІЗК прямо корелює з її єднальною здатністю. І навпаки, у деяких інших скринінгових дослідженнях, стандартна сполука являється міченою, а тестова сполука не має мітки. Відповідно, контролюючи концентрацію міченої стандартної сполуки для оцінки конкуренції між стандартною сполукою і тестовою сполукою, у
- 15 такий спосіб встановлюють відносну єднальну здатність тестової сполуки.

#### Набори

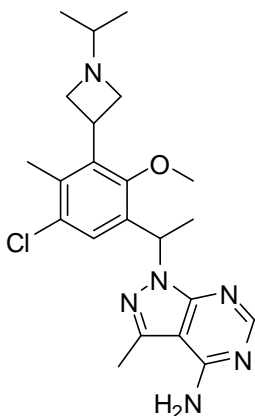
- Дійсний винахід включає також фармацевтичні набори, що придатні, наприклад, для лікування або попередження захворювань або розладів, зв'язаних з РІЗК, таких як рак, які містять одну або більше упакувань, що містять фармацевтичну композицію, що містить
- 20 терапевтично ефективну кількість сполуки цього винаходу. Такі набори можуть додатково містити, при необхідності, один або більше різних компонентів звичайних фармацевтичних наборів, таких як, наприклад, контейнери з одним або більше фармацевтичними прийнятними носіями, додаткові ємності й т.п., що очевидно для спеціаліста в даній області. Також до складу набору можуть входити інструкції, як у вигляді вкладинок, так і у вигляді етикеток, що показують
- 25 кількість компонентів, які підлягають уведенню, інструкції по введенню й/або інструкції по змішуванню компонентів.

- Дійсний винахід буде більш докладно описаний на конкретних прикладах. Наступні приклади слугують для цілей наочності, і жодним чином не обмежують дійсний винахід. Спеціалістам у даній області зрозумілі різні некритичні параметри, які можуть бути змінені або модифіковані з
- 30 одержанням практично таких же результатів. Встановлено, що сполуки прикладів являють собою інгібітори РІЗК у відповідності принаймні з одним аналізом, описаним у цьому документі.

#### Приклади

- Якщо не зазначене інше, сполуки із представлених нижче прикладів, що містять один або більше хіральних центрів, були отримані у формі рацематів або ізомерних сумішей. Сольова
- 35 стехіометрія, яка зазначена для будь-якого із представлених нижче продуктів, являється лише вказівкою ймовірної стехіометрії, і її не слід тлумачити як виключення можливого утворення солей з іншими стехіометріями. Скорочення "ч." і "хв." належать до години(ин) і хвилини(ин), відповідно.

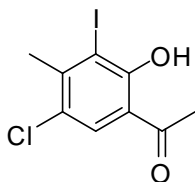
- Приклад 1: 1-{1-[5-хлор-3-(1-ізопропілазетидин-3-іл)-2-метокси-4-метилфеніл]етил}-3-метил-40 1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-аміну-біс(трифторацетат)



2 - ТФК

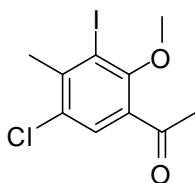
Стадія 1: 1-(5-хлор-2-гідрокси-3-йод-4-метилфеніл)етанон

45



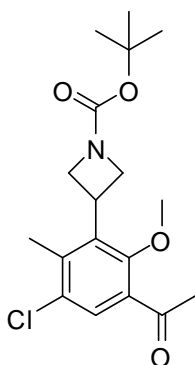
До перемішаного розчину 1-(5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)етанону (виробництво Oakwood, 50,0 г, 271 ммоль) в оцтовій кислоті (300 мл) додали N-йодсукцинімід (73,1 г, 325 ммоль), і отриману суміш перемішували на колбонагрівачі при температурі між 60~80 °C протягом 3,5 годин, потім охолоджували до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. До суміші частинами додали воду (500 мл), що викликало утворення темної твердої речовини. Після перемішування протягом 10 хвилин, тверду речовину відфільтрували, промиваючи додатковою кількістю води. Тверду речовину від світло- до темно-коричневого кольору висушували під вакуумом протягом 4 годин, потім висушували на повітрі протягом вихідних днів з отриманням 81,3 г (97 %) заданого продукту. Розраховане значення по РХМС для  $C_9H_9ClO_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 310,9; знайдено: 311,0. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 13.21 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.63 (s, 3H) ppm.

Стадія 2: 1-(5-хлор-3-йод-2-метокси-4-метилфеніл)етанон



Карбонат калію (72,4 г, 524 ммоль) додали до суміші 1-(5-хлор-2-гідрокси-3-йод-4-метилфеніл)етанону (81,3 г, 262 ммоль) і метилйодиду (19,6 мл, 314 ммоль) в N,N-диметилформаміді (250 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Додали воду (500 мл) і перемішували протягом 15 хвилин. Темну тверду речовину відфільтрували і висушили in vacuo з отриманням 42,3 г заданого продукту. Фільтрат екстрагували EtOAc (4x). Об'єднані фільтрати промили водою (2x) і насиченим сольовим розчином, висушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтрували і концентрували. Тверді речовини висушили in vacuo з отриманням додатково 37,2 г заданого продукту. Продукт використовували без додаткового очищення. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{10}H_{11}ClIO_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 324,9; знайдено: 325,0. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.62 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.62 (s, 3H) ppm.

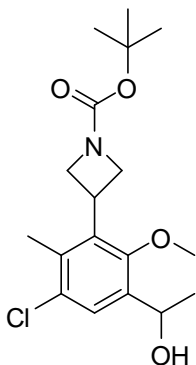
Стадія 3: трет-бутил-3-(3-ацетил-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)азетидин-1-карбоксилат



Цинк (1,71 г, 26,2 ммоль) суспендували в N,N-диметилформаміді (45,0 мл) і додали 1,2-диброметан (210 мкл, 2,5 ммоль). Суміш нагрівали при 60 °C протягом 10 хвилин, а потім охолодили до кімнатної температури. Додали триметилхлорсилан (330 мкл, 2,6 ммоль) і перемішували при 60 °C протягом 10 хвилин, і охолодили до кімнатної температури. Потім додали розчин трет-бутил-3-йодазетидин-1-карбоксилату (виробництво Oakwood, 6,25 г, 22,1 ммоль) в N,N-диметилформаміді (5,0 мл) і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 1 години. Послідовно додали 1-(5-хлор-3-йод-2-метокси-4-метилфеніл)етанон (5,00 г, 15,4 ммоль), три-(2-фурил)фосфін (358 мг, 1,54 ммоль) і трис(добензиліденацетон)дипаладій

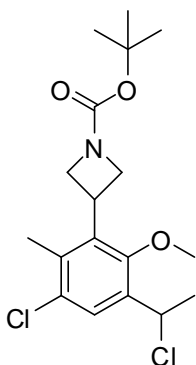
(0) (0,70 г, 0,77 ммоль) і нагрівали реакційну суміш до 70 °С, і перемішували протягом ночі. Суміш охолодили до кімнатної температури і розділили між етилацетатом (EtOAc) і насиченим розчином NH<sub>4</sub>Cl. Шари розділили, а водний шар додатково екстрагували EtOAc (2х). Об'єднані органічні шари промили водою і насиченим сольовим розчином, висушили над MgSO<sub>4</sub> і концентрували. Залишок очистили на силікагелі, елюючи 0-30 % EtOAc в гексанах, з одержанням 3,0 г (55 %) заданого продукту у вигляді оранжевої твердої речовини. Розрахункове значення по РХМС для C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>ClNO<sub>4</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup>: m/z = 376,1; знайдено: 376,0. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.52 (s, 1H), 4.32, (m, 2H), 4.16 (m, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.45 (s, 9H) ppm.

Стадія 4: трет-бутил-3-[3-хлор-5-(1-гідроксіетил)-6-метокси-2-метилфеніл]азетидин-1-карбоксилат



До розчину трет-бутил-3-(3-ацетил-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)азетидин-1-карбоксилату (1,3 г, 3,7 ммоль) в метанолі (20 мл), що перемішували при 0 °С, додали тетрагідроборат натрію (0,167 г, 4,41 ммоль). Суміш перемішували при 0 ~ 5 °С протягом 1 години. Реакцію погасили водою і екстрагували EtOAc (3х). Об'єднані екстракти висушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтрували і концентрували з одержанням 1,3 г (100 %) заданого продукту. Розрахункове значення по РХМС для C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>ClNO<sub>4</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup>: m/z = 378,2; знайдено: 378,1. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.37 (s, 1H), 5.10 (q, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.14 (m, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.48 (d, 3H), 1.44 (s, 9H) ppm.

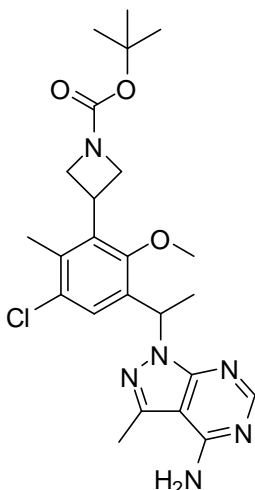
Стадія 5: трет-бутил-3-[3-хлор-5-(1-хлоретил)-6-метокси-2-метилфеніл]азетидин-1-карбоксилат



Ціанурхлорид (виробництво Aldrich, 1,22 г, 6,62 ммоль) зважили в колбі і додали N,N-диметилформамід (0,512 мл, 6,62 ммоль). Після перемішування протягом декількох хвилин, додали розчин трет-бутил-3-[3-хлор-5-(1-гідроксіетил)-6-метокси-2-метилфеніл]азетидин-1-карбоксилату (1,5 г, 4,2 ммоль) в метиленхлориді (30 мл). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додали воду, а потім розбавили дихлорметаном. Шари розділили, а органічний шар промили насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub>, водою, насиченим сольовим розчином, висушили над MgSO<sub>4</sub> і концентрували. Одержаний залишок очистили на силікагелі, елюючи 0-35 % EtOAc в гексанах, з одержанням заданого продукту (1,36 г, 86 %). Розрахункове значення по РХМС для C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>ClNO (M-Cl+H)<sup>+</sup>: m/z = 238,1; знайдено: 238,1. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.46 (s, 1H), 5.44, (q, 1H), 4.32 (m, 2H), 4.18 – 4.10 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.79 (d, 3H), 1.44 (s, 9H) ppm.

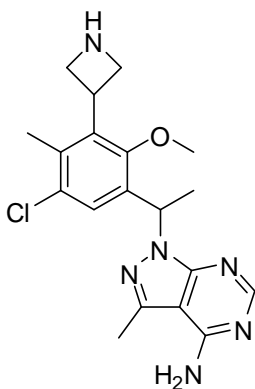
Стадія 6: трет-бутил-3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-

## 2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-карбоксилат



- 5 При кімнатній температурі гідрид натрію (0,32 г, 8,0 ммоль) додали до суспензії 3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-аміну (виробництво ChemBridge, 0,59 г, 4,0 ммоль) в *N,N*-диметилформаміді (20 мл). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 25 хвилин, і за цей час суспензія стала майже прозорим розчином. До одержаної суміші додали розчин трет-бутил-3-[3-хлор-5-(1-хлоретил)-6-метокси-2-метилфеніл]азетидин-1-карбоксилату (1,35 г, 3,61 ммоль, із Прикладу 1, стадія 5) в *N,N*-диметилформаміді (10 мл). Суміш перемішували при 50 °С протягом ночі. Після охолодження суміш розбавили водою і екстрагували EtOAc (2х). Об'єднані екстракти промили водою і насиченим сольовим розчином, висушили над  $\text{MgSO}_4$  і концентрували. Одержаний залишок очистили на силікагелі, елюючи 0-10 % MeOH в дихлорметані, з одержанням 1,03 г (59 %) заданого продукту у вигляді жовтої смолянистої речовини. Рацемічні продукти нанесли на колонку Phenomenex Lux-Cellulose 2 (21,1 x 250 мм, розмір часток 5 мікрон), елюючи 10 % етанолу в гексанах зі швидкістю потоку 18 мл/хв., 4 мг/введ, з одержанням двох енантіомерів. Час утримання першого піку склав 8,34 хвилини, а час утримання другого піку склав 10,92 хвилини. Пік 1 (463 мг), розрахункове значення по РХМС для  $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{ClN}_6\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 487,2; знайдено: 487,1. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.21 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.30 (q, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.23 (m, 2H), 4.17 ~ 4.00 (m, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.76 (d, 3H), 1.37 (s, 9H) ppm.

Стадія 7: 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-аміну дигідрохлорид

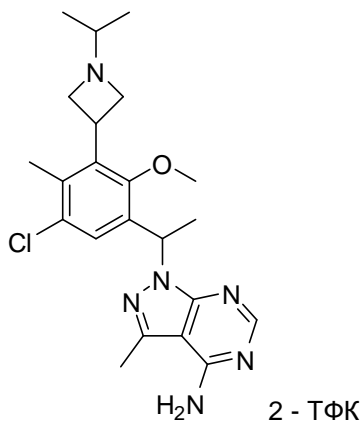


25 2 - HCl

- До розчину трет-бутил-3-[3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл]азетидин-1-карбоксилату (318 мг, 0,653 ммоль) (Пік 1, одержаний вище) в метиленхлориді (3,2 мл) додали 4,0 М хлороводню в 1,4-діоксані (1,6 мл, 6,5 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 75 хвилин. Розчинники випарували, а залишок висушили *in vacuo* з одержанням 0,30 г заданого продукту у вигляді біс-HCl солі. Розрахункове значення по РХМС для  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ClN}_6\text{O}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 387,2; знайдено: 387,1.



Стадія 8: 1-{1-[5-хлор-3-(1-ізопропілазетидин-3-іл)-2-метокси-4-метилфеніл]етил}-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-аміну біс(трифторацетат)



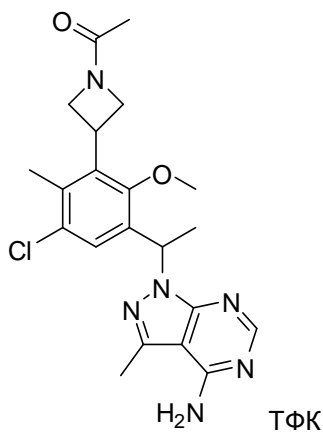
5

До суміші 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-аміну дигідрохлориду (58 мг, 0,13 ммоль), ацетону (18,5 мкл, 0,252 ммоль) і триетиламіну (54,5 мкл, 0,391 ммоль) в метиленхлориді (1,0 мл) додали смолу триацетоксиборгідриду натрію (108 мг, 0,249 ммоль). Одержану суміш перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Суміш відфільтрували і концентрували. Неочищений продукт очистили з допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,05 % ТФК, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням 50 мг (60 %) заданого продукту у вигляді солі ТФК. Розрахункове значення по РХМС для C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>6</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 429,2; знайдено 429,1. Продукт виділили у вигляді одного енантіомера. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 8.47 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.29 (q, J = 6.9 Гц, 1H), 4.52 (m, 2H), 4.21 (m, 1H), 4.15 (t, J = 9.8 Гц, 1H), 4.06 (t, J = 9.7 Гц, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.39 ~ 3.27 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.75 (d, J = 6.8 Гц, 3H), 1.11 (dd, J = 6.0, 3.8 Гц, 6H) ppm.

15

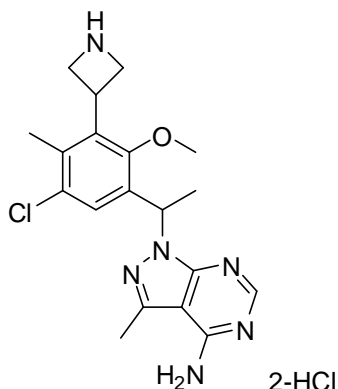
Приклад 2: 1-{1-[3-(1-ацетилазетидин-3-іл)-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл]етил}-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-аміну трифторацетат

20



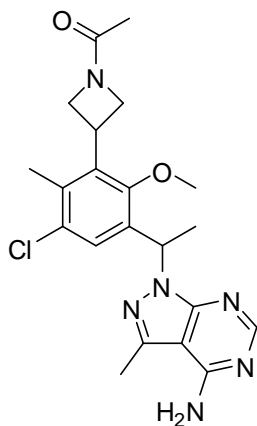
Стадія 1: 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-аміну дигідрохлорид

25



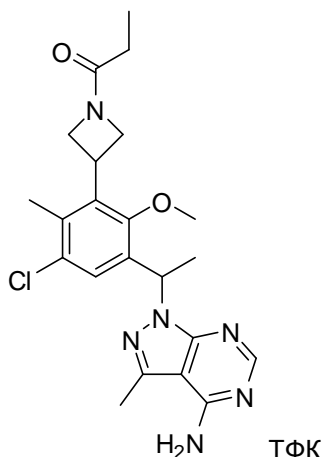
До розчину рацемічного трет-бутил-3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-карбоксилату (146 мг, 0,300 ммоль)  
 5 (рацемічна проміжна сполука з Прикладу 1, стадія 6) в метиленхлориді (1,5 мл) додали 4,0 М хлороводню в 1,4-діоксані (0,75 мл, 3,0 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин, розчинники випарували, а одержаний залишок висушили in vacuo з одержанням 138 мг заданого продукту у вигляді HCl солі. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{19}H_{24}ClN_6O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 387,2; знайдено: 387,1.

10 Стадія 2: 1-{1-[3-(1-Ацетилазетидин-3-іл)-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл]етил}-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну трифторацетат



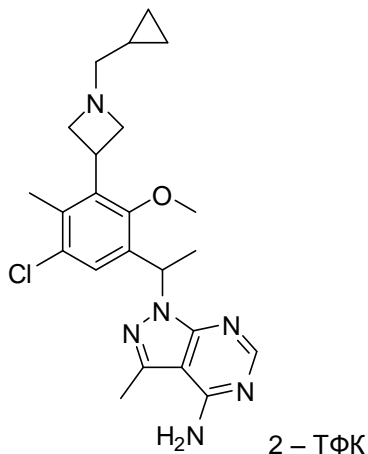
15 До суміші 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну дигідрохлориду (20,0 мг, 0,0435 ммоль, із Прикладу 2, стадія 1) і триетиламіну (30,3 мкл, 0,217 ммоль) в метиленхлориді (0,20 мл) додали ацетилхлорид (6,18 мкл, 0,0870 ммоль). Одержану суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинники випарували, а неочищений продукт очистили з допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,05 % ТФК, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту у вигляді солі ТФК. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{21}H_{26}ClN_6O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 429,2; знайдено 429,1. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.35 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.26 (q, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.28 ~ 4.20 (m, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.75 ~ 1.71 (m, 6H) ppm.

25 Приклад 3: 1-{1-[5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(1-пропіоназетидин-3-іл)феніл]етил}-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну трифторацетат



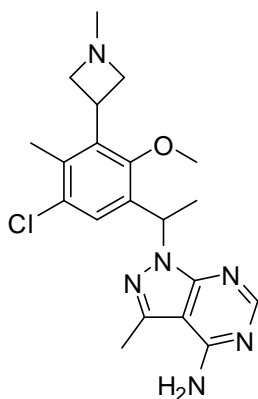
Цю сполуку одержали за аналогічним способом, що описані для Прикладу 2, з використанням пропаноїлхлориду замість ацетилхлориду. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 443,2; знайдено: 443,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8.30 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.25 (q, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.27 ~ 4.18 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.05 (q, 2H), 1.72 (d, 3H), 0.93 (t, 3H) ppm.

Приклад 4: 1-(1-{5-хлор-3-[1-(циклопропілметил)азетидин-3-іл]-2-метокси-4-метилфеніл}етил)-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну-біс(трифторацетат)



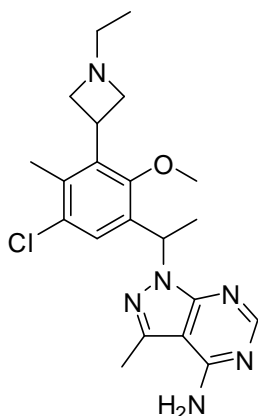
Цю сполуку одержали за аналогічним способом, що описані для Прикладу 1, з використанням рацемічного 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну дигідрохлориду із Прикладу 2, стадія 1, і циклопропанкарбоксальдегіду (виробництво Aldrich) замість ацетону. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>6</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 441,2; знайдено: 441,1. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8.06 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.96 (q, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.68 (t, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.45 (d, 3H), 0.64 (m, 1H), 0.24 (m, 2H), 0.01 (m, 2H) ppm.

Приклад 5: 1-{1-[5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(1-метилазетидин-3-іл)феніл]етил}-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін



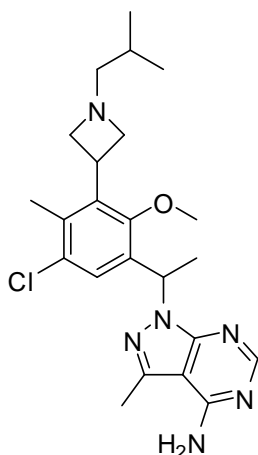
Цю сполуку одержали за аналогічним способом, що описані для Прикладу 1, з використанням рацемічного 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-аміну дигідрохлориду із Прикладу 2, стадія 1, і формальдегіду замість ацетону. Неочищений продукт очистили з допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{20}H_{26}ClN_6O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 401,2$ ; знайдено: 401,2.

Приклад 6: 1-{1-[5-хлор-3-(1-етилазетидин-3-іл)-2-метокси-4-метилфеніл]етил}-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-амін



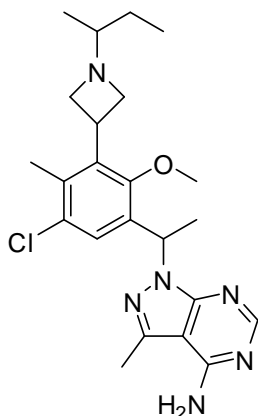
Цю сполуку одержали за аналогічним способом, що описані для Прикладу 1, з використанням рацемічного 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-аміну дигідрохлориду із Прикладу 2, стадія 1, і ацетальдегіду замість ацетону. Неочищений продукт очистили з допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{21}H_{28}ClN_6O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 415,2$ ; знайдено: 415,1

Приклад 7: 1-{1-[5-хлор-3-(1-ізобутилазетидин-3-іл)-2-метокси-4-метилфеніл]етил}-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-амін



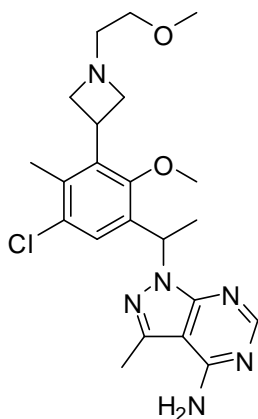
Цю сполуку одержали за аналогічним способом, що описані для Прикладу 1, з використанням рацемічного 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну дигідрохлориду із Прикладу 2, стадія 1, і ізобутиральдегіду замість ацетону. Неочищений продукт очистили з допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{23}H_{32}ClN_6O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 443,2; знайдено: 443,1. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.29 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.37 (q, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.01 (m, 2H), 3.87 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.05 (t, 1H), 2.86 (t, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.18 (d, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.82 (d, 3H), 1.62 (m, 1H), 0.89 (d, 6H) ppm.

Приклад 8: 1-{1-[3-(1-втор-бутилазетидин-3-іл)-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл]етил}-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін



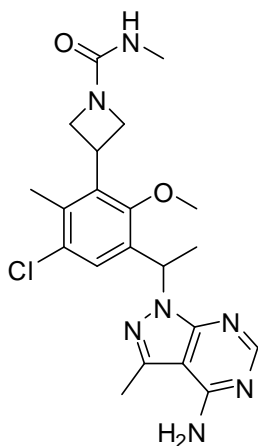
Цю сполуку одержали за аналогічним способом, що описані для Прикладу 1, з використанням рацемічного 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну дигідрохлориду із Прикладу 2, стадія 1, і 2-бутанону замість ацетону. Неочищений продукт очистили з допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту. Продукт виділили у вигляді суміші діастереомерів. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{23}H_{32}ClN_6O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 443,2; знайдено: 443,1

Приклад 9: 1-(1-{5-хлор-2-метокси-3-[1-(2-метоксіетил)азетидин-3-іл]-4-метилфеніл}етил)-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін



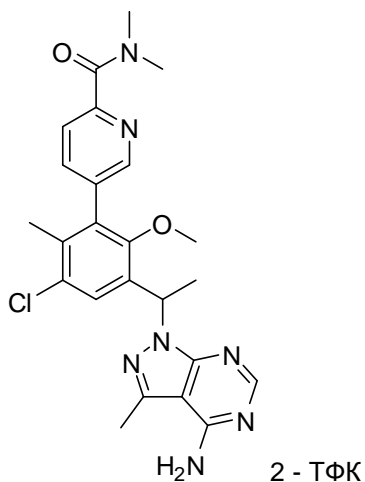
Цю сполуку одержали за аналогічним способом, що описані для Прикладу 1, з використанням рацемічного 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-аміну дигідрохлориду із Прикладу 2, стадія 1, і метоксиацетальдегіду замість ацетону. Неочищений продукт очистили з допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{22}H_{30}ClN_6O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 445,2; знайдено: 445,2.

Приклад 10: 3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}-N-метилазетидин-1-карбоксамід

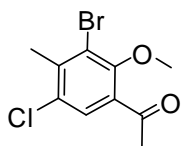


Цю сполуку одержали за аналогічним способом, що описані для Прикладу 2, з використанням метилізоціанату замість ацетилхлориду. Неочищений продукт очистили з допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{21}H_{27}ClN_7O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 444,2; знайдено: 444,2.

Приклад 11: 5-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду біс(трифторацетат)



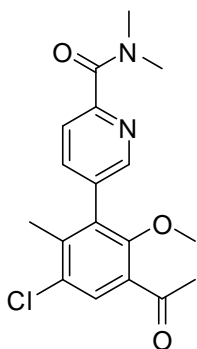
Стадія 1: 1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етанон



5

До перемішаного розчину 1-(5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етанону (5,00 г, 25,2 ммоль, виробництво Oakwood) в оцтовій кислоті (100 мл) додали N-бромсукцинімід (4,93 г, 27,7 ммоль), і одержану суміш нагрівали при 100 °С протягом 18 годин. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш концентрували *in vacuo*, потім нейтралізували насиченим розчином бікарбонату натрію, відфільтрували нерозчинний сукцинімід. Фільтрат екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промили насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, а потім концентрували до сухості під пониженням тиском. Залишок очистили на силікагелі, елюючи від 0 до 50 % EtOAc в гексанах, з одержанням заданих продуктів (2,66 г, 38 %). Розрахункове значення по РХМС для C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>BrClO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 277,0; знайдено: 277,0. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 МГц): δ 7.70 (1H, s), 3.77 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.50 (3H, s) ppm.

Стадія 2: 5-(3-ацетил-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід

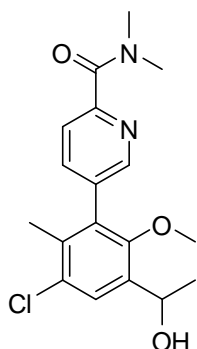


20

До суміші 1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етанону (0,38 г, 1,4 ммоль) і N,N-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-карбоксаміду (виробництво РерТех, 0,46 г, 1,6 ммоль) в 1,4-діоксані (6 мл) додали карбонат калію (0,38 г, 2,7 ммоль) у воді (2 мл). Реакційну суміш продули N<sub>2</sub>. Додали тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (0,095 г, 0,082 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при 100 °С. Реакційну суміш розбавили водою, екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари висушили над MgSO<sub>4</sub>, концентрували і очистили на силікагелі (елюючи 0-100 % EtOAc в гексанах) з одержанням заданого продукту. Розрахункове значення по РХМС для C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 347,1; знайдено: 347,1

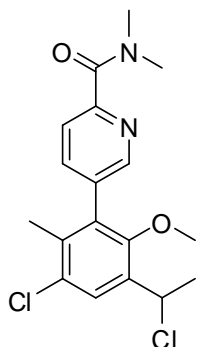
Стадія 3: 5-[3-хлор-5-(1-гідроксіетил)-6-метокси-2-метилфеніл]-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід

30



До розчину 5-(3-ацетил-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду (106 мг, 0,306 ммоль) в метанолі (2 мл), охолоджену до 0 °С, додали тетрагідроборат натрію (14 мг, 0,37 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, потім погасили водою, екстрагували EtOAc. Органічні шари висушили над MgSO<sub>4</sub> і концентрували з одержанням неочищеного спирту. Розрахункове значення по РХМС для C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 349,1; знайдено: 349,1.

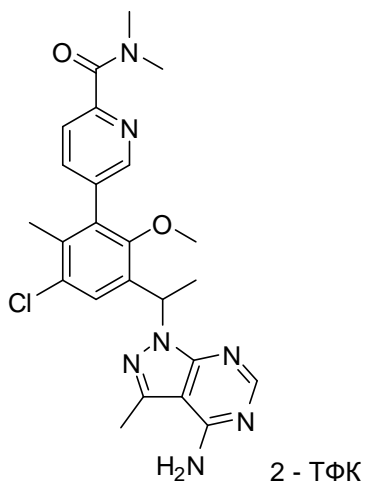
Стадія 4: 5-[3-хлор-5-(1-хлоретил)-6-метокси-2-метилфеніл]-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід



Ціанурхлорид (85 мг, 0,46 ммоль) додали до N,N-диметилформаміду (0,036 мл, 0,46 ммоль) при кімнатній температурі. Після утворення білої твердої речовини (10 хвилин), додали метиленхлорид (2 мл), потім 5-[3-хлор-5-(1-гідроксіетил)-6-метокси-2-метилфеніл]-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід (115 мг, 0,330 ммоль, із Прикладу 11, стадія 3). Після додавання суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додали воду, а потім розбавили дихлорметаном. Органічну фазу промили насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub>, водою і насиченим сольовим розчином, потім висушили над MgSO<sub>4</sub>, концентрували. Залишок очистили на силікагелі (елюючи від 0 до 80 % EtOAc в гексанах) з одержанням заданого продукту (76 мг, 63 %). Розрахункове значення по РХМС для C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 367,1; знайдено: 367,0.

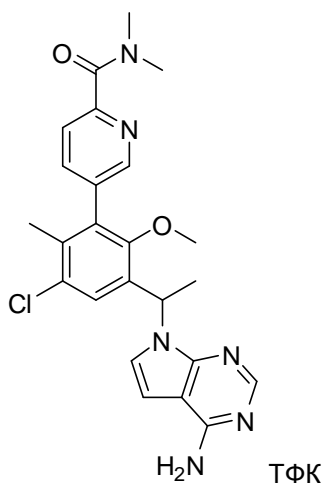
Стадія 5: 5-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду біс(трифторацетат)





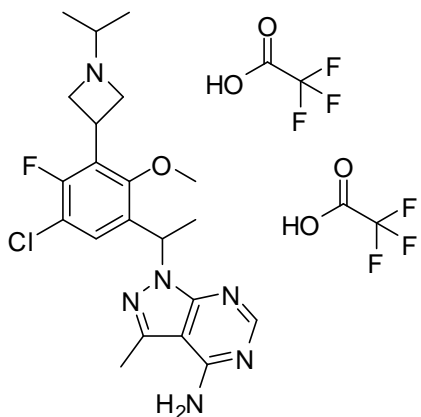
До розчину 3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (6,1 мг, 0,041 ммоль) в N,N-диметилформаміді (0,4 мл) додали гідрид натрію (60 %, 2,0 мг, 0,082 ммоль) при 0 °C і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. До одержаної суміші додали розчин 5-[3-хлор-5-(1-хлоретил)-6-метокси-2-метилфеніл]-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду (15,0 мг, 0,0408 ммоль) в N,N-диметилформаміді (0,2 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Неочищену суміш очистили на ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,05 % ТФК, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту у вигляді біс-ТФК солі. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 480,2; знайдено: 480,1.

Приклад 12: 5-{3-[1-(4-аміно-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду трифторацетат

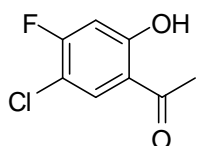


До суміші 7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-аміну сульфату (виробництво Oakwood, 20 мг, 0,086 ммоль), карбонату цезію (42 мг, 0,13 ммоль) і йодиду калію (1,4 мг, 0,0086 ммоль) в N,N-диметилформаміді (0,91 мл) додали 5-[3-хлор-5-(1-хлоретил)-6-метокси-2-метилфеніл]-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід (32 мг, 0,086 ммоль) і перемішували одержану суміш при 140 °C протягом 1 години. Суміш розбавили метанолом і очистили на ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,05 % ТФК, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 465,2; знайдено: 465,1.

Приклад 13: 1-{1-[5-хлор-4-фтор-3-(1-ізопропілазетидин-3-іл)-2-метоксифеніл]етил}-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну біс(трифторацетат)



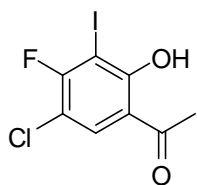
Стадія 1: 1-(5-хлор-4-фтор-2-гідроксифеніл)етанон



5

До 4-хлор-3-фторфенолу (виробництво Aldrich, 20 мг, 100 ммоль) додали ацетилхлорид (14,1 мл, 199 ммоль) під  $N_2$  при перемішуванні. Одержана суміш швидко перетворилась у прозорий розчин при кімнатній температурі, і його нагрівали при 60 °C протягом 2 годин. До одержаної суміші частинами додали трихлорид алюмінію (25,0 г, 187 ммоль) і нагрівали реакційну суміш при 180 °C протягом 30 хвилин. Тверді речовини повільно розчинились при високій температурі. Реакційну суміш потім охолодили до кімнатної температури, обережно повертаючи колбу, щоб тверда речовина утворила тонкий шар всередині колби, а потім повільно погасили 1,0 н. HCl (300 мл), охолоджуючи на крижаній бані і перемішуючи протягом ночі. Жовтий осад промили водою і висушили під вакуумом з одержанням заданого продукту у вигляді жовтої твердої речовини (23,8 г), який напряду використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

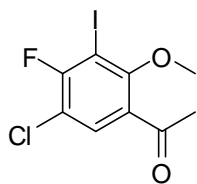
Стадія 2: 1-(5-хлор-4-фтор-2-гідрокси-3-йодфеніл)етанон



20

Розчин 1-(5-хлор-4-фтор-2-гідроксифеніл)етанону (23,8 г, 126 ммоль) в оцтовій кислоті (100 мл) обробили N-йодсукцинімідом (34,1 г, 151 ммоль) і перемішували при 70 °C протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували, розбавили EtOAc і погасили насиченим розчином  $NaHCO_3$  до припинення виділення бульбашок. Органічні шари відділили, промили водою, висушили над  $MgSO_4$  і випарили з одержанням заданого продукту, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 3: 1-(5-хлор-4-фтор-3-йод-2-метоксифеніл)етанон

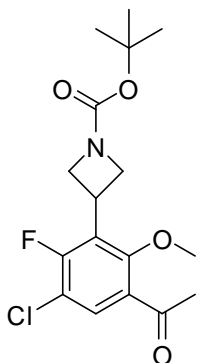


30

1-(5-хлор-4-фтор-2-гідрокси-3-йодфеніл)етанон (13 г, 41 ммоль) розчинили у N,N-диметилформаміді (41,3 мл). Додали метилйодид (3,9 мл, 62 ммоль), потім карбонат калію (11 г, 83 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 60 °C протягом 1 години. Суміш охолодили до

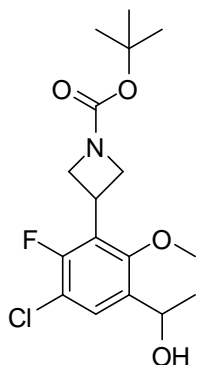
кімнатної температури, розбавили ефіром. Органічні шари відділили і об'єднали, промили водою, висушили над  $\text{MgSO}_4$ , концентрували і очистили на силікагелі (елюючи від 0 до 10 %  $\text{EtOAc}$  в гексанах) з одержанням заданого продукту (10 г, 70 %). Розрахункове значення по РХМС для  $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClFIO}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ :  $m/z = 328,9$ ; знайдено: 328,9.

5 Стадія 4: трет-бутил-3-(3-ацетил-5-хлор-6-фтор-2-метоксифеніл)азетидин-1-карбоксилат



10 Цинк (0,682 г, 10,4 ммоль) суспендували з 1,2-дихлоретаном (0,0598 мл, 0,694 ммоль) в N,N-диметилформаміді (12 мл). Суміш нагрівали при 70 °C протягом 10 хвилин, а потім охолодили до кімнатної температури. По краплях додали триметилхлорсилан (0,088 мл, 0,69 ммоль) і продовжували перемішування протягом 1 години. потім додали розчин трет-бутил-3-йодазетидин-1-карбоксилату (2,5 г, 8,7 ммоль) в N,N-диметилформаміді (10 мл) і нагрівали суміш при 40 °C протягом 1 години, потім додали суміш 1-(5-хлор-4-фтор-3-йод-2-метоксифеніл)етанону (3,0 г, 9,1 ммоль), трис(дифеніл)фосфін (0,16 г, 0,17 ммоль) і три-(2-фурил)фосфін (0,081 г, 0,35 ммоль) в N,N-диметилформаміді (20 мл). Реакційну суміш нагрівали до 70 °C і перемішували протягом ночі. Потім суміш охолодили до кімнатної температури і розділили між ефіром і насиченим розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Органічні шари промили водою, висушили над  $\text{MgSO}_4$ , концентрували і очистили на силікагелі (елюючи від 0 до 25 %  $\text{EtOAc}$  в гексанах) з одержанням заданого продукту (0,8 г). Розрахункове значення по РХМС для  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClFNO}_4\text{Na}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ :  $m/z = 380,1$ ; знайдено: 380,1.

15 Стадія 5: трет-бутил-3-[3-хлор-2-фтор-5-(1-гідроксіетил)-6-метоксифеніл]азетидин-1-карбоксилат

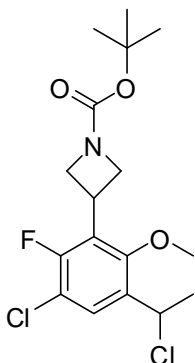


25

До розчину трет-бутил-3-(3-ацетил-5-хлор-6-фтор-2-метоксифеніл)азетидин-1-карбоксилату (0,17 г, 0,48 ммоль) в метанолі (3 мл), охолоджену до 0 °C, додали тетрагідроборат натрію (0,022 г, 0,57 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, потім погасили водою, екстрагували  $\text{EtOAc}$ . Органічні шари об'єднали, висушили над  $\text{MgSO}_4$  і концентрували з одержанням неочищеного спирту (0,19 г). Розрахункове значення по РХМС для  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{ClFNO}_4\text{Na}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ :  $m/z = 382,1$ ; знайдено: 382,0.

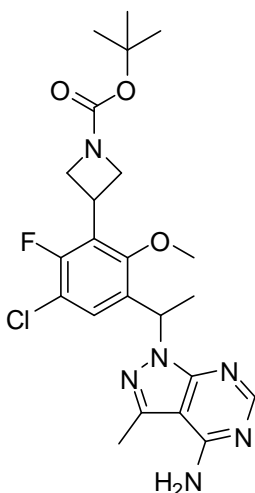
30 Стадія 6: трет-бутил-3-[3-хлор-5-(1-хлоретил)-2-фтор-6-метоксифеніл]азетидин-1-карбоксилат

35



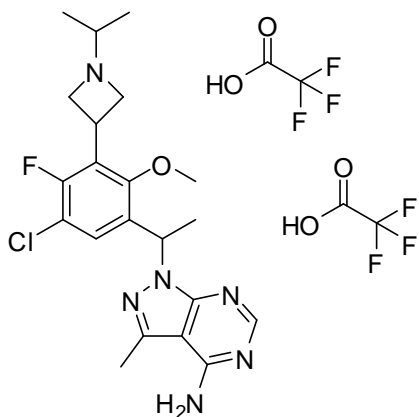
Ціанурхлорид (140 мг, 0,78 ммоль) додали до N,N-диметилформаміду (0,059 мл, 0,77 ммоль) при кімнатній температурі. Після утворення білої твердої речовини (приблизно 10 хвилин), додали метиленхлорид (4 мл), потім трет-бутил-3-[3-хлор-2-фтор-5-(1-гідроксіетил)-6-метоксифеніл]азетидин-1-карбоксилат (197 мг, 0,547 ммоль). Після додавання суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додали воду, а потім розбавили дихлорметаном. Органічні фази промили насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ , водою і насиченим сольовим розчином, висушили над  $\text{MgSO}_4$  і концентрували. Одержаний залишок очистили на силікагелі (елюючи 0-30 % EtOAc в гексанах) з одержанням заданого продукту (110 мг, 53 %).

Стадія 7: трет-бутил-3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-фтор-2-метоксифеніл}азетидин-1-карбоксилат



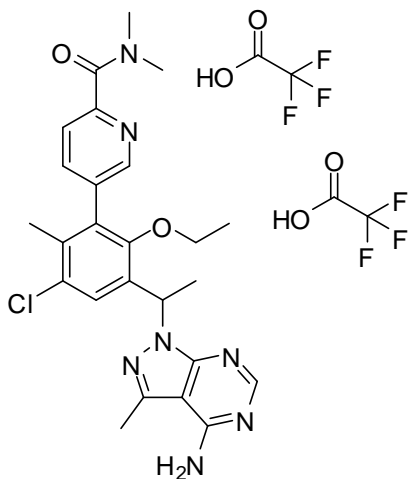
До розчину 3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (7,9 мг, 0,053 ммоль) в N,N-диметилформаміді (0,6 мл) додали гідрид натрію (60 %, 2,5 мг, 0,11 ммоль) при 0 °C і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. До цієї суміші додали розчин трет-бутил-3-[3-хлор-5-(1-хлоретил)-2-фтор-6-метоксифеніл]азетидин-1-карбоксилату (20 мг, 0,053 ммоль) в N,N-диметилформаміді (0,3 мл). Реакційну суміш перемішували при 35 °C протягом ночі, потім погасили водою, екстрагували ефіром. Об'єднані органічні шари висушили над  $\text{MgSO}_4$  і концентрували з одержанням заданого продукту, який напямую використовували на наступній стадії. Розрахункове значення по РХМС для  $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{ClFN}_6\text{O}_3$   $(\text{M}+\text{H})^+$ :  $m/z = 491,2$ ; знайдено: 491,1.

Стадія 8: 1-{1-[5-хлор-4-фтор-3-(1-ізопропілазетидин-3-іл)-2-метоксифеніл]етил}-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну біс(трифторацетат)



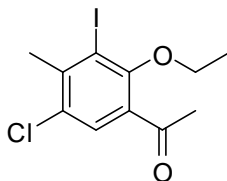
- Суміш трет-бутил-3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-фтор-2-метоксифеніл}азетидин-1-карбоксилату (14 мг, 0,028 ммоль) в метиленхлориді (0,2 мл) обробляли 4,0 М хлороводнем в діоксані (0,2 мл, 0,8 ммоль) при кімнатній температурі протягом 1 години, а потім розчинник видалили з одержанням HCl солі 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-4-фтор-2-метоксифеніл)етил]-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну. До суміші неочищеної HCl солі в ацетонітрилі (0,1 мл)/метанолі (0,1 мл)/тетрагідрофурані (0,1 мл) додали N,N-діізопропілетиламін (0,1 мл, 0,6 ммоль), потім ацетон (0,050 мл, 0,68 ммоль). Суміш перемішували протягом 30 хвилин, потім додали триацетоксиборгідрид натрію (0,030 г, 0,14 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім погасили і очистили на ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,05 % ТФК, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту у вигляді ТФК солі. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{21}H_{27}ClF_6O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 433,2; знайдено: 433,1.

Приклад 14: 5-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду біс(трифторацетат)



20

Стадія 1: 1-(5-хлор-2-етокси-3-йод-4-метилфеніл)етанон



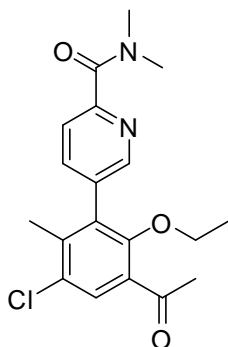
25

1-(5-хлор-2-гідрокси-3-йод-4-метилфеніл)етанон (18,9 г, 60,9 ммоль) (із Прикладу 1, стадія 1) розчинили в N,N-диметилформаміді (60,8 мл). Додали йодетан (7,3 мл, 91 ммоль), потім карбонат калію (17 г, 120 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 60 °C протягом 1 години. Суміш охолодили до кімнатної температури, розбавили ефіром. Органічні шари об'єднали,

промили водою, висушили над  $\text{MgSO}_4$ , концентрували і очистили на силікагелі (елююючи від 0 до 10 %  $\text{EtOAc}$  в гексанах) з одержанням заданого продукту (18,9 г, 91,7 %). Розрахункове значення по РХМС для  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClIO}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 339,0$ ; знайдено: 339,0.

Стадія 2: 5-(3-ацетил-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл)-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід

5

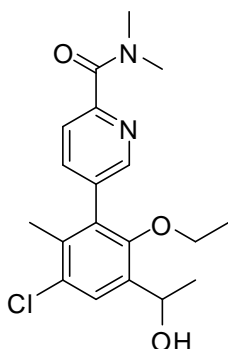


до суміші 1-(5-хлор-2-етокси-3-йод-4-метилфеніл)етанону (0,69 г, 2,0 ммоль) і N,N-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-карбоксаміду (0,68 г, 2,4 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) додали карбонат калію (0,56 г, 4,1 ммоль) у воді (3 мл, 200 ммоль). Реакційну суміш продули  $\text{N}_2$ . Додали тетракс(трифенілфосфін)паладій (0) (0,24 г, 0,20 ммоль) і продули  $\text{N}_2$ . Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 95 °C. Реакційну суміш розбавили водою, екстрагували  $\text{EtOAc}$ . Об'єднані органічні шари висушили над  $\text{MgSO}_4$ , концентрували і очистили на силікагелі (елююючи 0-90 %  $\text{EtOAc}$  в гексанах) з одержанням заданого продукту (0,6 г, 82 %). Розрахункове значення по РХМС для  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClN}_2\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 361,1$ ; знайдено: 361,0.

10

15

Стадія 3: 5-[3-хлор-6-етокси-5-(1-гідроксіетил)-2-метилфеніл]-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід

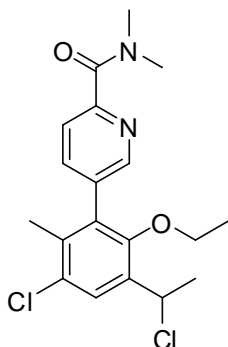


20

До розчину 5-(3-ацетил-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл)-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду (0,60 г, 1,7 ммоль) в метанолі (10 мл), охолоджену до 0 °C, додали тетрагідроборат натрію (0,075 г, 2,0 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, потім погасили водою, екстрагували  $\text{EtOAc}$ . Екстракти висушили над  $\text{MgSO}_4$  і концентрували з одержанням неочищеного спирту (0,6 г). Розрахункове значення по РХМС для  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ClN}_2\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 363,1$ ; знайдено: 363,0.

25

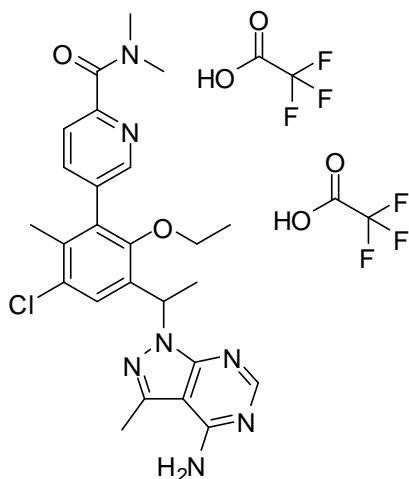
Стадія 4: 5-[3-хлор-5-(1-хлоретил)-6-етокси-2-метилфеніл]-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід



30

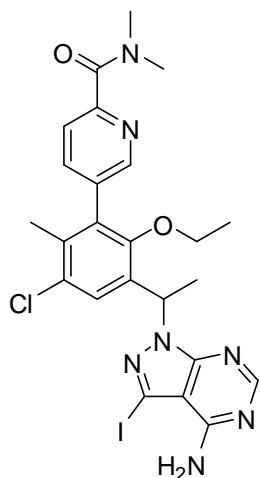
Ціанурхлорид (0,43 г, 2,3 ммоль) додали до N,N-диметилформаміду (0,18 мл, 2,3 ммоль) при кімнатній температурі. Після утворення білої твердої речовини (10 хвилин), додали метиленхлорид (10 мл), потім 5-[3-хлор-6-етокси-5-(1-гідроксietил)-2-метилфеніл]-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід (0,6 г, 2 ммоль). Після додавання суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім розбавили дихлорметаном і промили насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub>. Органічні шари висушили над MgSO<sub>4</sub>, концентрували. Залишок очистили на силікагелі (елюючи від 0 до 50 % EtOAc в гексанах) з одержанням заданого продукту (0,58, 90 %). Розрахункове значення по РХМС для C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 381,1; знайдено: 381,0.

Стадія 5: 5-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду біс(трифторацетат)



До розчину 3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (47 мг, 0,31 ммоль) в N,N-диметилформаміді (3 мл) додали гідрид натрію (60 %, 12,6 мг, 0,524 ммоль) при 0 °C і перемішували одержану суміш при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. До цієї суміші додали розчин 5-[3-хлор-5-(1-хлоретил)-6-етокси-2-метилфеніл]-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду (100 мг, 0,3 ммоль, із Прикладу 14, стадія 4) в N,N-диметилформаміді (1 мл). Реакційну суміш перемішували при 35 °C протягом ночі. Реакційну суміш погасили і нанесли на ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,05 % ТФК, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту у вигляді біс-ТФК солі. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 494,2; знайдено: 494,1.

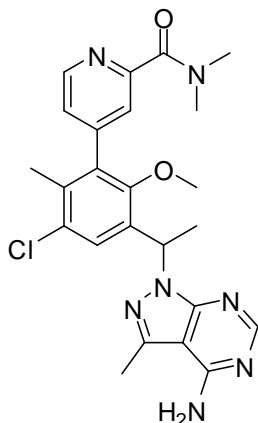
Приклад 15: 5-{3-[1-(4-аміно-3-йод-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід



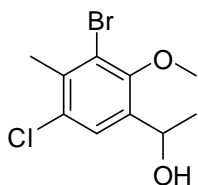
До суміші 3-йод-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (виробництво CNH Technologies, 120 мг, 0,46 ммоль), карбонату цезію (200 мг, 0,62 ммоль) і йодиду калію (7,0 мг, 0,042 ммоль) в N,N-

диметилформаміді (1 мл) додали 5-[3-хлор-5-(1-хлоретил)-6-етокси-2-метилфеніл]-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід (160 мг, 0,42 ммоль, із Прикладу 14, стадія 4) і перемішували суміш при 140 °С протягом 1 години. Реакційну суміш розбавили водою, екстрагували ефіром. Об'єднані органічні шари висушили над  $\text{MgSO}_4$ , концентрували і очистили на силікагелі (елюючи від 0 до 10 %  $\text{MeOH}$  в дихлорметані) з одержанням заданого продукту (0,12 г, 47 %). Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{ClIN}_7\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 606,1$ ; знайдено: 606,0.

Приклад 16: 4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід

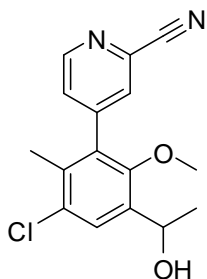


Стадія 1: 1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етанол



Тетрагідроборат натрію (0,31 г, 8,1 ммоль) додали до суміші 1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етанону (із Прикладу 11, стадія 1) (1,5 г, 5,4 ммоль) в метанолі (25 мл) при 0 °С, і одержану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчинник видалили, а одержаний залишок розбавили етилацетатом, промили насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ , водою, насиченим сольовим розчином, потім висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтрували і концентрували. Неочищений продукт очистили силікагелевою хроматографією, елюючи від 0 до 40 %  $\text{EtOAc}$  в гексанах (0,30 г, 90 %).

Стадія 2: 4-[3-хлор-5-(1-гідроксіетил)-6-метокси-2-метилфеніл]піридин-2-карбонітрил

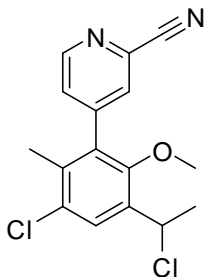


Суміш 1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етанолу (0,30 г, 1,10 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-карбонітрилу (виробництво Combi-Blocks, 0,27 г, 1,2 ммоль), карбонату натрію (230 мг, 2,1 ммоль) і [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II), комплексу з дихлорметаном (1:1) (100 мг, 0,13 ммоль) в ацетонітрилі (8 мл)/воді (2 мл) дегазували, а потім заповнили  $\text{N}_2$ . Реакційну суміш перемішували при 95 °С протягом 2 годин, потім охолодили і розбавили етилацетатом, промили насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ , водою, насиченим сольовим розчином, висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтрували і концентрували. Неочищений продукт очистили силікагелевою



хроматографією, елюючи від 0 до 40 % EtOAc в гексанах (0,249 г, 75 %). Розрахункове значення по РХМС для  $C_{16}H_{16}ClN_2O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 303,1; знайдено: 303,0.

Стадія 3: 4-[3-хлор-5-(1-хлоретил)-6-метокси-2-метилфеніл]піридин-2-карбонітрил



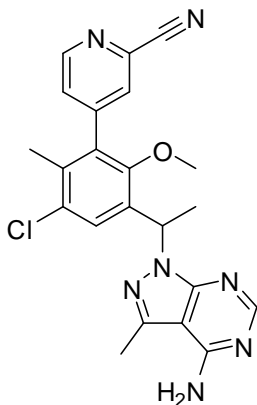
5

Суміш ціанурхлориду (170 мг, 0,94 ммоль) і N,N-диметилформаміду (73 мкл, 0,94 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, а потім додали розчин 4-[3-хлор-5-(1-гідроксіетил)-6-метокси-2-метилфеніл]піридин-2-карбонітрилу (190 мг, 0,628 ммоль) в метиленхлориді (4 мл) і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш розбавили метиленхлоридом, промили насиченим розчином  $NaHCO_3$ , водою, насиченим сольовим розчином, висушили над  $Na_2SO_4$ , відфільтрували і концентрували. Неочищений продукт використовували на наступній стадії без очищення (121 мг, 60 %). Розрахункове значення по РХМС для  $C_{16}H_{15}Cl_2N_2O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 321,0; знайдено: 321,0.

10

15

Стадія 4: 4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}піридин-2-карбонітрил

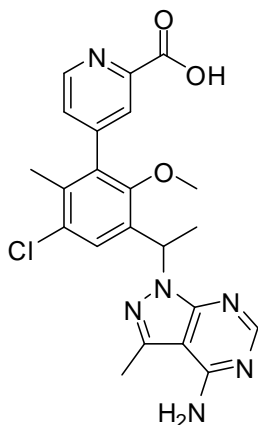


20

Гідрид натрію (20 мг, 0,50 ммоль) додали до суміші 4-[3-хлор-5-(1-хлоретил)-6-метокси-2-метилфеніл]піридин-2-карбонітрилу (90 мг, 0,28 ммоль), 3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (63 мг, 0,42 ммоль) в N,N-диметилформаміді (4 мл) і перемішували реакційну суміш при 30 °C протягом ночі. Суміш охолодили, обробили водою, а потім відфільтрували з одержанням заданого продукту. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{22}H_{21}ClN_7O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 434,1; знайдено: 434,2

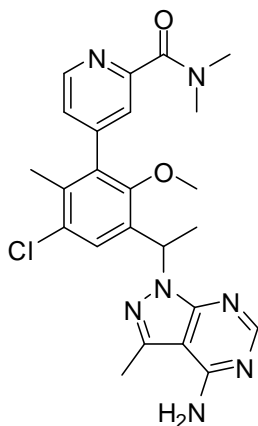
25

Стадія 5: 4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}піридин-2-карбонова кислота



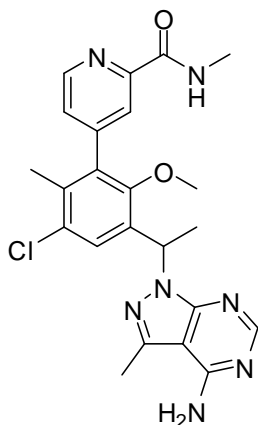
Гідроксид натрію (1,0 М) у воді (0,70 мл, 0,70 ммоль) додали до суміші 4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}піридин-2-карбонітрилу (0,060 г, 0,14 ммоль) в етанолі (1,0 мл), і одержану суміш нагрівали при 95 °С протягом 6 годин. В цей час додали концентровану HCl, щоб довести рН до ~ 3. Розчинник видалили, а залишок використовували на наступній стадії без додаткового очищення. Розрахункове значення по РХМС для C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 453,1; знайдено: 453,2.

Стадія 6: 4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід



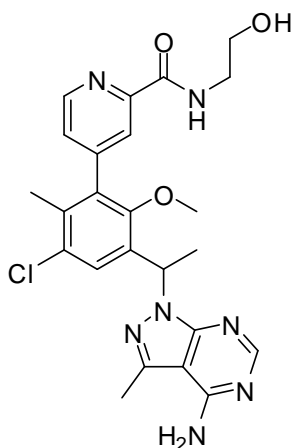
2,0 М диметиламіну в ТГФ (0,14 мл, 0,28 ммоль) додали до розчину 4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}піридин-2-карбонової кислоти (9,6 мг, 0,021 ммоль) і бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонію гексафторфосфату (10 мг, 0,03 ммоль) в N,N-диметилформаміді (0,7 мл) при кімнатній температурі, потім додали триетиламін (8,8 мкл, 0,064 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години. Неочищену суміш очистили з допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 480,2; знайдено: 480,2.

Приклад 17: 4-(3-(1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-N-метилпіколінамід



5 Цю сполуку одержували такими ж способами, які описані для Прикладу 16, стадія 6, з використанням 2,0 М розчину метиламіну в ТГФ замість 2,0 М диметиламіну в ТГФ. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{23}H_{25}ClN_7O_2$   $(M+H)^+$ :  $m/z = 466,2$ ; знайдено: 466,2.

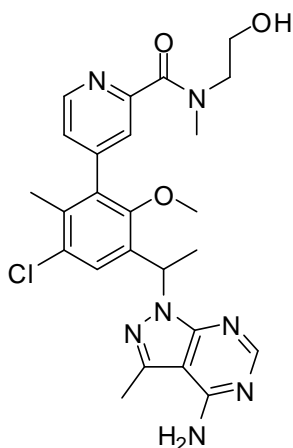
Приклад 18: 4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}-N-(2-гідроксіетил)піридин-2-карбоксамід



10

15 Цю сполуку одержували такими ж способами, які описані для Прикладу 16, стадія 6, з використанням етаноламіну замість 2,0 М диметиламіну в ТГФ. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{24}H_{27}ClN_7O_3$   $(M+H)^+$ :  $m/z = 496,2$ ; знайдено: 496,2.

Приклад 19: 4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}-N-(2-гідроксіетил)-N-метилпіридин-2-карбоксамід

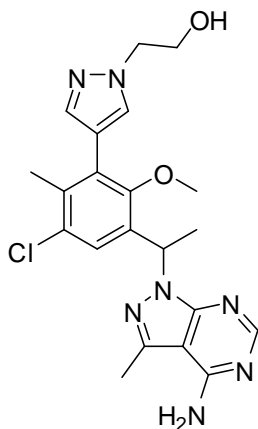


20

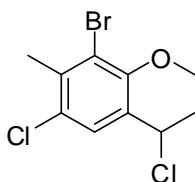
Цю сполуку одержували такими ж способами, які описані для Прикладу 16, стадія 6, з

використанням 2-(метиламіно)етанолу замість 2,0 М диметиламіну в ТГФ. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{25}H_{29}ClN_7O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 510,2; знайдено: 510,2.

Приклад 20: 2-(4-(3-(1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-1Н-піразол-1-іл)етанол

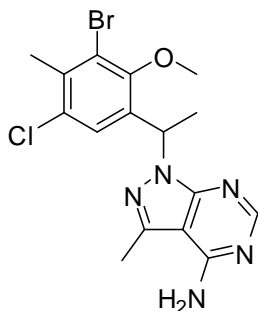


Стадія 1: 3-бром-1-хлор-5-(1-хлоретил)-4-метокси-2-метилбензол



Суміш ціанурхлориду (1,7 г, 9,2 ммоль) і N,N-диметилформаміду (710 мкл, 9,2 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, а потім додали розчин 1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етанолу (із Прикладу 16, стадія 1) (1,72 г, 6,15 ммоль) в метиленхлориді (34 мл) і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш розбавили метиленхлоридом, промили насиченим розчином  $NaHCO_3$ , водою, насиченим сольовим розчином, висушили над  $Na_2SO_4$ , відфільтрували і концентрували. Неочищений продукт очистили силікагелевою хроматографією, елюючи від 0 до 10 % EtOAc в гексанах (1,01 г, 60 %).

Стадія 2: 1-[1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін

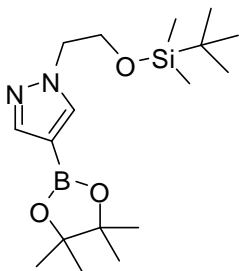


Гідрид натрію (36 мг, 0,91 ммоль) додали до суміші 3-бром-1-хлор-5-(1-хлоретил)-4-метокси-2-метилбензолу (150 мг, 0,503 ммоль), 3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (110 мг, 0,76 ммоль) в N,N-диметилформаміді (8 мл) і перемішували реакційну суміш при 30 °C протягом ночі. Суміш розбавили метиленхлоридом, промили насиченим розчином  $NaHCO_3$ , водою, насиченим сольовим розчином, висушили над  $Na_2SO_4$ , відфільтрували і концентрували. Неочищений продукт очистили силікагелевою хроматографією, елюючи від 0 до 70 % EtOAc в  $CH_2Cl_2$  (103 мг, 50 %). Розрахункове значення по РХМС для  $C_{16}H_{18}BrClN_5O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 410,0; знайдено: 410. Рацемічні продукти нанесли на колонку Phenomenex Lux-Cellulose 1 (21,1 x 250

мм, розмір часток 5 мікрон), елюючи 5 % етанолу в гексанах зі швидкістю потоку 18 мл/хв., ~ 13 мг/введ., з одержанням двох енантіомерів.

Стадія 3: 1-(2-([трет-бутил(диметил)силіл]оксі)етил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол

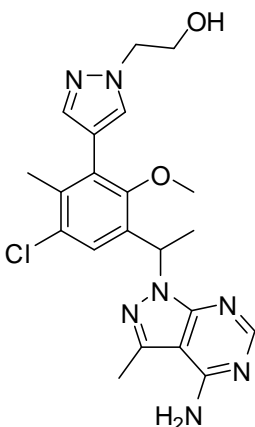
5



Трет-бутоксид калію (1,0 М) в ТГФ (0,60 мл, 0,60 ммоль) додали до розчину 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу (0,1 г, 0,5 ммоль) в N,N-диметилформаміді (1,5 мл) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин, потім охолодили до 0 °С і обробили (2-брометокси)(трет-бутил)диметилсиланом (0,2 мл, 0,8 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім розбавили етилацетатом, промили насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub>, водою, насиченим сольовим розчином, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували і концентрували з одержанням неочищеного продукту, який очистили силікагелевою хроматографією, елюючи від 0 до 30 % EtOAc в гексанах. Розраховано для C<sub>17</sub>H<sub>34</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 353,2; знайдено: 353,1.

15

Стадія 4: 2-(4-(3-(1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-1H-піразол-1-іл)етанол



20

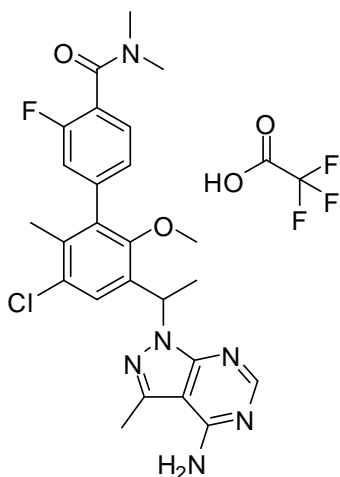
Суміш 1-[1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (0,026 г, 0,062 ммоль) (хірального чистого, перший пік зі стадії 2), 1-(2-([трет-бутил(диметил)силіл]оксі)етил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу (0,024 г, 0,069 ммоль), карбонату натрію (13 мг, 0,12 ммоль) і [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II), комплексу з дихлорметаном (1:1) (6,1 мг, 0,0075 ммоль) в ацетонітрилі (0,5 мл)/воді (0,1 мл) дегазували, потім заповнили N<sub>2</sub>. Реакційну суміш перемішували при 95 °С протягом 2 годин, потім обробили концентрованою HCl (0,1 мл), а потім перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Неочищену суміш очистили з допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту. Продукт виділили у вигляді одного енантіомера. Розрахункове значення по РХМС для C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 442,2; знайдено: 442,2.

25

30

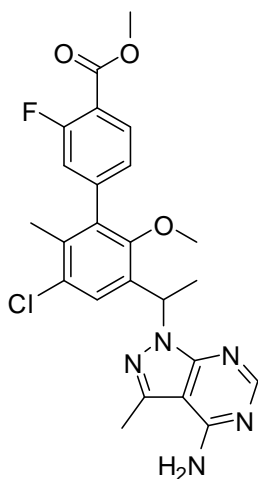
35

Приклад 21: 3'-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5'-хлор-3-фтор-2'-метокси-N,N,6'-триметилбіфеніл-4-карбоксаміду трифторацетат



Стадія 1: Метил-3'-(1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-5'-хлор-3-фтор-2'-метокси-6'-метилбіфеніл-4-карбоксилат

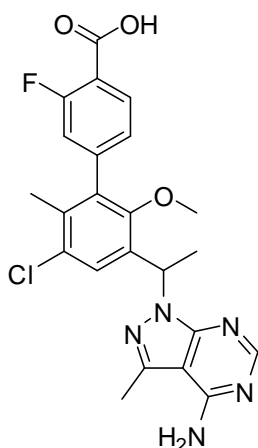
5



Суміш 1-[1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (60 мг, 0,15 ммоль, хірального чистого, перший Пік із Прикладу 20, стадія 2), [3-фтор-4-(метоксикарбоніл)феніл]боронової кислоти (виробництво Combi-Blocks, 0,041 г, 0,20 ммоль), карбонату натрію (36 мг, 0,34 ммоль) і [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II), комплексу з дихлорметаном (1:1) (6 мг, 0,007 ммоль) в ацетонітрилі (1,2 мл)/воді (0,3 мл) вакуумували, а потім заповнили N<sub>2</sub>. Реакційну суміш перемішували при 95 °C протягом 2 годин. Потім розчинник видалили, а неочищену суміш очистили силікагелевою хроматографією, елюючи від 0 до 70 % EtOAc в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, з одержанням заданого продукту (54 мг, 75 %). Розрахункове значення по PXMC для C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 484,2; знайдено: 484,1

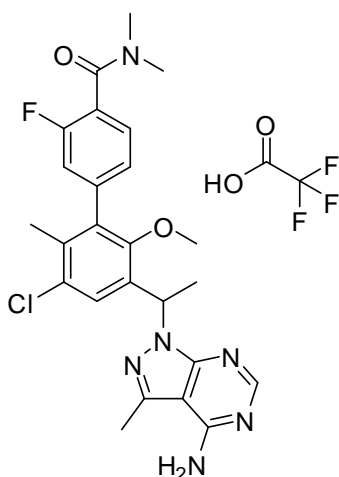
Стадія 2: 3'-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5'-хлор-3-фтор-2'-метокси-6'-метилбіфеніл-4-карбоновaя кислота

20



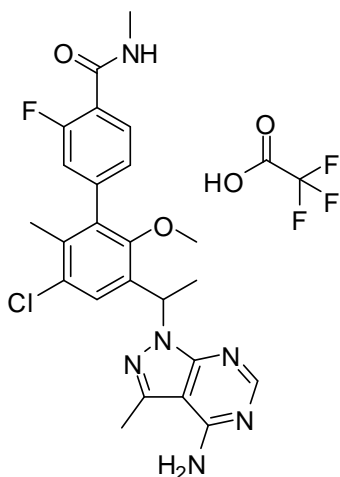
Моногідрат гідроксиду літію (13 мг, 0,31 ммоль) додали до розчину метил-3'-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5'-хлор-3-фтор-2'-метокси-6'-метилбіфеніл-4-карбоксилату, одержаного вище (0,030 г, 0,062 ммоль) в метанолі (0,2 мл)/тетрагідрофурані (0,2 мл)/воді (0,09 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 годин, потім обробили концентрованою HCl (60 мкл), щоб довести рН до 2. Розчинник видалили з одержанням неочищеного продукту, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{23}H_{22}ClFN_5O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 470,1; знайдено: 470,2

Стадія 3: 3'-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5'-хлор-3-фтор-2'-метокси-N,N,6'-триметилбіфеніл-4-карбоксаміду трифторацетат



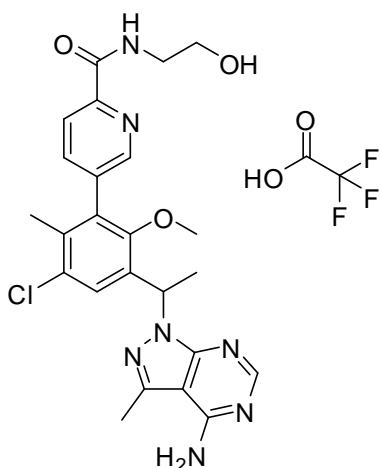
2,0 М диметиламіну в ТГФ (0,1 мл, 0,2 ммоль) додали до розчину 3'-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5'-хлор-3-фтор-2'-метокси-6'-метилбіфеніл-4-карбонової кислоти (12 мг, 0,026 ммоль), одержаної вище, і бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонію гексафторфосфату (20 мг, 0,04 ммоль) в N,N-диметилформаміді (0,7 мл) при кімнатній температурі, потім додали триетиламін (11 мкл, 0,077 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години, погасили водою. Неочищену суміш очистили на ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,05 % ТФК, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту у вигляді ТФК солі. Продукт виділили у вигляді одного енантіомера. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{25}H_{27}ClFN_6O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 497,2; знайдено: 497,2.

Приклад 22: 3'-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5'-хлор-3-фтор-2'-метокси-N,6'-диметилбіфеніл-4-карбоксаміду трифторацетат

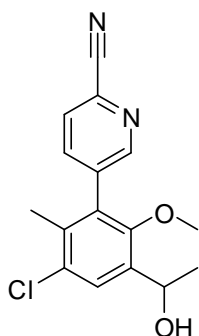


Цю сполуку одержували такими ж способами, які описані для Прикладу 21, стадія 3, з використанням 2,0 М метиламіну в ТГФ замість 2,0 М диметиламіну в ТГФ. Продукт виділили у вигляді одного енантіомера. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{24}H_{25}ClFN_6O_2$   $(M+H)^+$ :  $m/z = 483,2$ ; знайдено: 483,2.

Приклад 23: 5-(3-(1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-N-(2-гідроксіетил)піколінаміду трифторацетат



Стадія 1: 5-[3-хлор-5-(1-гідроксіетил)-6-метокси-2-метилфеніл]піридин-2-карбонітрил

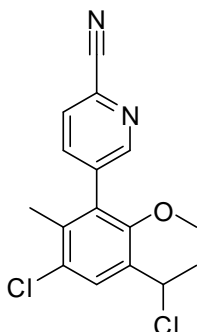


Суміш 1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етанолу (0,15 г, 0,54 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-карбонітрилу (виробництво Frontier, 0,14 г, 0,59 ммоль), карбонату натрію (110 мг, 1,1 ммоль) і [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II), комплексу з дихлорметаном (1:1) (52 мг, 0,064 ммоль) в ацетонітрилі (4 мл)/воді (1 мл) дегазували, а потім заповнили  $N_2$ . Реакційну суміш перемішували при 95 °С протягом 2 годин, охолодили, розбавили етилацетатом, промили насиченим розчином  $NaHCO_3$ , водою, насиченим сольовим розчином, а потім висушили над



$\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтрували і концентрували. Неочищений продукт очистили силікагелевою хроматографією, елюючи від 0 до 40 % EtOAc в гексанах, з одержанням заданого продукту (114 мг, 70 %). Розрахункове значення по РХМС для  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 303,1$ ; знайдено: 303,0

5 Стадія 2: 5-[3-хлор-5-(1-хлоретил)-6-метокси-2-метилфеніл]піридин-2-карбонітрил

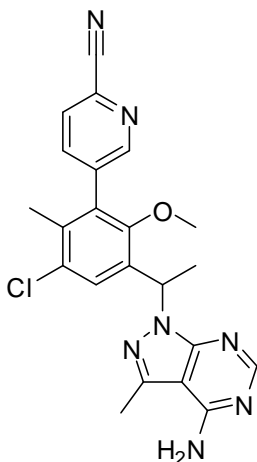


10 Суміш ціанурхлориду (170 мг, 0,94 ммоль) і N,N-диметилформаміду (73 мкл, 0,94 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, а потім додали розчин 4-[3-хлор-5-(1-гідроксіетил)-6-метокси-2-метилфеніл]піридин-2-карбонітрилу (190 мг, 0,628 ммоль) в метиленхлориді (4 мл) і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш розбавили метиленхлоридом, промили насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ , водою, насиченим сольовим розчином, висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , потім відфільтрували і концентрували. Одержаний

15 неочищений продукт використовували безпосередньо на наступній стадії без додаткового очищення (110 мг, 55 %). Розрахункове значення по РХМС для  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 321,0$ ; знайдено: 321,0.

Стадія 3: 5-[3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл]піридин-2-карбонітрил

20

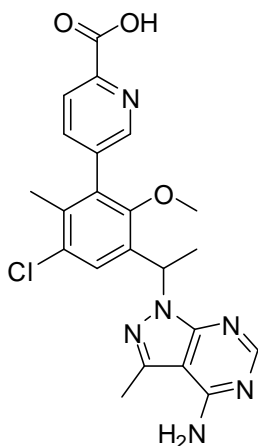


Гідрид натрію (20 мг, 0,50 ммоль) додали до суміші 5-[3-хлор-5-(1-хлоретил)-6-метокси-2-метилфеніл]піридин-2-карбонітрилу (90 мг, 0,28 ммоль), 3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (63 мг, 0,42 ммоль) в N,N-диметилформаміді (4 мл) і перемішували реакційну суміш при 30 °C протягом ночі. Суміш обробили водою, а потім відфільтрували з одержанням заданого продукту. Розрахункове значення по РХМС для  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClN}_7\text{O}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 434,1$ ; знайдено: 434,2.

25

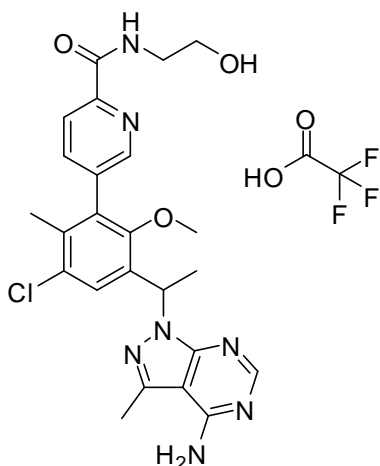
Стадія 4: 5-[3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл]піридин-2-карбонова кислота

30



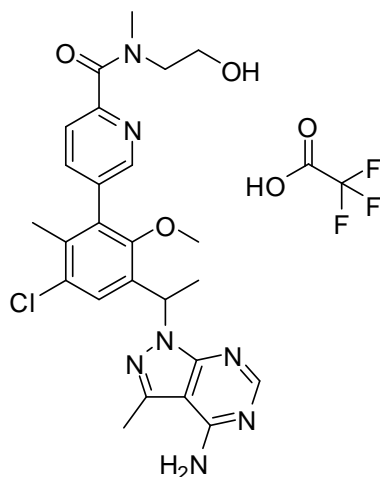
Гідроксид натрію (1,0 М) у воді (0,70 мл, 0,70 ммоль) додали до суміші 5-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}піридин-2-карбонітрилу (0,060 г, 0,14 ммоль) в етанолі (1,0 мл). Реакційну суміш нагрівали при 95 °С протягом 6 годин, потім додали концентровану НСl, щоб довести рН до ~ 3. Розчинник видалили, а одержаний залишок використовували на наступній стадії без додаткового очищення. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{22}H_{22}ClN_6O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 453,1; знайдено: 453,2.

Стадія 5: 5-(3-(1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-N-(2-гідроксіетил)піколінамід у трифторацетат

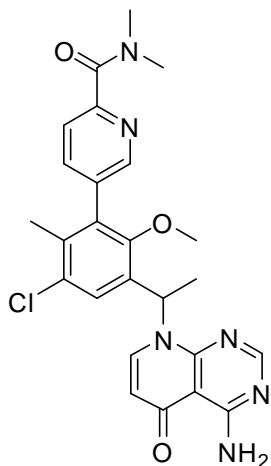


Етаноламін (15 мкл, 0,25 ммоль) додали до розчину 5-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}піридин-2-карбонової кислоти (9,6 мг, 0,021 ммоль) і бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонію гексафторфосфату (10 мг, 0,03 ммоль) в N,N-диметилформаміді (0,7 мл) при кімнатній температурі, потім додали триетиламін (8,8 мкл, 0,064 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години, а потім погасили водою. Неочищену суміш очистили на ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,05 % ТФК, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту у вигляді ТФК солі. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{24}H_{27}ClN_7O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 496,2; знайдено: 496,2.

Приклад 24: 4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}-N-(2-гідроксіетил)-N-метилпіридин-2-карбоксамід у трифторацетат

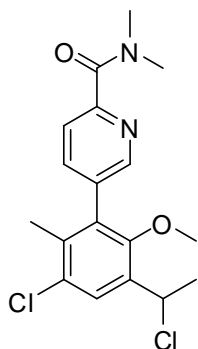


- Цю сполуку одержували такими ж способами, які описані для Прикладу 23, з використанням 2-(метиламіно)етанолу замість етаноламіну. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші.
- 5 Розрахункове значення по РХМС для C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 510,2; знайдено: 510,2.
- Приклад 25: 5-[3-[1-(4-аміно-5-оксопіrido[2,3-d]піримідин-8(5H)-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл]-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід



10

Стадія 1: 5-[3-хлор-5-(1-хлоретил)-6-метокси-2-метилфеніл]-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід

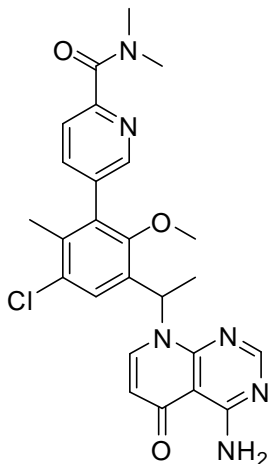


15

- Суміш ціанурхлориду (виробництво Aldrich, 690 мг, 3,7 ммоль) і N,N-диметилформаміду (290 мкл, 3,7 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, а потім додали розчин 5-[3-хлор-5-(1-гідроксіетил)-6-метокси-2-метилфеніл]-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду (869 мг, 2,49 ммоль) в метиленхлориді (14 мл) і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш розбавили метиленхлоридом, промили насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub>, водою, насиченим сольовим розчином, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували і концентрували. Продукт очистили силікагелевою хроматографією, елюючи
- 20

від 0 до 100 % EtOAc в гексанах.

Стадія 2: 5-[3-[1-(4-аміно-5-оксопіrido[2,3-d]піримідин-8(5H)-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл]-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід

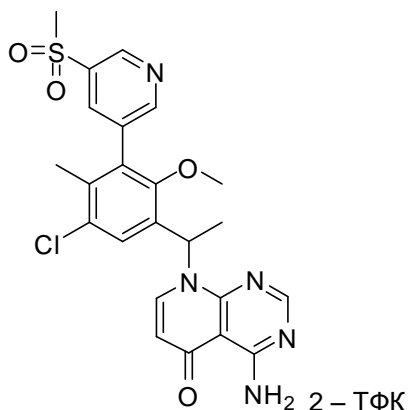


5

до суміші 4-амінопіrido[2,3-d]піримідин-5(8H)-ону (виробництво VWR, 4,8 мг, 0,030 ммоль), карбонату цезію (14 мг, 0,044 ммоль) і йодиду калію (0,50 мг, 0,0030 ммоль) в N,N-диметилформаміді (0,1 мл) додали 5-[3-хлор-5-(1-хлоретил)-6-метокси-2-метилфеніл]-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід (11 мг, 0,030 ммоль). Суміш перемішували при 140 °С протягом 1 години. Реакційну суміш нанесли на ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{25}H_{26}ClN_6O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 493,2; знайдено: 493,1. Рацемічні продукти нанесли на колонку Phenomenex Lux-Cellulose 1 (21,1 x 250 мм, розмір часток 5 мікрон), елюючи 30 % ацетону в гексанах зі швидкістю потоку 18 мл/хв., 4,2 мг/введ, з одержанням двох окремих енантіомерів. Перший елюований пік мав час утримання 15,39 хв., а другий елюований пік мав час утримання 22,98. Для другого піку: <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 9.86 (d, J = 5.6 Гц, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.65~7.58 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 6.84 (q, J = 7.2 Гц, 1H), 6.22 (d, J = 8.0 Гц), 5.95 (d, J = 5.2 Гц, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.93 (m, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.68 (d, J = 7.2 Гц, 3H) ppm.

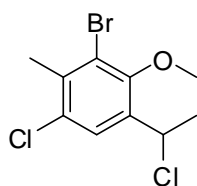
20

Приклад 26: 4-аміно-8-(1-{5-хлор-2-метокси-4-метил-3-[5-(метилсульфоніл)піридин-3-іл]феніл}етил)піrido[2,3-d]піримідин-5(8H)-ону біс(трифторацетат)



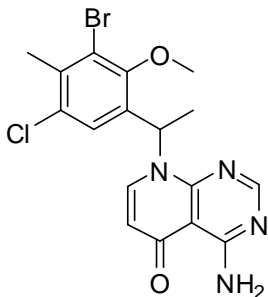
25

Стадія 1: 3-бром-1-хлор-5-(1-хлоретил)-4-метокси-2-метилбензол



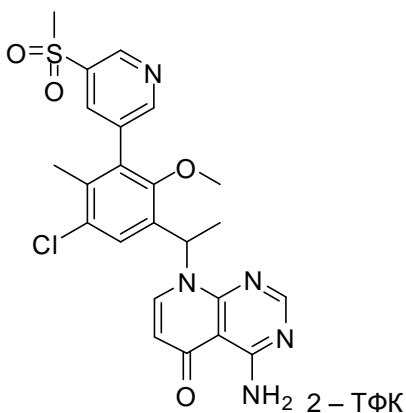
Суміш ціанурхлориду (1,7 г, 9,2 ммоль) і N,N-диметилформаміду (710 мкл, 9,2 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, а потім додали розчин 1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етанолу (1,72 г, 6,15 ммоль) в метиленхлориді (34 мл) і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш розбавили метиленхлоридом, промили насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ , водою, насиченим сольовим розчином, висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтрували і концентрували. Неочищений продукт очистили силікагелевою хроматографією, елюючи від 0 до 10 % EtOAc в гексанах.

Стадія 2: 4-аміно-8-[1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]піrido[2,3-d]піримідин-5(8H)-он



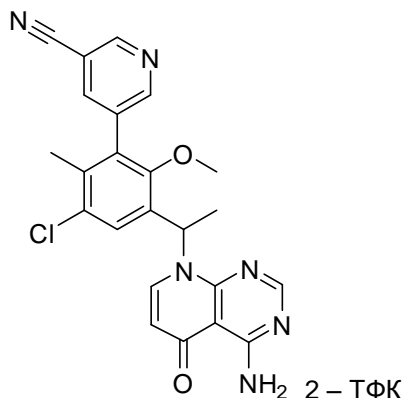
До суміші 4-амінопіrido[2,3-d]піримідин-5(8H)-ону (0,80 г, 4,9 ммоль), карбонату цезію (2,4 г, 7,3 ммоль) і йодиду калію (82 мг, 0,49 ммоль) в N,N-диметилформаміді (20 мл) додали 3-бром-1-хлор-5-(1-хлоретил)-4-метокси-2-метилбензол (1,47 г, 4,93 ммоль) і перемішували суміш при 140 °C протягом 1 години. Суміш розбавили водою і етилацетатом. Осадок зібрали і висушили з одержанням заданої сполуки. Розрахункове значення по РХМС для  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{BrClN}_4\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ):  $m/z = 423,0$ ; знайдено: 423,0.

Стадія 3: 4-аміно-8-(1-{5-хлор-2-метокси-4-метил-3-[5-(метилсульфоніл)піридин-3-іл]феніл}етил)піrido[2,3-d]піримідин-5(8H)-ону біс(трифторацетат)



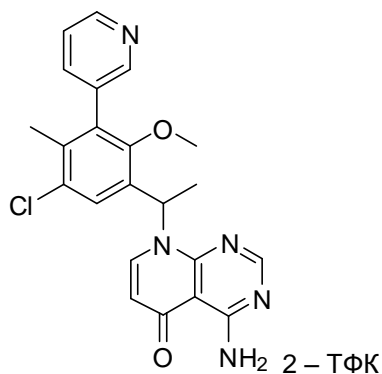
Суміш 4-аміно-8-[1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]піrido[2,3-d]піримідин-5(8H)-ону (25 мг, 0,059 ммоль), 3-(метилсульфоніл)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридину (виробництво PerTech, 18 мг, 0,065 ммоль), карбонату натрію (13 мг, 0,12 ммоль) і [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II), комплексу з дихлорметаном (1:1) (5,8 мг, 0,0071 ммоль) в ацетонітрилі (0,5 мл) / воді (0,1 мл) дегазували з допомогою  $\text{N}_2$ , а потім перемішували при 90 °C протягом 2 годин. Неочищену суміш охолодили і очистили за допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,05 % трифтороцтової кислоти, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ):  $m/z = 500,1$ ; знайдено: 500,0.

Приклад 27: 5-[3-[1-(4-аміно-5-оксопіrido[2,3-d]піримідин-8(5H)-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл]нікотинонітрилу біс(трифторацетат)



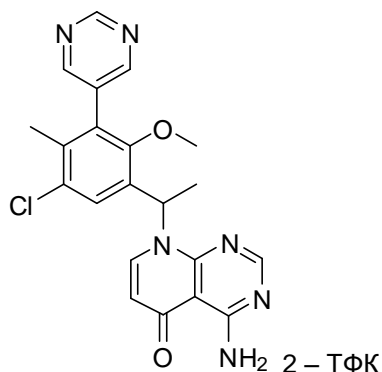
Цю сполуку одержували такими ж способами, які описані для Прикладу 26, з використанням пінаколового ефіру 3-ціанопіридин-5-боронової кислоти (виробництво Frontier) замість 3-(метилсульфоніл)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридину. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{23}H_{20}ClN_6O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 447,1; знайдено: 447,1.

Приклад 28: 4-аміно-8-[1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-піридин-3-ілфеніл)етил]піrido[2,3-d]піримідин-5(8H)-ону біс(трифторацетат)



Цю сполуку одержували такими ж способами, які описані для Прикладу 26, з використанням піридин-3-боронової кислоти (виробництво Aldrich) замість 3-(метилсульфоніл)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридину. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{22}H_{21}ClN_5O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 422,1; знайдено: 422,0.

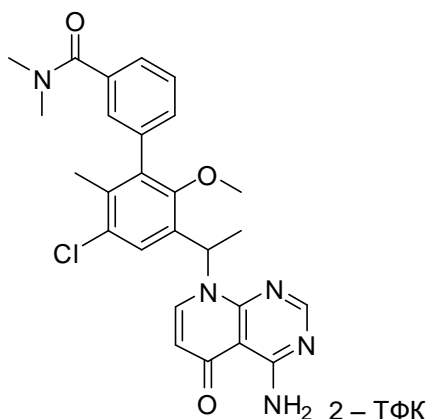
Приклад 29: 4-аміно-8-[1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-піримідин-5-ілфеніл)етил]піrido[2,3-d]піримідин-5(8H)-ону біс(трифторацетат)



Цю сполуку одержували такими ж способами, які описані для Прикладу 26, з використанням піримідин-5-боронової кислоти (виробництво Frontier) замість 3-(метилсульфоніл)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридину. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{21}H_{20}ClN_6O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 423,1; знайдено: 423,0.

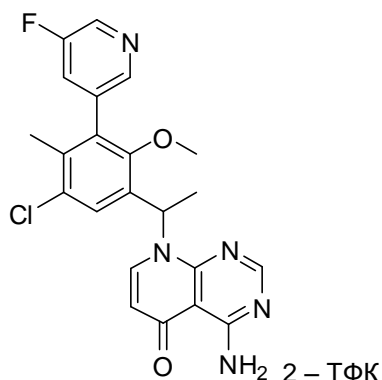
Приклад 30: 3'-[1-(4-аміно-5-оксопіrido[2,3-d]піримідин-8(5H)-іл)етил]-5'-хлор-2'-метокси-

N,N,6'-триметилбіфеніл-3-карбоксаміду біс(трифторацетат)



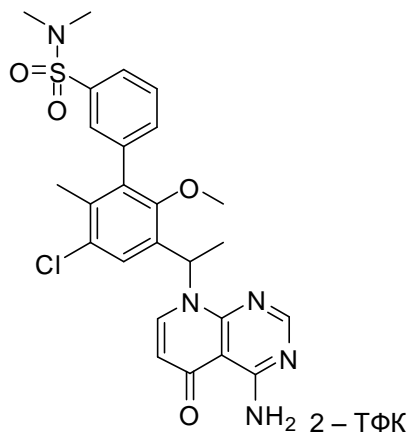
5 Цю сполуку одержували такими ж способами, які описані для Прикладу 26, з використанням 3-(N,N-диметиламінокарбоніл)бензолборонової кислоти (виробництво Frontier) замість 3-(метилсульфоніл)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридину. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{26}H_{27}ClN_5O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 492,2; знайдено: 492,1.

10 Приклад 31: 4-аміно-8-{1-[5-хлор-3-(5-фторпіридин-3-іл)-2-метокси-4-метилфеніл]етил}піридо[2,3-d]піримідин-5(8H)-ону біс(трифторацетат)



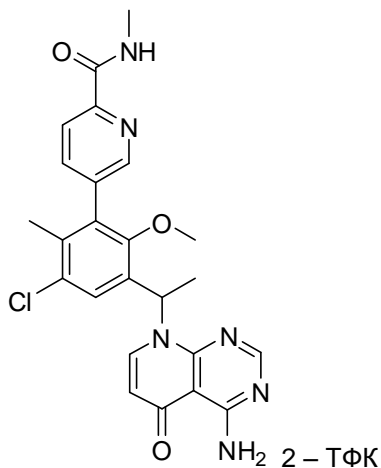
15 Цю сполуку одержували такими ж способами, які описані для Прикладу 26, з використанням 5-фторпіридин-3-боронової кислоти (виробництво Combi-Blocks) замість 3-(метилсульфоніл)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридину. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{22}H_{20}ClFN_5O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 440,1; знайдено: 440,0.

20 Приклад 32: 3'-[1-(4-аміно-5-оксопіридо[2,3-d]піримідин-8(5H)-іл)етил]-5'-хлор-2'-метокси-N,N,6'-триметилбіфеніл-3-сульфонаміду біс(трифторацетат)



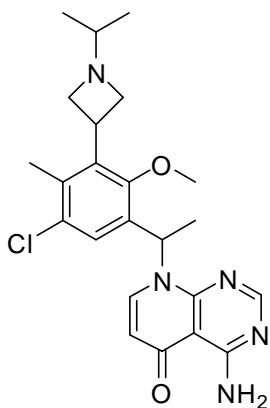
Цю сполуку одержували такими ж способами, які описані для Прикладу 26, з використанням N,N-диметил-3-боронобензолсульфонамід (виробництво Combi-Blocks) замість 3-(метилсульфоніл)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридину. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{25}H_{27}ClN_5O_4S$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 528,1; знайдено: 528,1.

Приклад 33: 5-{3-[1-(4-аміно-5-оксопіrido[2,3-d]піримідин-8(5H)-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}-N-метилпіридин-2-карбоксамід біс(трифторацетат)



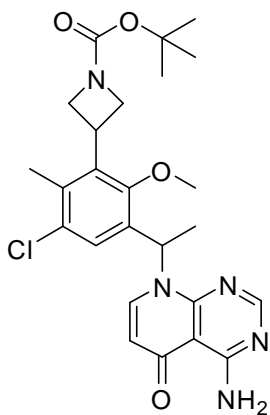
Цю сполуку одержували такими ж способами, які описані для Прикладу 26, з використанням пінаколового ефіру 2-(N-метиламідокарбокси)-5-піридинборонової кислоти (виробництво Frontier) замість 3-(метилсульфоніл)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридину. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{24}H_{24}ClN_6O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 479,2; знайдено: 479,1.

Приклад 34: 4-аміно-8-{1-[5-хлор-3-(1-ізопропілазетидин-3-іл)-2-метокси-4-метилфеніл]етил}піrido[2,3-d]піримідин-5(8H)-он

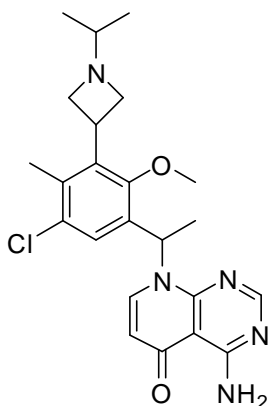


Стадія 1: трет-бутил-3-{3-[1-(4-аміно-5-оксопіrido[2,3-d]піримідин-8(5H)-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-карбоксилат

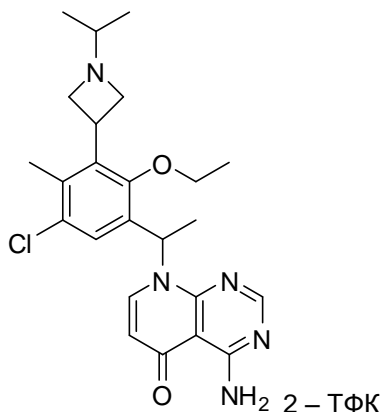




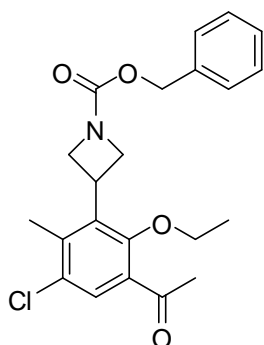
- До суміші 4-амінопіrido[2,3-d]піримідин-5(8H)-ону (виробництво VWR) (8,6 мг, 0,053 ммоль), карбонату цезію (26 мг, 0,080 ммоль) і йодиду калію (0,89 мг, 0,0053 ммоль) в N,N-диметилформаміді (0,2 мл) додали трет-бутил-3-[3-хлор-5-(1-хлоретил)-6-метокси-2-метилфеніл]азетидин-1-карбоксилат (20 мг, 0,05 ммоль, із Прикладу 1, стадія 5, рацемічна проміжна сполука). Суміш перемішували при 140 °C протягом 1 години, потім охолодили і розбавили водою, екстрагували ефіром. Органічні шари висушили над  $\text{MgSO}_4$  і концентрували з одержанням неочищеного продукту, який напряду використовували на наступній стадії.
- Розрахункове значення по РХМС для  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{ClN}_5\text{O}_4$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>: m/z = 500,2; знайдено: 500,1.
- Стадія 2: 4-аміно-8-{1-[5-хлор-3-(1-ізопропілазетидин-3-іл)-2-метокси-4-метилфеніл]етил}піrido[2,3-d]піримідин-5(8H)-он



- Розчин трет-бутил-3-{3-[1-(4-аміно-5-оксопіrido[2,3-d]піримідин-8(5H)-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-карбоксилату (27 мг, 0,053 ммоль) в метиленхлориді (0,25 мл) обробляли 4,0 М хлороводнем в діоксані (0,13 мл, 0,50 ммоль) при кімнатній температурі протягом 1 години, потім випарили до сухості з одержанням 4-аміно-8-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]піrido[2,3-d]піримідин-5(8H)-ону у вигляді  $\text{HCl}$  солі. До суміші неочищеної  $\text{HCl}$  солі в ацетонітрилі (0,2 мл)/метанолі (0,2 мл)/тетрагідрофурані (0,2 мл) додали N,N-діізопропілетиламін (0,046 мл, 0,27 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі до розчинення твердої речовини, потім обробили ацетоном (0,032 мл, 0,43 ммоль). Одержану суміш перемішували протягом 30 хвилин, потім додали триацетоксиборгідрид натрію (0,034 г, 0,16 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин, потім погасили і нанесли на ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{ClN}_5\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>: m/z = 442,2; знайдено: 442,1.
- Приклад 35: 4-аміно-8-{1-[5-хлор-2-етокси-3-(1-ізопропілазетидин-3-іл)-4-метилфеніл]етил}піrido[2,3-d]піримідин-5(8H)-ону біс(трифторацетат)



Стадія 1: бензил-3-(3-ацетил-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл)азетидин-1-карбоксилат



5

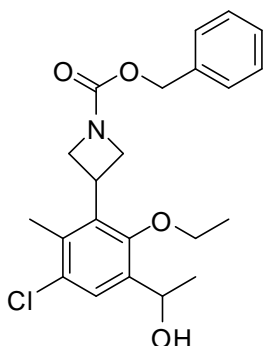
Цинк (0,967 г, 14,8 ммоль) суспендували з 1,2-диброметаном (0,085 мл, 0,98 ммоль) в N,N-диметилформаміді (17 мл). Суміш нагрівали при 70 °С протягом 10 хвилин, а потім охолодили до кімнатної температури. По краплях додали триметилхлорсилан (0,125 мл, 0,984 ммоль) і продовжували перемішування протягом 1 години. Потім додали розчин бензил-3-йодазетидин-1-карбоксилату (виробництво PharmaBlock) (3,9 г, 12 ммоль) в N,N-диметилформаміді (10 мл) і нагрівали суміш при 40 °С протягом 1 години, потім додали суміш 1-(5-хлор-2-етокси-3-йод-4-метилфеніл)етанону (4,4 г, 13 ммоль), трис(добензиліденацетон)дипаладія (0) (0,22 г, 0,24 ммоль) і три-(2-фурил)фосфіну (0,12 г, 0,50 ммоль) в N,N-диметилформаміді (30 мл). Реакційну суміш нагрівали до 70 °С і перемішували протягом ночі. Потім суміш охолодили до кімнатної температури і розділили між ефіром і насиченим розчином NH<sub>4</sub>Cl. Органічні шари промили водою, висушили над MgSO<sub>4</sub>, концентрували і очистили на силікагелі (елюючи від 0 до 20 % EtOAc в гексанах) з одержанням заданого продукту (3,87 г, 78 %). Розрахункове значення по РХМС для C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>ClNO<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 402,1; знайдено: 402,1.

10

15

20

Стадія 2: бензил-3-[3-хлор-6-етокси-5-(1-гідроксіетил)-2-метилфеніл]азетидин-1-карбоксилат

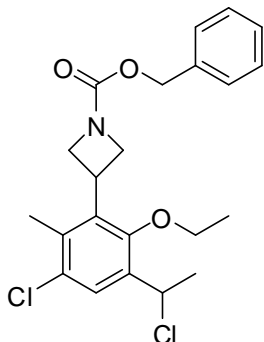


До розчину бензил-3-(3-ацетил-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл)азетидин-1-карбоксилату (0,35 г, 0,87 ммоль) в метанолі (5 мл), охолодженому до 0 °С, додали тетрагідроборат натрію (0,040 г, 1,0 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, потім розбавили водою, екстрагували EtOAc. Органічні шари висушили над MgSO<sub>4</sub> і концентрували з одержанням неочищеного спирту (0,31 г, 88 %). Розрахункове значення по РХМС для

25

$C_{22}H_{27}ClNO_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 404,2; знайдено: 404,0.

Стадія 3: бензил-3-[3-хлор-5-(1-хлоретил)-6-етокси-2-метилфеніл]азетидин-1-карбоксилат



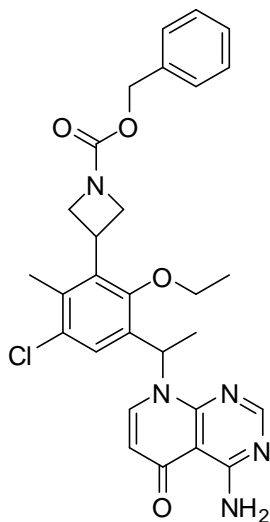
5

Ціанурхлорид (200 мг, 1,1 ммоль) додали до N,N-диметилформаміду (0,083 мл, 1,1 ммоль) при кімнатній температурі. Після утворення білої твердої речовини (приблизно 10 хвилин), додали метиленхлорид (5 мл), потім бензил-3-[3-хлор-6-етокси-5-(1-гідроксіетил)-2-метилфеніл]азетидин-1-карбоксилат (310 мг, 0,77 ммоль). Після додавання одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додали воду, а потім розбавили дихлорметаном. Органічні фази промили насиченим розчином  $NaHCO_3$ , водою і насиченим сольовим розчином, висушили над  $MgSO_4$ , концентрували і очистили на силікагелі (елюючи від 0 до 40 % EtOAc в гексанах) з одержанням заданого продукту (140 мг, 43 %). Розрахункове значення по РХМС для  $C_{22}H_{26}Cl_2NO_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 422,1; знайдено: 422,0.

10

15

Стадія 4: бензил-3-{3-[1-(4-аміно-5-оксопіrido[2,3-d]піримідин-8(5H)-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}азетидин-1-карбоксилат

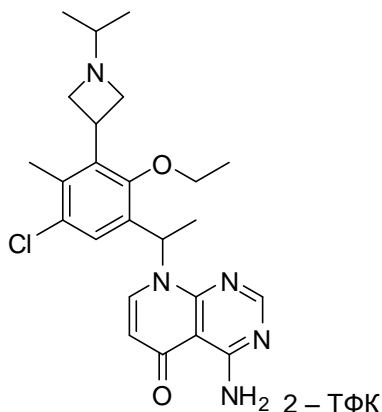


20

До суміші 4-амінопіrido[2,3-d]піримідин-5(8H)-ону (11,5 мг, 0,0708 ммоль), карбонату цезію (34 мг, 0,10 ммоль) і йодиду калію (1,2 мг, 0,0071 ммоль) в N,N-диметилформаміді (0,2 мл) додали бензил-3-[3-хлор-5-(1-хлоретил)-6-етокси-2-метилфеніл]азетидин-1-карбоксилат (30 мг, 0,07 ммоль). Суміш перемішували при 140 °C протягом 1 години, охолодили, а потім розбавили водою, екстрагували ефіром. Об'єднані органічні шари висушили над  $MgSO_4$  і концентрували з одержанням неочищеного продукту, який напямую використовували на наступній стадії. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{29}H_{31}ClN_5O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 548,2; знайдено: 548,2.

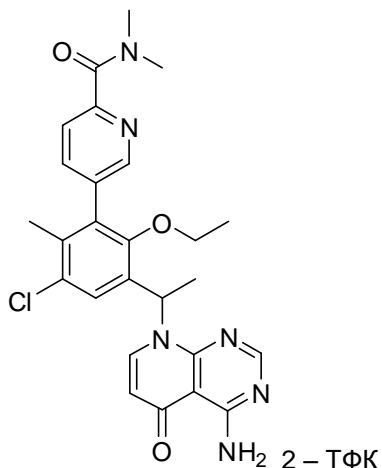
25

Стадія 5: 4-аміно-8-{1-[5-хлор-2-етокси-3-(1-ізопропілазетидин-3-іл)-4-метилфеніл]етил}піrido[2,3-d]піримідин-5(8H)-ону біс(трифторацетат)



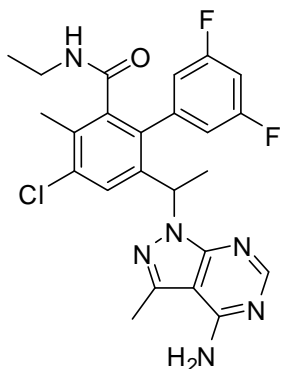
До суміші бензил-3-{3-[1-(4-аміно-5-оксопіrido[2,3-d]піримідин-8(5H)-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}азетидин-1-карбоксилату (23 мг, 0,042 ммоль) і 5 % паладію на вуглеці (10 мг) в метанолі (1,6 мл) додали 0,25 М хлороводень у воді (0,42 мл, 0,10 ммоль). Суспензію гідрогенували під балонним тиском  $H_2$  при кімнатній температурі протягом 2 годин. Після відфільтрування каталізатора, фільтрат нейтралізували насиченим розчином  $NaHCO_3$ , екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари висушили над  $MgSO_4$  і концентрували з одержанням 4-аміно-8-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-етокси-4-метилфеніл)етил]піrido[2,3-d]піримідин-5(8H)-ону (7 мг, 40 %). До суміші неочищеного аміну в ацетонітрилі (0,1 мл)/метанолі (0,1 мл)/тетрагідрофурані (0,1 мл) додали N,N-діізопропілетиламін (0,02 мл, 0,1 ммоль), потім ацетон (0,03 мл, 0,4 ммоль). Суміш перемішували протягом 30 хвилин, потім додали триацетоксиборгідрид натрію (0,044 г, 0,21 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин, потім погасили водою і очистили на ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,05 % ТФК, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту у вигляді ТФК солі. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{24}H_{31}ClN_5O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: m/z = 456,2; знайдено: 456,1.

Приклад 36: 5-{3-[1-(4-аміно-5-оксопіrido[2,3-d]піримідин-8(5H)-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду біс(трифторацетат)



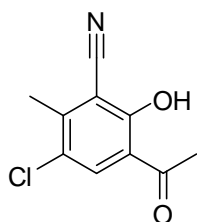
До суміші 4-амінопіrido[2,3-d]піримідин-5(8H)-ону (47 мг, 0,29 ммоль), карбонату цезію (130 мг, 0,39 ммоль) і йодиду калію (4,4 мг, 0,026 ммоль) в N,N-диметилформаміді (0,8 мл) додали 5-[3-хлор-5-(1-хлоретил)-6-етокси-2-метилфеніл]-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід (100 мг, 0,3 ммоль, із Прикладу 14, стадія 4, рацемічна проміжна сполука) і перемішували суміш при 140 °C протягом 1 години. Одержану суміш розбавили MeOH, відфільтрували, а фільтрат очистили на ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,05 % ТФК, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту у вигляді ТФК солі. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{26}H_{28}ClN_6O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: m/z = 507,2; знайдено: 507,1.

Приклад 37. 6-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-4-хлор-N-етил-3',5'-дифтор-3-метилбіфеніл-2-карбоксамід



Стадія 1. 3-ацетил-5-хлор-2-гідрокси-6-метилбензонітрил

5

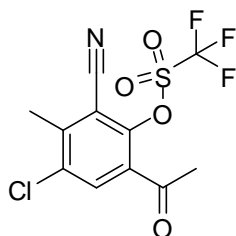


Суміш 1-(3-бром-5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)етанону (4,85 г, 18,4 ммоль) і ціаніду міді (2,47 г, 27,6 ммоль) в N-метилпіролідиноні (15 мл) нагрівали при 200 °С протягом 1 години. Після охолодження до кімнатної температури, суміш розбавили EtOAc і 1 н. HCl. Шари розділили, і водний шар екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промили водою, потім насиченим сольовим розчином і висушили над сульфатом магнію, потім концентрували до сухості під пониженим тиском. Залишок напругу використовували на наступній стадії (3,7 г, 96 %). Розрахункове значення по РХМС для C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>ClNO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 210,0; знайдено: 210,1.

10

15

Стадія 2. 6-ацетил-4-хлор-2-ціано-3-метилфенілу трифторметансульфонат

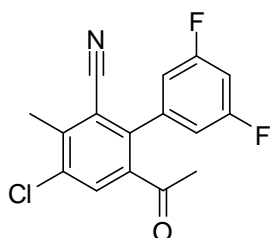


До суміші 3-ацетил-5-хлор-2-гідрокси-6-метилбензонітрилу (3,70 г, 17,6 ммоль) в метиленхлориді (70 мл) додали триетиламін (7,4 мл, 53 ммоль), потім трифторметансульфоновий ангідрид (4,4 мл, 26 ммоль) при -78 °С. Реакційну суміш залишили поступово нагріватись до кімнатної температури і перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Після погашення водою, суміш екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари промили насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію і концентрували до сухості. Залишок очистили на силікагелі, елюючи від 0 до 40 % EtOAc в гексанах, з одержанням заданого продукту (2,54 г, 42 %). Розрахункове значення по РХМС для C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>ClF<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 342,0; знайдено: 342,1.

20

25

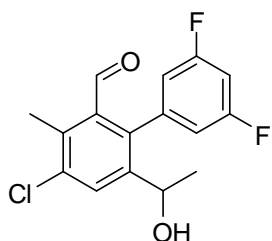
Стадія 3: 6-ацетил-4-хлор-3',5'-дифтор-3-метилбіфеніл-2-карбонітрил



30

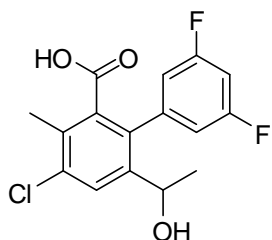
Двофазний розчин 6-ацетил-4-хлор-2-ціано-3-метилфенілу трифторметансульфонату (3,07 г, 8,98 ммоль) і (3,5-дифторфеніл)боронової кислоти (1,70 г, 10,8 ммоль) в толуолі (30 мл) / 0,8 М розчині гідрокарбонату натрію у воді (30 мл, 30 ммоль) (це був насичений розчин  $\text{NaHCO}_3$  у воді) дегазували з допомогою  $\text{N}_2$ . Додали тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (0,414 г, 0,359 ммоль). Суміш дегазували з допомогою  $\text{N}_2$  протягом 5 хвилин і нагрівали при 80 °С протягом 2 годин. Після охолодження до кімнатної температури, суміш розбавили EtOAc. Шари розділили, а водний шар екстрагували додатковою кількістю EtOAc. Об'єднані екстракти промили насиченим сольовим розчином, висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтрували і концентрували до неочищеної твердої речовини темного кольору. Цей матеріал розчинили в  $\text{CHCl}_3$  і очистили на силікагелевій колонці, елюючи від 0 до 20 % EtOAc в гексанах, з одержанням заданого продукту (2,71 г, 99 %). Розрахункове значення по РХМС для  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClF}_2\text{NO}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 306,0$ ; знайдено: 306,1.

Стадія 4: 4-хлор-3',5'-дифтор-6-(1-гідроксіетил)-3-метилбіфеніл-2-карбальдегід



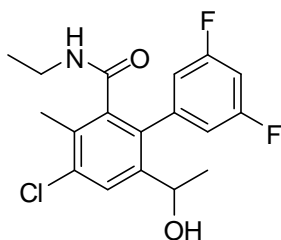
До суміші 6-ацетил-4-хлор-3',5'-дифтор-3-метилбіфеніл-2-карбонітрилу (2,43 г, 7,95 ммоль) в метиленхлориді (50 мл) додали 1,0 М діізобутилалюмінія гідрид в гексані (19,9 мл, 19,9 ммоль) при -78 °С. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури протягом 2 годин при перемішуванні. Повільно додали 5,0 М хлороводень у воді (70 мл) і продовжували перемішування протягом 1 години. Одержану суміш екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промили насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, а потім концентрували до сухості. Залишок очистили на силікагелі, елюючи від 0 до 50 % EtOAc в гексанах, з одержанням заданого продукту (2,4 г, 97 %). Розрахункове значення по РХМС для  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClF}_2\text{O}$  ( $\text{M}-\text{OH}$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 293,1$ ; знайдено: 293,1.

Стадія 5: 4-хлор-3',5'-дифтор-6-(1-гідроксіетил)-3-метилбіфеніл-2-карбонова кислота



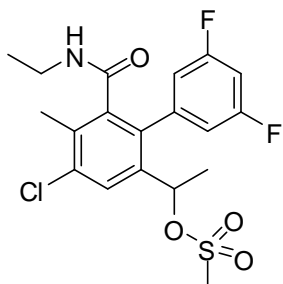
До розчину 4-хлор-3',5'-дифтор-6-(1-гідроксіетил)-3-метилбіфеніл-2-карбальдегіду (1,00 г, 3,22 ммоль) в метанолі (40 мл) додали 1,0 М гідроксид натрію у воді (16 мл, 16 ммоль), потім 1,0 М гідроксид натрію у воді. Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі, суміш повільно підкисили до рН 5 з допомогою 1 н.  $\text{HCl}$ , потім екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промили насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом магнію і концентрували до сухості під пониженням тиском. Неочищений залишок напряму використовували на наступній стадії (1,05 г, 100 %).

Стадія 6: 4-хлор-N-етил-3',5'-дифтор-6-(1-гідроксіетил)-3-метилбіфеніл-2-карбоксамід



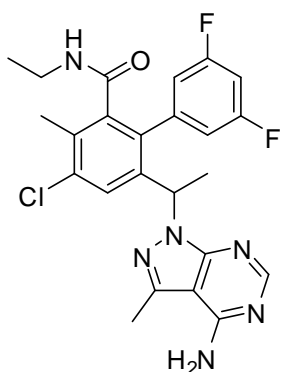
Суміш 4-хлор-3',5'-дифтор-6-(1-гідроксіетил)-3-метилбіфеніл-2-карбонової кислоти (250 мг, 0,76 ммоль), гідрохлориду етиламіну (94 мг, 1,1 ммоль) і бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонію гексафторфосфату (0,51 г, 1,1 ммоль) в N,N-диметилформаміді (4 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. До одержаної суміші додали N,N-діізопропілетиламін (0,40 мл, 2,3 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі, реакцію погасили водою, екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промили водою, насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом магнію, а потім концентрували до сухості. Залишок очистили на силікагелі, елюючи від 0 до 80 % EtOAc в гексанах, з одержанням заданого продукту (185 мг, 68 %). Розрахункове значення по РХМС для  $C_{18}H_{19}ClF_2NO_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 354,1; знайдено: 354,0.

Стадія 7: 1-{4-хлор-6-[(етиламіно)карбоніл]-3',5'-дифтор-5-метилбіфеніл-2-іл}етилметансульфонат



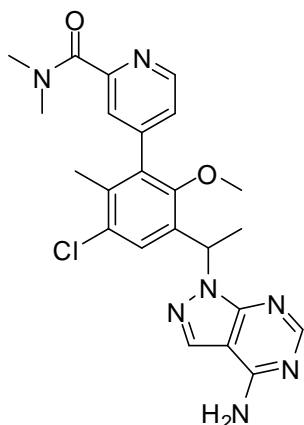
До суміші 4-хлор-N-етил-3',5'-дифтор-6-(1-гідроксіетил)-3-метилбіфеніл-2-карбоксаміду (185 мг, 0,523 ммоль) в метиленхлориді (3 мл) додали N,N-діізопропілетиламін (0,18 мл, 1,0 ммоль), потім метансульфонілхлорид (0,061 мл, 0,78 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, погасили, виливши в крижану воду, і екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари промили водним розчином бікарбонату натрію, висушили над сульфатом магнію і випарили до сухості. Залишок напямучи використували на наступній стадії (0,226 г, 100 %). Розрахункове значення по РХМС для  $C_{19}H_{21}ClF_2NO_4S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 432,1; знайдено: 432,1.

Стадія 8. 6-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-4-хлор-N-етил-3',5'-дифтор-3-метилбіфеніл-2-карбоксамід

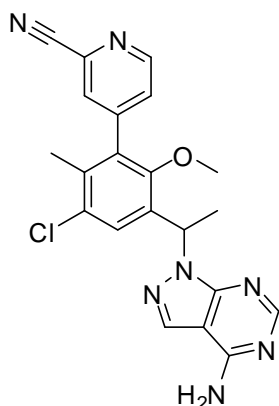


До суміші 3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (виробництво ChemBridge) (26 мг, 0,17 ммоль) в N,N-диметилформаміді (0,5 мл) додали гідрид натрію (14 мг, 0,35 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, до одержаної суміші додали суміш 1-{4-хлор-6-[(етиламіно)карбоніл]-3',5'-дифтор-5-метилбіфеніл-2-іл}етилметансульфонату (50 мг, 0,1 ммоль) в N,N-диметилформаміді (0,5 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім погасили водою. Одержану суміш очистили на ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{24}H_{24}ClF_2N_6O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 485,2; знайдено: 485,1

Приклад 38: 4-{3-[1-(4-аміно-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід

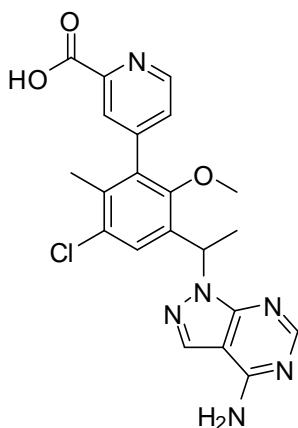


5 Стадія 1: 4-{3-[1-(4-аміно-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}піридин-2-карбонітрил



10 Гідрид натрію (20, мг, 0,50 ммоль) додали до суміші 4-[3-хлор-5-(1-хлоретил)-6-метокси-2-метилфеніл]піридин-2-карбонітрилу (із Прикладу 16, стадія 3) (90 мг, 0,28 ммоль), 4-амінопіразоло[3,4-d]піримідину (виробництво Acros Organics) (57 мг, 0,42 ммоль) в N,N-диметилформаміді (4 мл) і перемішували реакційну суміш при 30 °С протягом ночі. Суміш обробили водою, а потім відфільтрували з одержанням заданого продукту. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{21}H_{19}ClN_7O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 420,1$ ; знайдено: 420,1

15 Стадія 2: 4-{3-[1-(4-аміно-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}піридин-2-карбонова кислота

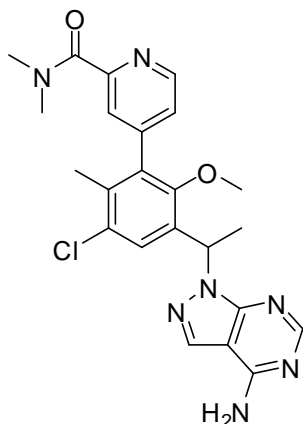


20 1,0 М гідроксиду натрію у воді (0,3 мл, 0,3 ммоль) додали до суміші 4-{3-[1-(4-аміно-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}піридин-2-карбонітрилу (60 мг, 0,14 ммоль) в етанолі (0,3 мл). Реакційну суміш нагрівали при 95 °С протягом 6 годин, потім



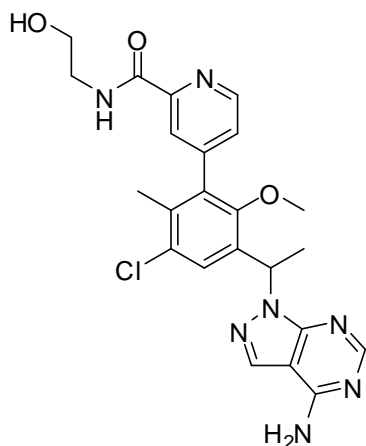
обробили концентрованою HCl, щоб довести pH до ~ 3. Розчинник видалили під пониженим тиском, а одержаний залишок використовували на наступній стадії без додаткового очищення. Розраховано для  $C_{21}H_{20}ClN_6O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: m/z = 439,1; знайдено: 439,2

Стадія 3: 4-{3-[1-(4-аміно-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід



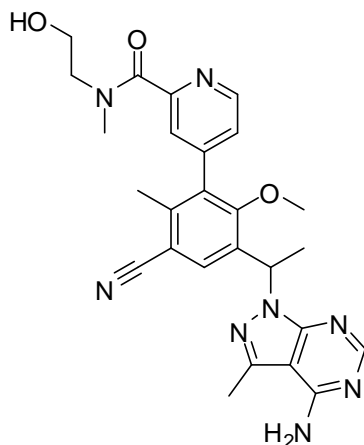
Диметиламін (2,0 M) в ТГФ (0,14 мл, 0,28 ммоль) додали до розчину 4-{3-[1-(4-аміно-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}піридин-2-карбонової кислоти (18,6 мг, 0,042 ммоль) і бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонію гексафторфосфату (10 мг, 0,03 ммоль) в N,N-диметилформаміді (0,7 мл) при кімнатній температурі, потім додали триетиламін (8,8 мкл, 0,064 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години, потім погасили водою. Суміш очистили на ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{23}H_{25}ClN_7O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: m/z = 466,2; знайдено: 466,2.

Приклад 39: 4-{3-[1-(4-аміно-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}-N-(2-гідроксіетил)піридин-2-карбоксамід



Етаноламін (2,0 M) в ТГФ (0,14 мл, 0,28 ммоль) додали до розчину 4-{3-[1-(4-аміно-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}піридин-2-карбонової кислоти (із Прикладу 38, стадія 2) (18,6 мг, 0,042 ммоль), бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонію гексафторфосфату (10 мг, 0,03 ммоль) в N,N-диметилформаміді (0,7 мл) при кімнатній температурі, потім додали триетиламін (8,8 мкл, 0,064 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години, потім погасили водою. Суміш очистили на ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{23}H_{25}ClN_7O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: m/z = 482,2; знайдено: 482,2.

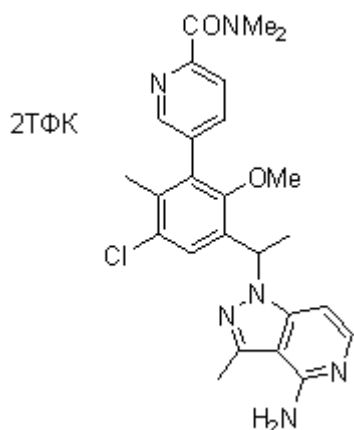
Приклад 40: 4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-ціано-2-метокси-6-метилфеніл}-N-(2-гідроксіетил)-N-метилпіридин-2-карбоксамід



Приготування каталізатора: Безводний диметилацетамід (DMA) перед використанням продували помірним потоком  $N_2$  протягом 30 хвилин. Приготували 50 мМ розчин  $H_2SO_4$  із 10 мл диметилацетаміду і 26,8 мкл концентрованої  $H_2SO_4$ , а потім продували  $N_2$  протягом 10 хвилин. В 8 мл пробірку, оздоблену магнітним змішувачем і кришкою з діафрагмою, додали  $Pd(OAc)_2$  (22,5 мг, 100 мкмоль) і 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-тріізопропілбіфеніл (95,3 мг, 200 мкмоль). Пробірку три рази вакуумували і заповнювали  $N_2$ , продували помірним потоком  $N_2$  протягом 10 хвилин. Додали  $H_2SO_4$  (2,0 мл, 50 мМ в DMA) і перемішували каталітичну суміш на масляній бані при 80 °C протягом 30 хвилин з одержанням гомогенного розчину кавово-коричневого кольору.

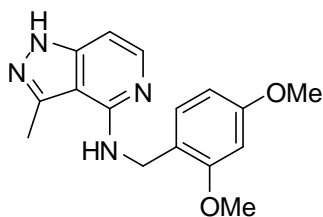
Одержаний вище каталізатор (0,05 мл) додали до суміші 4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}-N-(2-гідроксіетил)-N-метилпіридин-2-карбоксаміду (із Прикладу 19) (4,0 мг, 0,0078 ммоль), цинку (0,22 мг, 0,0034 ммоль) і ціаніду цинку (0,92 мг, 0,0078 ммоль) в N,N-диметилацетаміді (0,1 мл). Суміш дегазували, а потім нагрівали реакційну суміш при 120 °C протягом 1,5 годин. Неочищену суміш нанесли на ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{26}H_{29}N_8O_3 (M+H)^+$ :  $m/z = 501,2$ ; знайдено: 501,2

Приклад 41: 5-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[4,3-c]піридин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду біс(трифторацетат)



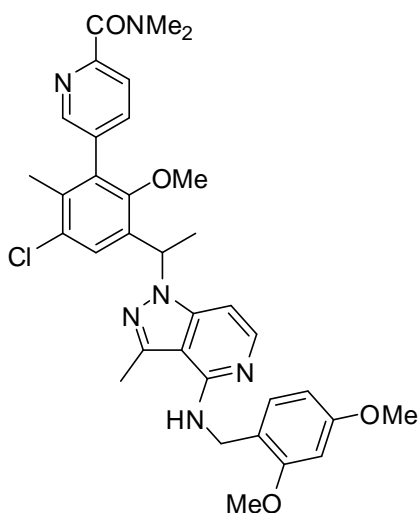
25

Стадія 1: N-(2,4-диметоксибензил)-3-метил-1H-піразоло[4,3-c]піридин-4-амін



Розчин 4-хлор-3-метил-1H-піразоло[4,3-с]піридину (330 мг, 1,9 ммоль) і 1-(2,4-диметоксибеніл)метанаміну (0,58 мл, 3,9 ммоль) в 1-бутанолі нагрівали в мікрохвильовому реакторі при 150 °С протягом 40 хвилин. В результаті очищення за допомогою препаративної РХМС (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 60 мл/хв.) одержали заданий продукт (240 мг, 42 %). РХМС для  $C_{16}H_{19}N_4O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 299,1; знайдено: 299,2.

Стадія 2: 5-[3-хлор-5-(1-{4-[(2,4-диметоксибензил)аміно]-3-метил-1H-піразоло[4,3-с]піридин-1-іл)етил)-6-метокси-2-метилфеніл]-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід

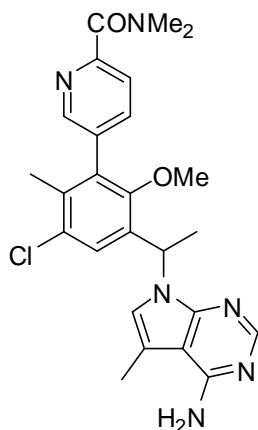


Розчин N-(2,4-диметоксибензил)-3-метил-1H-піразоло[4,3-с]піридин-4-аміну (110 мг, 0,37 ммоль) в N,N-диметилформаміді (2 мл) обробили гідридом натрію (30 мг, 0,75 ммоль) і перемішували при 20 °С протягом 30 хвилин. Реакційну суміш обробили розчином 5-[3-хлор-5-(1-хлоретил)-6-метокси-2-метилфеніл]-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду (130 мг, 0,34 ммоль) в N,N-диметилформаміді (1 мл) і нагрівали при 50 °С протягом ночі. Реакційну суміш розбавили водою і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні екстракти промили водою і насиченим сольовим розчином, висушили сульфатом магнію, відфільтрували і концентрували до неочищеного залишку. В результаті очищення препаративної РХМС (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 60 мл/хв.) одержали заданий продукт (110 мг, 49 %). РХМС для  $C_{34}H_{38}ClN_6O_4$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 629,3; знайдено: 629,1.

Стадія 3: 5-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[4,3-с]піридин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід біс(трифторацетат)

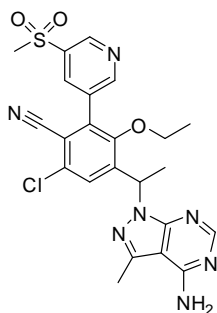
Розчин 5-[3-хлор-5-(1-{4-[(2,4-диметоксибензил)аміно]-3-метил-1H-піразоло[4,3-с]піридин-1-іл)етил)-6-метокси-2-метилфеніл]-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду (85 мг, 0,14 ммоль) в метиленхлориді (2 мл) обробили в трифтороцтовій кислоті (2 мл) і перемішували при 20 °С протягом 3 годин, і при 40 °С - протягом 20 хвилин. В результаті очищення за допомогою препаративної РХМС (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % трифтороцтової кислоти, зі швидкістю потоку 60 мл/хв.) одержали заданий продукт (44 мг, 46 %). Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. РХМС для  $C_{25}H_{28}ClN_6O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 479,0. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 12.8 (br s, 0.5 H), 8.50 (br s, 0.5 H), 8.37 (br s, 2 H), 7.91 - 7.86 (m, 0.5 H), 7.80 - 7.75 (m, 0.5 H), 7.68 - 7.58 (m, 3 H), 7.17 (d, J = 7.3 Гц, 1 H), 6.19 (q, J = 6.9 Гц, 1 H), 3.04 (s, 3 H), 3.01 (s, 3 H), 2.94 (s, 3 H), 2.61 (s, 3 H), 2.05 (s, 3 H), 1.83 (d, J = 6.9 Гц, 3 H).

Приклад 42: 5-{3-[1-(4-аміно-5-метил-7H-піроло[2,3-d]пиримідин-7-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід

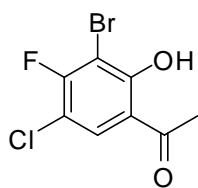


Задану сполуку одержали по способу Прикладу 41, стадія 2, з використанням 5-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-аміну [ACES Pharma, 57974] як вихідний матеріал, з виходом 18 %. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. РХМС для  $C_{25}H_{28}ClN_6O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 479,2; знайдено: 479,3. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.46 (br s, 1 H), 8.31 (br s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.87 - 7.83 (m, 1 H), 7.65 - 7.61 (m, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 6.24 (q, J = 7.0 Гц, 1 H), 3.08 (s, 3 H), 3.01 (s, 3 H), 2.95 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 2.05 (s, 3 H), 1.78 (d, J = 7.2 Гц, 3 H).

Приклад 43: 4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-[5-(метилсульфоніл)піридин-3-іл]бензонітрил

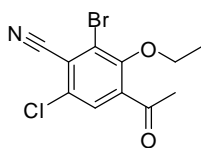


Стадія 1: 1-(3-бром-5-хлор-4-фтор-2-гідроксифеніл)етанон



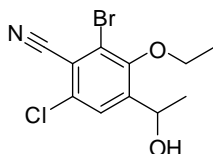
В колбу додали 1-(5-хлор-4-фтор-2-гідроксифеніл)етанон (наприклад, із Прикладу 13, стадія 1) (20,0 г, 101 ммоль, 1,00 екв.) і 50 % водний розчин сірчаної кислоти (120 мл). Одержану суміш нагрівали до 60 °С на водяній бані при перемішуванні. Трьома порціями додали N-бромсукцинімід (21,52 г, 120,9 ммоль, 1,20 екв.) [7,0 г + 7,0 г + 7,52 г] з інтервалами 8 хвилин. Після нагрівання реакційної суміші при 60 °С протягом 3 годин, реакція була завершена. Реакційну суміш розбавили водою (160 мл) і дихлорметаном (ДХМ) (300 мл) і перемішували суміш протягом 0,5 години. Органічний шар відділили, а водний шар екстрагували дихлорметаном (100 мл). Об'єднані органічні шари промили 1 н. HCl (100 мл x 2), водою (100 мл), насиченим сольовим розчином (60 мл) і концентрували під пониженим тиском з одержанням неочищеного продукту (29,1 г) у вигляді жовтуватої твердої рідини. Неочищений продукт розчинили в HOAc (100 мл), а потім розбавили водою (200 мл) при перемішуванні. Одержану суміш перемішували протягом 20 хвилин при кімнатній температурі, а продукт зібрали фільтрацією і висушили з одержанням 1-(3-бром-5-хлор-4-фтор-2-гідроксифеніл)етанону (21,8 г, 80,9 %) у вигляді жовтуватої твердої речовини. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.18 (s, 1 H, -OH), 7.78 (d, J = 7.78 Гц, 1 H), 2.63 (s, 3 H).

## Стадія 2: 4-ацетил-2-бром-6-хлор-3-етоксибензонітрил



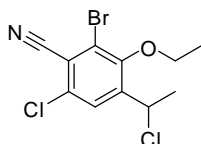
5 1-(3-бром-5-хлор-4-фтор-2-гідроксифеніл)етанон (2,0 г, 7,5 ммоль) змішали з ціанідом калію (0,58 г, 9,0 ммоль) в N,N-диметилформаміді (16 мл, 210 ммоль) і нагрівали до 85 °С на масляній бані. Після нагрівання протягом 18 годин, реакційну суміш залишили охолоджуватись до кімнатної температури і додали йодетан (0,90 мл, 11 ммоль) і карбонат калію (2,1 г, 15 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 65 °С і контролювали по РХ/МС. Після нагрівання протягом 3 годин реакція була завершена, суміш залишили охолоджуватись до кімнатної температури, потім розчинили в етилацетаті і промили водою, насиченим сольовим розчином і висушили над сульфатом магнію. Одержаний розчин концентрували з одержанням неочищеного продукту у вигляді темної маслянистої речовини. Продукт очистили колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом гексан:етилацетат, з одержанням 4-ацетил-2-бром-6-хлор-3-етоксибензонітрилу (1,15 г, 50 %) у вигляді твердого залишку. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{11}H_9BrClNO_2(M+H)^+$ :  $m/z = 301,9, 303,9$ ; знайдено: (відсутність іонізації).

## Стадія 3. 2-бром-6-хлор-3-етокси-4-(1-гідроксіетил)бензонітрил



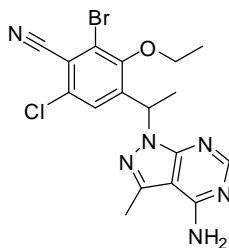
20 Тетрагідроборат натрію (38 мг, 0,99 ммоль) додали до суміші 4-ацетил-2-бром-6-хлор-3-етоксибензонітрилу (200 мг, 0,7 ммоль) в метанолі (5 мл, 100 ммоль) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, концентрували і розділили між водою і EtOAc. Об'єднані органічні шари промили насиченим сольовим розчином, висушили над  $MgSO_4$ , відфільтрували і концентрували з одержанням неочищеного 2-бром-6-хлор-3-етокси-4-(1-гідроксіетил)бензонітрилу у вигляді прозорої маслянистої речовини (0,15 г, 100 %). Розрахункове значення по РХМС для  $C_{11}H_{11}BrClNO_2(M+H)^+$ :  $m/z = 303,9, 305,9$ ; знайдено: 304,0, 305,9.

## Стадія 4. 2-бром-6-хлор-4-(1-хлоретил)-3-етоксибензонітрил



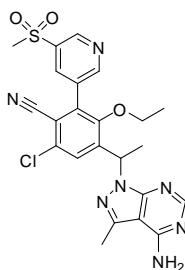
35 Ціанурхлорид (0,11 г, 0,59 ммоль) розчинили в N,N-диметилформаміді (3 мл, 40 ммоль). Після перемішування протягом декількох хвилин, додали розчин 2-бром-6-хлор-3-етокси-4-(1-гідроксіетил)бензонітрилу (150 мг, 0,49 ммоль) в метиленхлориді (3 мл, 50 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розділили між водою і дихлорметаном. Органічний шар промили насиченим розчином  $NaHCO_3$ , водою, насиченим сольовим розчином, висушили над  $MgSO_4$  і концентрували. Неочищений продукт очистили колонковою флеш-хроматографією, елюючи градієнтом 0-30 % EtOAc в гексані, з одержанням 2-бром-6-хлор-4-(1-хлоретил)-3-етоксибензонітрилу (0,12 г, 75 %) у вигляді напівтвердої речовини. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{11}H_{10}BrCl_2NO(M+H)^+$ :  $m/z = 323,9, 320,9$ ; знайдено: (слабка іонізація).

45 Стадія 5: 4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-2-бром-6-хлор-3-етоксибензонітрил



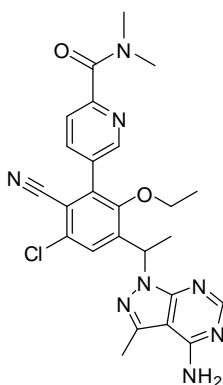
Гідрид натрію (16 мг, 0,41 ммоль) додали до суміші 3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (33 мг, 0,22 ммоль) в N,N-диметилформаміді (3 мл, 40 ммоль) і перемішували протягом 10 хвилин. Додали 2-бром-6-хлор-4-(1-хлоретил)-3-етоксибензонітрил (60 мг, 0,2 ммоль) в N,N-диметилформаміді (2 мл) і перемішували реакційну суміш при 50 °С протягом ночі. Суміш розбавили метиленхлоридом, промили насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ , водою, насиченим сольовим розчином, висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтрували і концентрували. Продукт очистили колонковою флеш-хроматографією, елюючи 0-10 %  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , з одержанням 4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-2-бром-6-хлор-3-етоксибензонітрилу (0,05 г, 60 %) у вигляді твердої речовини. Розрахункове значення по РХМС для  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrClN}_6\text{O}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 437,0, 435,0; знайдено: 436,9, 434,7.

Стадія 6: 4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-[5-(метилсульфоніл)піридин-3-іл]бензонітрил



До суміші 4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-2-бром-6-хлор-3-етоксибензонітрилу (20 мг, 0,04 ммоль) і 3-(метилсульфоніл)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридину (19 мг, 0,069 ммоль) в ацетонітрилі (2 мл, 40 ммоль) додали карбонат натрію (10 мг, 0,09 ммоль) у воді (0,5 мл, 30 ммоль). Реакційну суміш дегазували продуванням азоту. Додали [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій (II), комплекс з дихлорметаном (1:1) (2 мг, 0,002 ммоль) і додатково дегазували з допомогою  $\text{N}_2$ . Реакційну суміш нагрівали при 100 °С протягом 2 годин. Неочищений продукт очистили препаративною ЖХ-МС (ацетонітрил, вода, ТФК) з одержанням заданого продукту (0,004 г, 20 %) у вигляді білої аморфної речовини. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClN}_7\text{O}_3\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 512,1; знайдено: 512,2.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO}$ )  $\delta$  9.20 (d,  $J$  = 2.1 Гц, 1H), 9.12 (d,  $J$  = 1.9 Гц, 1H), 8.61 (t,  $J$  = 2.0 Гц, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.36 (q,  $J$  = 7.0 Гц, 1H), 3.54 (dt,  $J$  = 14.0, 7.0 Гц, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.36 – 3.30 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.81 (d,  $J$  = 7.0 Гц, 3H), 0.92 (t,  $J$  = 6.9 Гц, 3H).

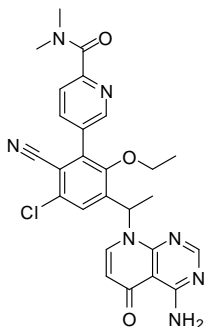
Приклад 44: 5-(3-(1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-6-ціано-2-етоксифеніл)-N,N-диметилпіколінамід



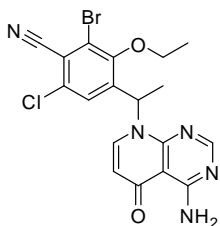
Вказану в заголовку речовину одержали таким же способом, як Приклад 43, стадія 6, але з використанням N,N-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піколінамід

(Peritech, № по каталогу BE1622), з одержанням неочищеного продукту, який очистили на препаративній ЖХ-МС (ацетонітрил, вода, ТФК) з одержанням заданого продукту (0,005 г, 22 %) у вигляді білої аморфної речовини. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{25}H_{25}ClN_8O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 505,1$ ; знайдено: 505,1. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  8.72 (dd,  $J = 2.1, 0.7$  Гц, 1H), 8.14 – 8.12 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.71 (dd,  $J = 8.0, 0.7$  Гц, 1H), 6.35 (q,  $J = 7.0$  Гц, 1H), 3.61 – 3.48 (m, 1H), 3.42 – 3.31 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.80 (d,  $J = 7.1$  Гц, 3H), 0.92 (t,  $J = 7.0$  Гц, 3H).

Приклад 45: 5-{3-[1-(4-аміно-5-оксопіrido[2,3-d]піримідин-8(5H)-іл)етил]-5-хлор-6-ціано-2-етоксифеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід

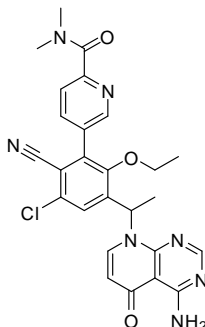


Стадія 1: 4-[1-(4-аміно-5-оксопіrido[2,3-d]піримідин-8(5H)-іл)етил]-2-бром-6-хлор-3-етоксифенонітрил



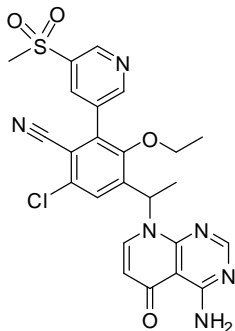
Гідрид натрію (16 мг, 0,41 ммоль) додали до суміші 4-амінопіrido[2,3-d]піримідин-5(8H)-ону (36 мг, 0,22 ммоль) в N,N-диметилформаміді (3 мл, 40 ммоль) і перемішували протягом 10 хвилин. Додали 2-бром-6-хлор-4-(1-хлоретил)-3-етоксибензонітрил (Приклад 43, стадія 4) (60 мг, 0,2 ммоль) в N,N-диметилформаміді (2 мл) і перемішували реакційну суміш при 50 °C протягом ночі. Суміш розбавили метиленхлоридом, промили насиченим розчином  $NaHCO_3$ , водою, насиченим сольовим розчином, висушили над  $Na_2SO_4$ , відфільтрували і концентрували. Продукт очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії, елюючи  $CH_2Cl_2/MeOH$  (0-10 %), з одержанням 4-[1-(4-аміно-5-оксопіrido[2,3-d]піримідин-8(5H)-іл)етил]-2-бром-6-хлор-3-етоксибензонітрилу (0,04 г, 50 %) у вигляді твердої речовини. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{18}H_{15}BrClN_5O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 450.0, 448.0$ ; знайдено 450.0, 448.0.

Стадія 2: 5-{3-[1-(4-аміно-5-оксопіrido[2,3-d]піримідин-8(5H)-іл)етил]-5-хлор-6-ціано-2-етоксифеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід



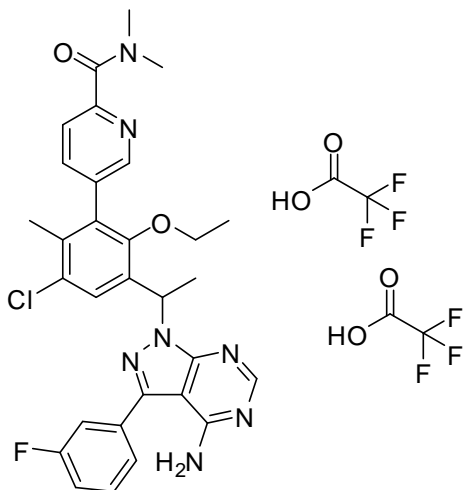
До суміші 4-[1-(4-аміно-5-оксопіrido[2,3-d]піримідин-8(5H)-іл)етил]-2-бром-6-хлор-3-етоксibenзонітрилу (20 мг, 0,04 ммоль) і {6-[(диметиламіно)карбоніл]піридин-3-іл}боронової кислоти (13 мг, 0,069 ммоль) в ацетонітрилі (2 мл, 40 ммоль) додали карбонат натрію (10 мг, 0,09 ммоль) у воді (0,5 мл, 30 ммоль). Реакційну суміш дегазували продуванням азоту. Додали [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій (II), комплекс з дихлорметаном (1:1) (2 мг, 0,002 ммоль) і додатково дегазували з допомогою N<sub>2</sub>. Реакційну суміш нагрівали при 100 °C протягом 1 години. Неочищений продукт очистили препаративною РХ-МС (ацетонітрил, вода, ТФК) з одержанням заданого продукту (0,005 г, 20 %) у вигляді білої аморфної речовини. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 518,1; знайдено: 518,1.

Приклад 46: 4-(1-(4-аміно-5-оксопіrido[2,3-d]піримідин-8(5H)-іл)етил)-6-хлор-3-етокси-2-(5-(метилсульфоніл)піридин-3-іл)бензонітрил



Вказану в заголовку сполуку одержали таким же чином, як Приклад 45, стадія 2, але з використанням 3-(метилсульфоніл)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин (виробництво Anisyn Inc., № по каталогу СТ601515-3), з одержанням неочищеного продукту, який очистили на препаративній ЖХ-МС (ацетонітрил, вода, ТФК) з одержанням заданого продукту (0,005 г, 22 %) у вигляді білої аморфної речовини. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 525,1; знайдено: 525,2.

Приклад 47: 5-(3-{1-[4-аміно-3-(3-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл]етил}-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл)-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду біс(трифторацетат)



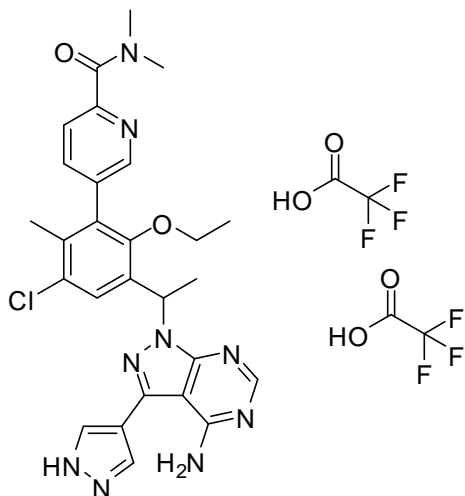
До розчину 5-{3-[1-(4-аміно-3-йод-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду (із Прикладу 15) (15 мг, 0,025 ммоль), (3-фторфеніл)боронової кислоти (виробництво Aldrich) (6,9 мг, 0,050 ммоль), карбонату натрію (16 мг, 0,15 ммоль) в N,N-диметилформаміді (0,1 мл) / воді (74 мкл) під N<sub>2</sub> додали тетракіс(трифенілфосфіно)паладій (0) (2,9 мг, 0,0025 ммоль). Суміш нагрівали при 100 °C протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури, суміш відфільтрували, а фільтрат очистили на ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,05 % трифтороцтової кислоти, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого



продукту у вигляді біс-ТФК солі. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{30}H_{30}ClFN_7O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 574,2$ ; знайдено: 574,2.

Приклад 48: 5-(3-{1-[4-аміно-3-(1H-піразол-4-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл]етил}-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл)-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду біс(трифторацетат)

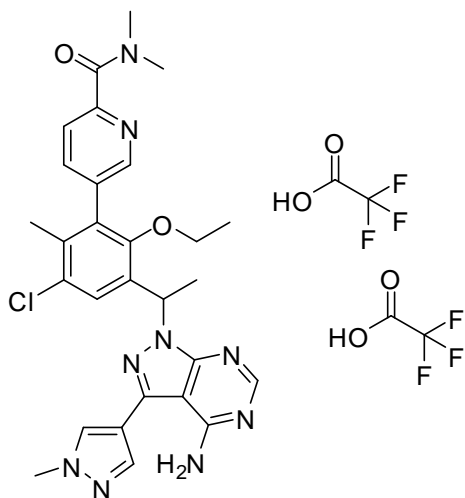
5



Цю сполуку одержували по способу, описаному в Прикладі 47, з використанням 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу (виробництво Aldrich) замість (3-фторфеніл)боронової кислоти. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{27}H_{29}ClN_9O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 546,2$ ; знайдено: 546,2.

10

Приклад 49: 5-(3-{1-[4-аміно-3-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл]етил}-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл)-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду біс(трифторацетат)

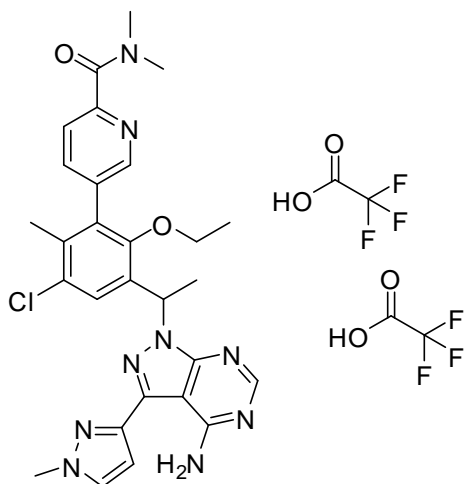


15

Цю сполуку одержували по способу, описаному в Прикладі 47, з використанням 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу (виробництво Aldrich) замість (3-фторфеніл)боронової кислоти. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{28}H_{31}ClN_9O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 560,2$ ; знайдено: 560,2.

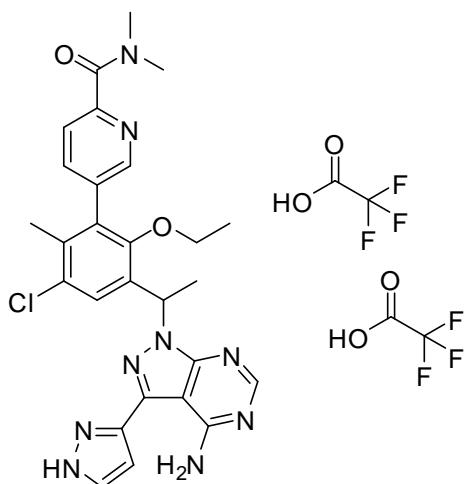
20

Приклад 50: 5-(3-{1-[4-аміно-3-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл]етил}-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл)-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду біс(трифторацетат)



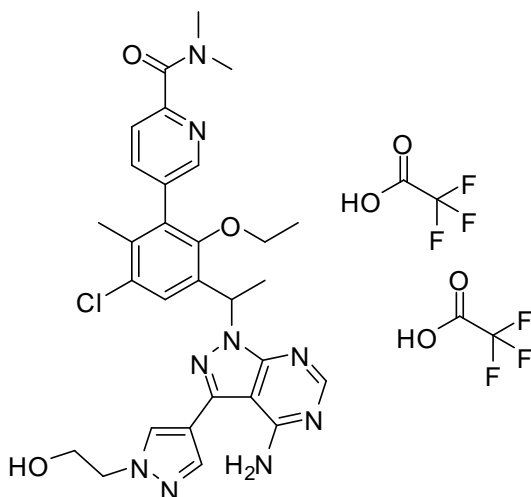
Цю сполуку одержували по способу, описаному в Прикладі 47, з використанням 1-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразолу (виробництво Frontier) замість (3-фторфеніл)боронової кислоти. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{28}H_{31}ClN_9O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 560,2$ ; знайдено: 560,2.

Приклад 51: 5-(3-{1-[4-аміно-3-(1Н-піразол-3-іл)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл]етил}-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл)-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду біс(трифторацетат)



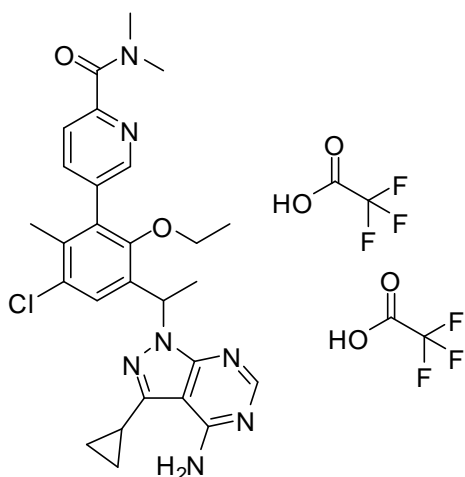
Цю сполуку одержували по способу, описаному в Прикладі 47, з використанням 1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразолу (виробництво Aldrich) замість (3-фторфеніл)боронової кислоти. Неочищену суміш обробляли концентрованою HCl (0,1 мл) при кімнатній температурі протягом 1 години, потім очистили. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{27}H_{29}ClN_9O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 546,2$ ; знайдено: 546,2.

Приклад 52: 5-[3-(1-{4-аміно-3-[1-(2-гідроксіетил)-1Н-піразол-4-іл]-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл]етил}-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл)-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду біс(трифторацетат)



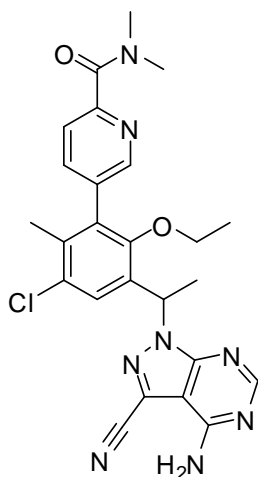
Цю сполуку одержували по способу, описаному в Прикладі 47, з використанням 1-(2-[[трет-  
бутил(диметил)силіл]оксі]етил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу (із  
Прикладу 20, стадія 3) замість (3-фторфеніл)боронової кислоти. Неочищену суміш обробляли  
концентрованою HCl (0,1 мл) при кімнатній температурі протягом 1 години, потім очистили.  
Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  
 $C_{29}H_{33}ClN_9O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 590,2; знайдено: 590,2.

Приклад 53: 5-{3-[1-(4-аміно-3-циклопропіл-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-  
етокси-6-метилфеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду біс(трифторацетат)



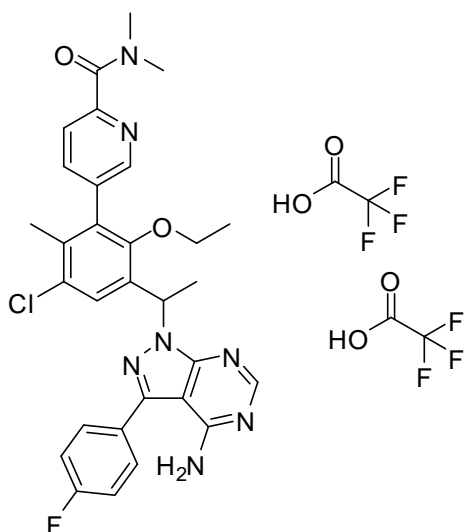
Суміш 5-{3-[1-(4-аміно-3-йод-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-  
метилфеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду (11 мг, 0,018 ммоль, рацемічна проміжна  
сполука із Прикладу 15), циклопропілтрифторборат калію (3,2 мг, 0,022 ммоль), фосфат калію  
(12 мг, 0,054 ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (0,42 мг, 0,00036 ммоль) в толуолі  
(0,05 мл) / воді (0,02 мл) (об./об., 3/1) нагрівали з дефлегматором протягом ночі. Суміш  
розбавили MeOH, а потім відфільтрували. Фільтрат очистили на ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge  
C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,05 % трифтороцтової кислоти, зі  
швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту у вигляді біс-ТФК солі. Продукт  
виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{27}H_{31}ClN_7O_2$   
(M+H)<sup>+</sup>: m/z = 520,2; знайдено: 520,2.

Приклад 54: 5-{3-[1-(4-аміно-3-ціано-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-  
6-метилфеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід



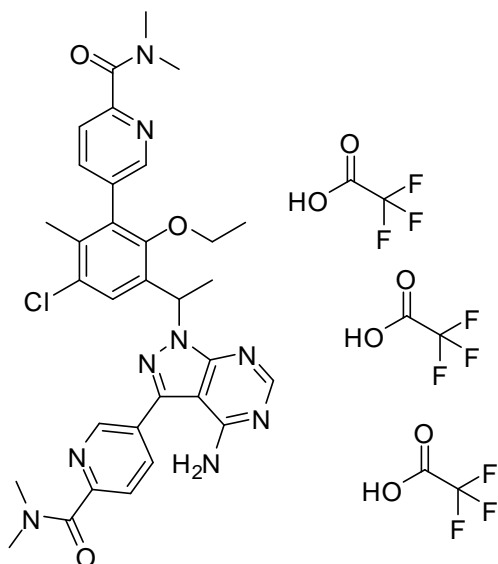
Суміш 5-{3-[1-(4-аміно-3-йод-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду (13 мг, 0,021 ммоль, рацемічна проміжна сполука із Прикладу 15) і ціаніду міді (12 мг, 0,13 ммоль) в N,N-диметилформаміді (0,2 мл) нагрівали при 120 °C протягом ночі. Суміш відфільтрували і очистили на ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{25}H_{26}ClN_8O_2$   $(M+H)^+$ :  $m/z = 505,2$ ; знайдено: 505,2.

Приклад 55: 5-(3-{1-[4-аміно-3-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл]етил}-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл)-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду біс(трифторацетат)



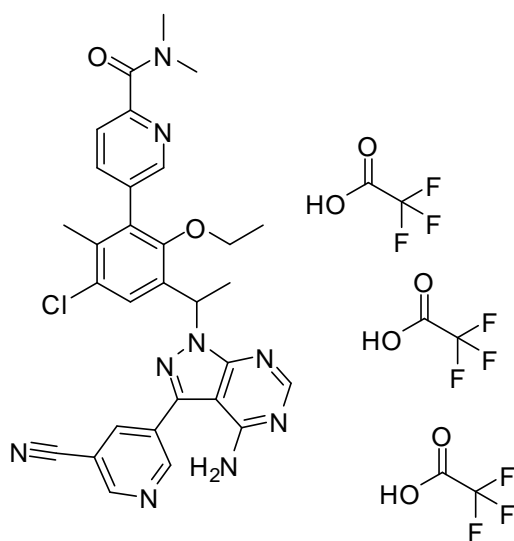
Цю сполуку одержували по способу, описаному в Прикладі 47, з використанням 4-фторфенілборонової кислоти (виробництва Aldrich) замість 3-(фторфеніл)боронової кислоти. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{30}H_{30}ClFN_7O_2$   $(M+H)^+$ :  $m/z = 574,2$ ; знайдено: 574,2.

Приклад 56: 5-{4-аміно-1-[1-(5-хлор-3-{6-[(диметиламіно)карбоніл]піридин-3-іл}-2-етокси-4-метилфеніл)етил]-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-3-іл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду трис(трифторацетат)



Цю сполуку одержували по способу, описаному в Прикладі 47, з використанням N,N-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-карбоксаміду (виробництво РерТех) замість (3-фторфеніл)боронової кислоти. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{32}H_{35}ClN_9O_3$   $(M+H)^+$ :  $m/z = 628,3$ ; знайдено: 628,3.

Приклад 57: 5-(3-{1-[4-аміно-3-(5-ціанопіридин-3-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл]етил}-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл)-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду трис(трифторацетат)

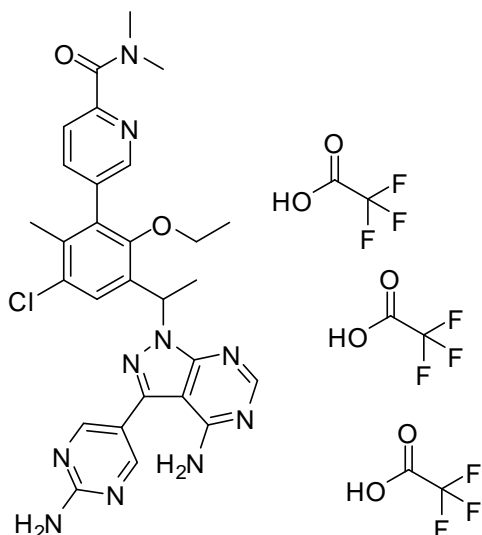


10

Цю сполуку одержували по способу, описаному в Прикладі 47, з використанням 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)нікотинонітрилу (виробництво Frontier) замість (3-фторфеніл)боронової кислоти. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{30}H_{29}ClN_9O_2$   $(M+H)^+$ :  $m/z = 582,2$ ; знайдено: 582,2.

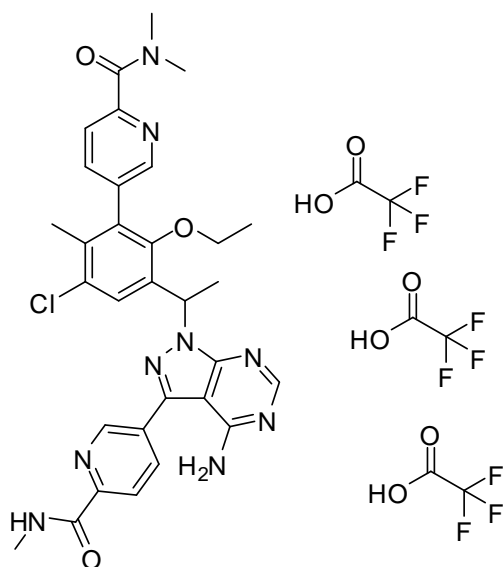
15

Приклад 58: 5-(3-{1-[4-аміно-3-(2-амінопіримідин-5-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл]етил}-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл)-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду трис(трифторацетат)



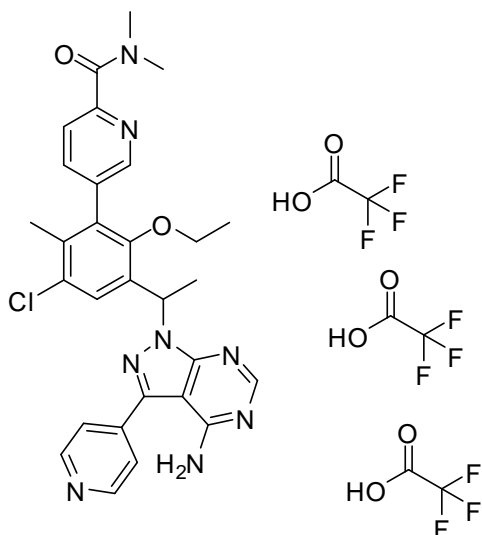
Цю сполуку одержували по способу, описаному в Прикладі 47, з використанням 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піримідин-2-аміну замість (3-фторфеніл)боронової  
 5 кислоти. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{28}H_{30}ClN_{10}O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 573,2$ ; знайдено: 573,2.

Приклад 59: 5-{3-[1-(4-аміно-3-{6-[(метиламіно)карбоніл]піридин-3-іл}-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду  
 10 трис(трифторацетат)



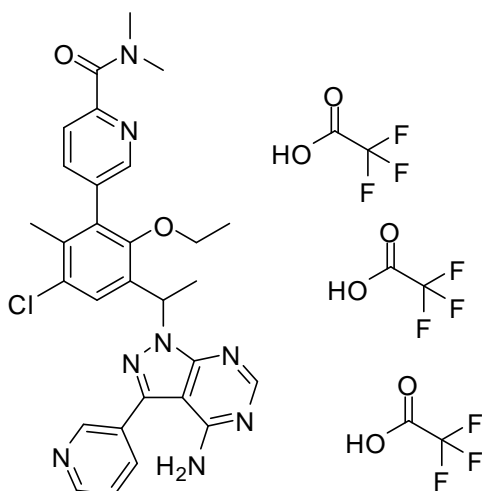
Цю сполуку одержували по способу, описаному в Прикладі 47, з використанням N-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-карбоксаміду (виробництво Frontier)  
 15 замість (3-фторфеніл)боронової кислоти. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{31}H_{33}ClN_9O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 614,2$ ; знайдено: 614,2.

Приклад 60: 5-{3-[1-(4-аміно-3-піридин-4-іл-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду трис(трифторацетат)



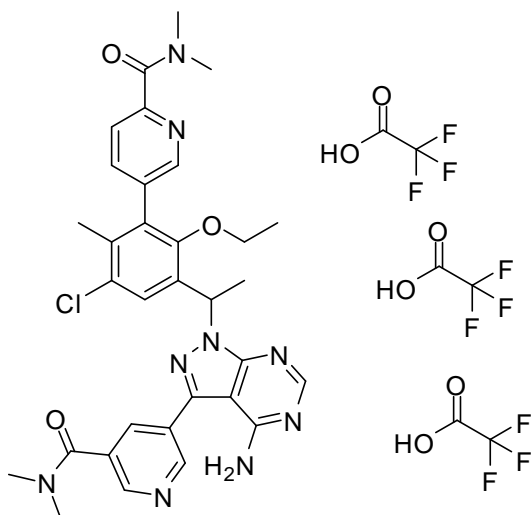
Цю сполуку одержували по способу, описаному в Прикладі 47, з використанням 4-піридинілборонової кислоти (виробництво Aldrich) замість 3-(фторфеніл)боронової кислоти. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{29}H_{30}ClN_8O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 557,2; знайдено: 557,2.

Приклад 61: 5-{3-[1-(4-аміно-3-піридин-3-іл-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду трис(трифторацетат)



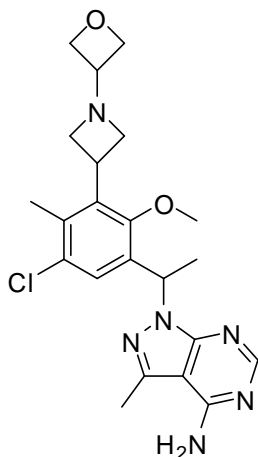
Цю сполуку одержували по способу, описаному в Прикладі 47, з використанням 3-піридинілборонової кислоти (виробництво Aldrich) замість 3-(фторфеніл)боронової кислоти. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{29}H_{30}ClN_8O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 557,2; знайдено: 557,2.

Приклад 62: 5-{3-[1-(4-аміно-3-{5-[(диметиламіно)карбоніл]піридин-3-іл}-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду трис(трифторацетат)



Цю сполуку одержували по способу, описаному в Прикладі 47, з використанням N,N-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)нікотинаміду (виробництво PerTech) замість (3-фторфеніл)боронової кислоти. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{ClN}_9\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>: m/z = 628,3; знайдено: 628,3.

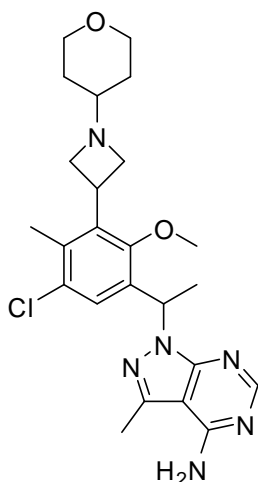
Приклад 63: 1-{1-[5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(1-оксетан-3-ілазетидин-3-іл)феніл]етил}-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін



до суміші 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну дигідрохлориду (21 мг, 0,046 ммоль, рацемічна проміжна сполука із Прикладу 2, стадія 1), оксетан-3-ону (виробництво Synthonix, 3,6 мг, 0,050 ммоль) і триетиламіну (20 мкл, 0,14 ммоль) в метиленхлориді (0,32 мл) додали смолу триацетоксиборгідриду натрію (40 мг, 0,091 ммоль). Одержану суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш відфільтрували і концентрували, а потім очистили з допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту (2 мг, 9,9 %). Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{ClN}_6\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>: m/z = 443,2; знайдено: 443,1.

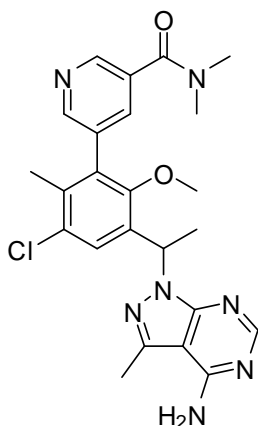
Приклад 64: 1-(1-{5-хлор-2-метокси-4-метил-3-[1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)азетидин-3-іл]феніл}етил)-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін





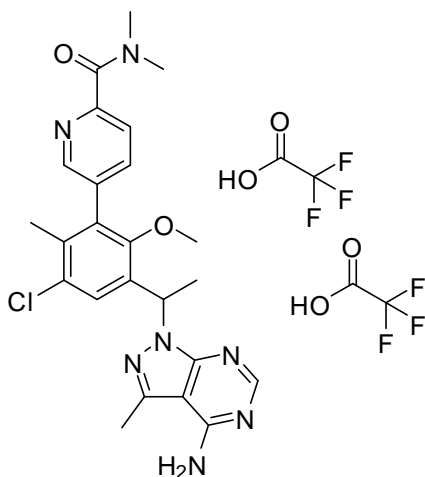
До суміші 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-аміну дигідрохлориду (21 мг, 0,046 ммоль, рацемічна проміжна сполука із Прикладу 2, стадія 1), тетрагідро-4Н-піран-4-ону (виробництво Aldrich, 4,6 мкл, 0,050 ммоль) і триетиламіну (20 мкл, 0,14 ммоль) в метиленхлориді (0,32 мл) додали смолу триацетоксисорбідриду натрію (40 мг, 0,091 ммоль). Одержану суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш відфільтрували і концентрували, а потім очистили з допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{24}H_{32}ClN_6O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 471,2; знайдено: 471,2.

Приклад 65: 5-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}-*N,N*-диметилнікотинамід



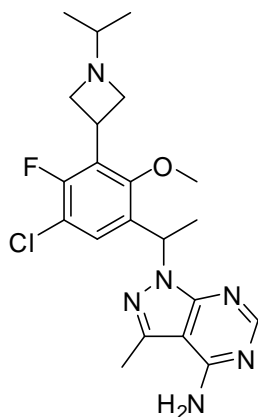
Суміш 1-[1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-аміну (25 мг, 0,061 ммоль) (хіральний чистий, перший Пік із Прикладу 20, стадія 2), *N,N*-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)нікотинамід (виробництво PerTech) (25 мг, 0,091 ммоль), карбонату натрію (13 мг, 0,12 ммоль) і [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II), комплексу з дихлорметаном (1:1) (9,9 мг, 0,012 ммоль) в ацетонітрилі (0,8 мл) / воді (0,3 мл) дегазували з допомогою  $N_2$ , а потім перемішували при 95 °С протягом 2 годин. Суміш відфільтрували, а фільтрат очистили з допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту. Продукт виділили у вигляді одного енантіомера. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{24}H_{27}ClN_7O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 480,2; знайдено: 480,2.  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  8.64 (1H, s), 8.54 (1H, br s), 8.13 (1H, s), 7.82 (1H, m), 7.53 (1H, s), 7.42 (2H, br s), 6.28 (1H, q,  $J$  = 6.5 Гц), 3.22 (3H, s), 2.95 (6H, m), 2.58 (3H, s), 2.04 (3H, s), 1.77 (3H, d,  $J$  = 6.5 Гц) ppm.

Приклад 66: 5-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}-*N,N*-диметилпіридин-2-карбоксамід біс(трифторацетат)



- Суміш 1-[1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (25 мг, 0,061 ммоль) (хіральний чистий, перший Пік із Прикладу 20, стадія 2),  
 5 N,N-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-карбоксаміду (25 мг, 0,091 ммоль), карбонату натрію (13 мг, 0,12 ммоль) і [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II), комплексу з дихлорметаном (1:1) (9,9 мг, 0,012 ммоль) в ацетонітрилі (0,8 мл) / воді (0,3 мл) дегазували за допомогою N<sub>2</sub>, а потім перемішували при 95 °C протягом 2 годин. Після охолодження до кімнатної температури, суміш  
 10 відфільтрували, а фільтрат очистили на ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,05 % трифтороцтової кислоти, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту у вигляді біс-ТФК солі. Продукт виділили у вигляді одного енантіомера. Розрахункове значення по РХМС для C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 480,2; знайдено: 480,2. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.78 (2H, br s), 8.48 (1H, m), 8.36 (1H, s), 7.86  
 15 (1H, br s), 7.65 (1H, br s), 7.58 (1H, s), 6.33 (1H, q, J = 7.0 Гц), 3.19 (3H, s), 3.03 (3H, s), 2.97 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.06 (3H, s), 1.81 (3H, d, J = 7.0 Гц) ppm.

Приклад 67: 1-[1-[5-хлор-4-фтор-3-(1-ізопропілазетидин-3-іл)-2-метоксифеніл]етил]-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін



20

Стадія 1: 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-4-фтор-2-метоксифеніл)етил]-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну дигідрохлорид

- Трет-бутил-3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-фтор-2-метоксифеніл}азетидин-1-карбоксилат (1,6 г, 3,2 ммоль, із Прикладу 13, стадія 7) обробляли 4,0  
 25 М хлороводнем в діоксані (8,15 мл, 32,6 ммоль) в метиленхлориді (17 мл) при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш концентрували до сухого стану з одержанням заданого продукту. Розрахункове значення по РХМС для C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>ClFN<sub>6</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 391,1; знайдено: 391,1.

- 30 Стадія 2: 1-[1-[5-хлор-4-фтор-3-(1-ізопропілазетидин-3-іл)-2-метоксифеніл]етил]-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін

До суміші 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-4-фтор-2-метоксифеніл)етил]-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну дигідрохлориду (0,90 г, 1,9 ммоль, Приклад 67, стадія 1),

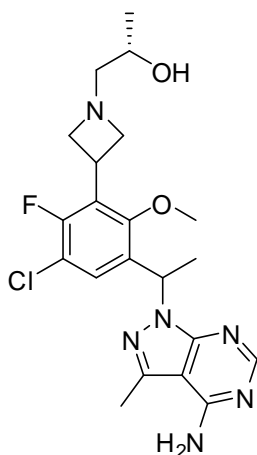
ацетону (1,0 мл, 14 ммоль) і триетиламіну (2,5 мл, 18 ммоль) в метиленхлориді (20 мл) додали смолю триацетоксиборгидриду натрію (2,5 г, 5,8 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім відфільтрували, промили водою, висушили над  $\text{MgSO}_4$ , відфільтрували і концентрували з одержанням неочищеного продукту (870 мг, 100 %).

5 Розрахункове значення по РХМС для  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ClFN}_6\text{O}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ):  $m/z = 433,2$ ; знайдено: 433,1

Стадія 3. Один енантіомер 1-{1-[5-хлор-4-фтор-3-(1-ізопропілазетидин-3-іл)-2-метоксифеніл]етил}-3-метил-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-4-аміну

Енантіомери 1-{1-[5-хлор-4-фтор-3-(1-ізопропілазетидин-3-іл)-2-метоксифеніл]етил}-3-метил-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-4-аміну (870 мг, 2,0 ммоль) розділили на колонці Phenomenex Lux Cellulose-2, елюючи 10 % етанолу в гексанах, зі швидкістю потоку 18 мл/хв., і з завантаженням колонки ~8 мг/введ, для розділення двох енантіомерів. Час утримання першого піку 10,9 хв.; час утримання другого піку 13,6 хв. Фракції 1-ого піку (110 мг, 13 %) концентрували і очистили з допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту. Продукт виділили у вигляді одного енантіомера. Розрахункове значення по РХМС для  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ClFN}_6\text{O}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ):  $m/z = 433,2$ ; знайдено: 433,1

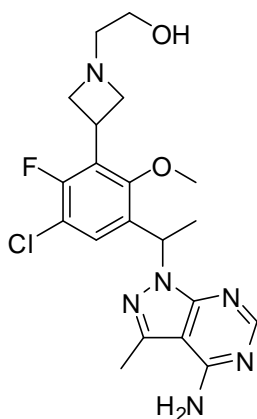
Приклад 68. (2S)-1-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-фтор-2-метоксифеніл}азетидин-1-іл)пропан-2-ол



20

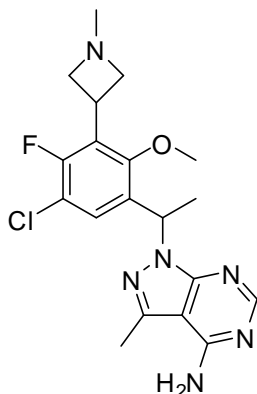
До суміші 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-4-фтор-2-метоксифеніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-4-аміну дигідрохлориду (15 мг, 0,032 ммоль, із Прикладу 67, стадія 1) і триетиламіну (18 мкл, 0,13 ммоль) в етанолі (0,53 мл) додали (S)-(-)-метилоксиран (6,8 мкл, 0,097 ммоль). Одержану суміш нагрівали при 90 °С протягом 3 годин, потім очистили на ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту. Енантіомери розділили на колонці Phenomenex Lux Cellulose C-4 (5 мкМ, 21,2 x 250 мм), елюючи 20 % етанолу в гексанах, зі швидкістю потоку 18 мл/хв., з одержанням двох енантіомерів. Час утримання першого піку (2,7 мг, 18 %) 8,9 хв.; Розрахункове значення по РХМС для  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ClFN}_6\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ):  $m/z = 449,2$ ; знайдено: 449,1.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ , 500 МГц)  $\delta$  8.11(1H, s), 7.42 (1H, d,  $J = 8.5$  Гц), 7.25 (2H, br s), 6.21 (1H, q,  $J = 7.5$  Гц), 4.28 (1H, d,  $J = 4.0$  Гц), 3.82 (3H, m), 3.62 (3H, s), 3.55 (1H, m), 3.05 (1H, m), 2.97 (1H, m), 2.55 (3H, s), 2.28 (2H, m), 1.70 (2H, d,  $J = 7.5$  Гц), 1.00 (3H, d,  $J = 6.0$  Гц) ppm. Час утримання другого піку 10,0 хв.

35 Приклад 71. 2-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-фтор-2-метоксифеніл}азетидин-1-іл)етанол



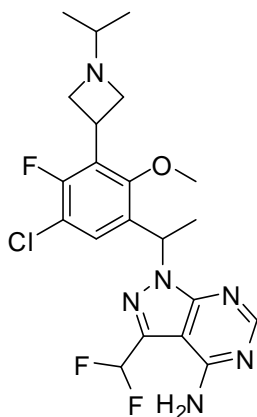
До суміші 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-4-фтор-2-метоксифеніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-аміну дигідрохлориду (19 мг, 0,041 ммоль, рацемічна проміжна сполука із Прикладу 67, стадія 1) і триетиламіну (28 мкл, 0,20 ммоль) в метанолі (0,1 мл) / ацетонітрилі (0,1 мл) / тетрагідрофурані (0,1 мл) додали {[трет-бутил(диметил)силіл]оксі}ацетальдегід (39 мкл, 0,20 ммоль), потім триацетоксиборгідрид натрію (22 мг, 0,10 ммоль). Одержану суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш обробляли 6,0 М хлороводнем у воді (0,07 мл, 0,4 ммоль) при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, а потім очистили на ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту (2,5 мг, 13 %). Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{20}H_{25}ClFN_6O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 435,2$ ; знайдено: 435,1.

Приклад 72: 1-{1-[5-хлор-4-фтор-2-метокси-3-(1-оксетан-3-ілазетидин-3-іл)феніл]етил}-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-амін



До суміші 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-4-фтор-2-метоксифеніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-аміну дигідрохлориду (19 мг, 0,041 ммоль, рацемічна проміжна сполука із Прикладу 67, стадія 1) і триетиламіну (28 мкл, 0,20 ммоль) в метанолі (0,1 мл) / ацетонітрилі (0,1 мл) / тетрагідрофурані (0,1 мл) додали 37 % формальдегід (15 мкл, 0,20 ммоль), потім триацетоксиборгідрид натрію (22 мг, 0,10 ммоль). Одержану суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш очистили на ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту (1,2 мг, 6,3 %). Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{19}H_{23}ClFN_6O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 405,2$ ; знайдено: 405,1.

Приклад 73: 1-{1-[5-хлор-4-фтор-3-(1-ізопропілазетидин-3-іл)-2-метоксифеніл]етил}-3-(дифторметил)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-амін



Стадія 1: трет-бутил-3-{3-[1-(4-аміно-3-йод-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-фтор-2-метоксифеніл}азетидин-1-карбоксилат

До суміші трет-бутил-3-{3-хлор-5-(1-хлоретил)-2-фтор-6-метоксифеніл}азетидин-1-карбоксилату (0,77 г, 2,0 ммоль, рацемічна проміжна сполука із Прикладу 13, стадія 6), 3-йод-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (0,58 г, 2,2 ммоль) в N,N-диметилформаміді (6,9 мл) додали йодид калію (34 мг, 0,20 ммоль) і карбонат цезію (0,99 г, 3,0 ммоль). Одержану суміш нагрівали при 140 °C і перемішували протягом 3 годин. Після охолодження, прозорий розчин розчинили у воді і етилацетаті (EtOAc). Тверду речовину розбавили водою і EtOAc і перемішували до розчинення. Органічні шари об'єднали, концентрували і очистили на силікагелі (елюючи від 0 до 100 % EtOAc в гексанах) з одержанням заданого продукту (0,55 г, 45 %). Розрахункове значення по РХМС для  $C_{22}H_{26}ClFIN_6O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 603,1; знайдено: 602,9.

Стадія 2: трет-бутил-3-{3-[1-(4-аміно-3-вініл-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-фтор-2-метоксифеніл}азетидин-1-карбоксилат

До розчину трет-бутил-3-{3-[1-(4-аміно-3-йод-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-фтор-2-метоксифеніл}азетидин-1-карбоксилату (0,55 г, 0,91 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-вініл-1,3,2-діоксаборолану (0,281 г, 1,82 ммоль), карбонату натрію (0,580 г, 5,47 ммоль) в N,N-диметилформаміді (5 мл) / воді (2,73 мл) під N<sub>2</sub> додали тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (0,105 г, 0,0910 ммоль). Суміш нагрівали при 100 °C протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури, суміш розбавили водою і екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари концентрували і очистили на силікагелі (елюючи від 0 до 100 % EtOAc в гексанах, потім от 0 до 10 % MeOH в дихлорметані) з одержанням заданого продукту (0,34 г, 74 %). Розрахункове значення по РХМС для  $C_{24}H_{29}ClFIN_6O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 503,2; знайдено: 503,1.

Стадія 3: трет-бутил-3-{3-[1-[4-аміно-3-(1,2-дигідроксіетил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл]етил]-5-хлор-6-фтор-2-метоксифеніл}азетидин-1-карбоксилат

До розчину трет-бутил-3-{3-[1-(4-аміно-3-вініл-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-фтор-2-метоксифеніл}азетидин-1-карбоксилату (340 мг, 0,680 ммоль) в трет-бутиловому спирті (5 мл) додали N-метилморфоліну N-оксид (87 мг, 0,74 ммоль) і воду (2,1 мл). До цього розчину потім додали 4 % тетраоксид осмію (0,21 мл, 0,034 ммоль). Після перемішування протягом 3 годин, додали ще один еквівалент N-метилморфоліну N-оксиду. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчин розбавили водою і екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари висушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтрували і концентрували з одержанням неочищеного продукту (0,4 г, 100 %), який напяму використовували на наступній стадії. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{24}H_{31}ClFIN_6O_5$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 537,2; знайдено: 537,2.

Стадія 4: трет-бутил-3-{3-[1-(4-аміно-3-форміл-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-фтор-2-метоксифеніл}азетидин-1-карбоксилат

До розчину трет-бутил-3-{3-[1-[4-аміно-3-(1,2-дигідроксіетил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл]етил]-5-хлор-6-фтор-2-метоксифеніл}азетидин-1-карбоксилату (0,40 г, 0,74 ммоль) в тетрагідрофурані (5,6 мл) / воді (3,4 мл) додали оцтову кислоту (0,011 мл, 0,19 ммоль) і періодат натрію (0,478 г, 2,23 ммоль) при 0 °C. Після перемішування протягом 2 годин, реакційну суміш розбавили водою і екстрагували EtOAc. Органічні шари об'єднали, промили насиченим сольовим розчином, висушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтрували і концентрували з одержанням заданого продукту (0,35 г, 92 %), який напяму використовували на наступній стадії. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{23}H_{27}ClFIN_6O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 505,2; знайдено: 505,1.

Стадія 5: трет-бутил-3-{3-[1-[4-аміно-3-(дифторметил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл]етил]-5-хлор-6-фтор-2-метоксифеніл}азетидин-1-карбоксилат

До розчину трет-бутил-3-{3-[1-(4-аміно-3-форміл-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-

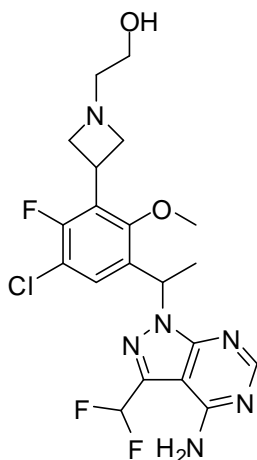
хлор-6-фтор-2-метоксифеніл}азетидин-1-карбоксилату (0,35 г, 0,69 ммоль) в метиленхлориді (4 мл), охолоджену до 0 °С, по краплях додали діетиламіносірки трифторид (0,23 мл, 1,7 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім розбавили дихлорметаном, промили водою, висушили над  $\text{MgSO}_4$ , відфільтрували, потім концентрували і  
 5 очистили на силікагелі (елюючи від 0 до 100 % EtOAc в гексанах) з одержанням заданого продукту (0,21 г, 57 %). Розрахункове значення по РХМС для  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 527,2; знайдено: 527,2.

Стадія 6: 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-4-фтор-2-метоксифеніл)етил]-3-(дифторметил)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-аміну дигідрохлорид трет-бутил-3-(3-{1-[4-аміно-3-(дифторметил)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл]етил}-5-хлор-6-фтор-2-метоксифеніл)азетидин-1-карбоксилат  
 10 (0,21 г, 0,40 ммоль) обробляли 4,0 М хлороводнем в діоксані (1 мл, 4 ммоль) в метиленхлориді (4 мл) при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш концентрували з одержанням заданого продукту (0,177 г, 89 %). Розрахункове значення по РХМС для  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{O}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 427,1; знайдено: 427,1.

Стадія 7: 1-{1-[5-хлор-4-фтор-3-(1-ізопропілазетидин-3-іл)-2-метоксифеніл]етил}-3-(дифторметил)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-амін

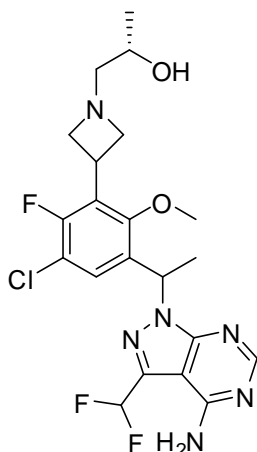
До суміші 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-4-фтор-2-метоксифеніл)етил]-3-(дифторметил)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-аміну дигідрохлориду (45 мг, 0,090 ммоль), ацетону (37 мг, 0,63 ммоль) і триетиламіну (63 мкл, 0,45 ммоль) в метиленхлориді (0,9 мл) додали смолу  
 20 триацетоксиборгідриду натрію (0,12 г, 0,27 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім відфільтрували, концентрували і очистили на ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту (2,5 мг, 6,8 %). Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{O}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 469,2; знайдено: 469,2.

Приклад 74. 2-[3-(3-{1-[4-аміно-3-(дифторметил)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл]етил}-5-хлор-6-фтор-2-метоксифеніл)азетидин-1-іл]етанол



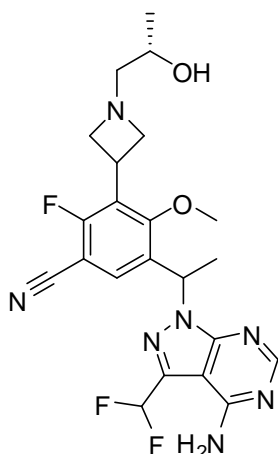
До суміші 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-4-фтор-2-метоксифеніл)етил]-3-(дифторметил)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-аміну дигідрохлориду (45 мг, 0,090 ммоль), {[трет-бутил(диметил)силіл]оксі}ацетальдегіду (110 мг, 0,63 ммоль) і триетиламіну (63 мкл, 0,45 ммоль) в метиленхлориді (0,9 мл) додали смолу  
 35 триацетоксиборгідриду натрію (0,12 г, 0,27 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім відфільтрували. Фільтрат обробили 6,0 М хлороводнем у воді (0,2 мл, 0,9 ммоль) і очистили на ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту (2,5 мг, 5,6 %). Розрахункове значення по РХМС для  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 471,1; знайдено: 471,2.  
 40 Рацемічний продукт розділили на колонці Phenomenex Lux Cellulose-4, елюючи 20 % етанолу в гексанах, зі швидкістю потоку 18 мл/хв., і з завантаженням колонки ~4 мг/введ, для розділення двох енантіомерів. Час утримання першого піку 13,1 хв.; час утримання другого піка 16,3 хв.

Приклад 76. (2S)-1-[3-(3-{1-[4-аміно-3-(дифторметил)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл]етил}-5-хлор-6-фтор-2-метоксифеніл)азетидин-1-іл]пропан-2-ол



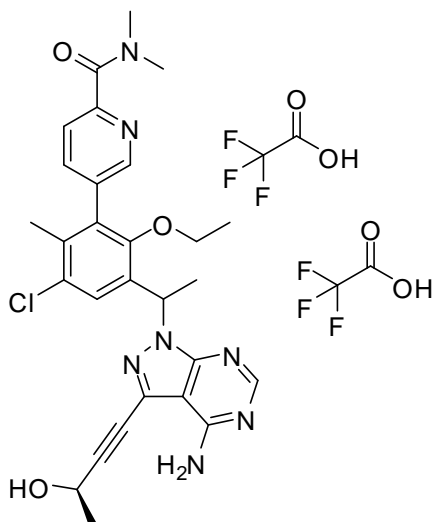
До суміші 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-4-фтор-2-метоксифеніл)етил]-3-(дифторметил)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-аміну дигідрохлориду (51 мг, 0,10 ммоль, рацемічна проміжна  
5 сполука із Прикладу 73, стадія 6) і триетиламіну (57 мкл, 0,41 ммоль) в етанолі (1,7 мл) додали (S)-(-)-метилоксиран (18 мкл, 0,26 ммоль). Одержану суміш нагрівали при 90 °С протягом 3 годин і очистили на ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту (2,7 мг, 5,3 %). Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення  
10 по РХМС для  $C_{21}H_{25}ClF_3N_6O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 485,2; знайдено: 485,1.

Приклад 77: 5-(1-(4-аміно-3-(дифторметил)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил)-2-фтор-3-(1-((S)-2-гідроксипропіл)азетидин-3-іл)-4-метоксибензонітрил



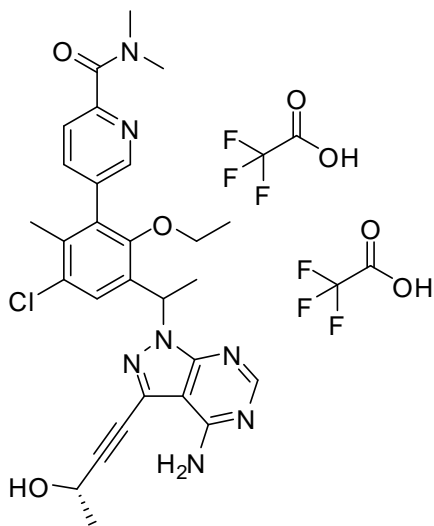
В пробірку для мікрохвильових реакцій, що містить (2S)-1-[3-(3-(1-[4-аміно-3-(дифторметил)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-6-фтор-2-метоксифеніл)азетидин-1-іл]пропан-2-ол  
15 (16 мг, 0,032 ммоль, із Прикладу 76), додали цинк (1,0 мг, 0,016 ммоль), біс(три-трет-бутилфосфін)паладій (6,5 мг, 0,013 ммоль) і N-метилпіролідинон (0,20 мл, 2,0 ммоль). Суміш дегазували за допомогою  $N_2$  протягом декількох хвилин, потім додали ціанід цинку (7,5 мг, 0,064 ммоль). Одержану суміш перемішували при 130 °С протягом ночі, а потім охолодили і очистили на ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту (1,8 мг, 11,2 %). Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  
20  $C_{22}H_{25}F_3N_7O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 476,2; знайдено: 476,2

Приклад 79: 5-[3-(1-{4-аміно-3-[(3R)-3-гідроксибут-1-ин-1-іл]-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл]-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду біс(трифторацетат)



Суміш 5-{3-[1-(4-аміно-3-йод-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду (9,8 мг, 0,016 ммоль, рацемічна проміжна сполука із Прикладу 15) і йодиду міді (I) (0,6 мг, 0,003 ммоль) в N,N-диметилформаміді (0,32 мл) обробили (2R)-бут-3-ин-2-олом (11,3 мг, 0,162 ммоль), триетиламіном (4,5 мкл, 0,032 ммоль) і тетракіс-(трифенілфосфін)-паладієм (0) (1,9 мг, 0,0016 ммоль) під N<sub>2</sub>. Суміш перемішували під N<sub>2</sub> при кімнатній температурі протягом 1 години. потім суміш очистили на ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,05 % ТФК, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту у вигляді біс-ТФК солі (4,3 мг, 44 %). Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 548,2; знайдено: 548,1.

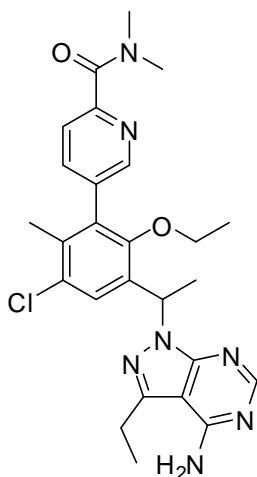
Приклад 80: 5-[3-(1-{4-аміно-3-[(3S)-3-гідроксибут-1-ин-1-іл]-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл]-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду біс(трифторацетат)



Цю сполуку одержували такими ж способами, як для Прикладу 79, з використанням (2S)-бут-3-ин-2-олу замість (2R)-бут-3-ин-2-олу. Продукт виділили у вигляді суміші діастереомерів. Розрахункове значення по РХМС для C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 548,2; знайдено: 548,1.

Приклад 81: 5-{3-[1-(4-аміно-3-етил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід





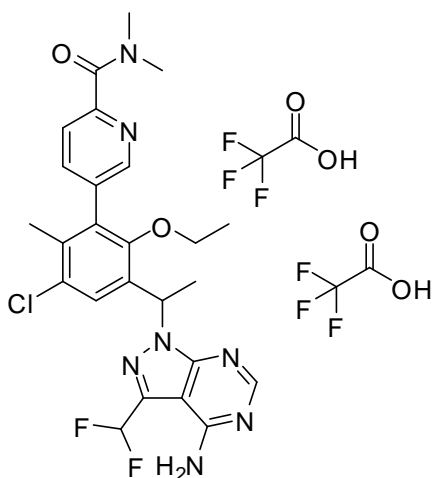
Стадія 1: 5-{3-[1-(4-аміно-3-вініл-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід

До розчину 5-{3-[1-(4-аміно-3-йод-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду (130 мг, 0,21 ммоль, рацемічна проміжна сполука із Прикладу 15), 4,4,5,5-тетраметил-2-вініл-1,3,2-діоксаборолану (66 мг, 0,43 ммоль), карбонату натрію (136 мг, 1,29 ммоль) в N,N-диметилформаміді (1 мл) / воді (0,64 мл) під N<sub>2</sub> додали тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (25 мг, 0,021 ммоль). Суміш нагрівали при 100 °С протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури, суміш розбавили водою і екстрагували дихлорметаном. Органічні шари концентрували і очистили на силікагелі (елюючи від 0 до 100 % EtOAc в гексанах, потім от 0 до 10 % MeOH в дихлорметані) з одержанням заданого продукту (94 мг, 86 %). Розрахункове значення по РХМС для C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 506,2; знайдено: 506,2.

Стадія 2: 5-{3-[1-(4-аміно-3-етил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід

5-{3-[1-(4-аміно-3-вініл-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід (14 мг, 0,028 ммоль) і 5 % платину на вуглєці (14 мг) змішали в метанолі (1 мл), до якого додали 0,25 М хлороводень у воді (0,28 мл, 0,069 ммоль). Суспензію гідрогенували під балонним тиском H<sub>2</sub> при кімнатній температурі протягом 3 годин. Суспензію відфільтрували, а фільтрат очистили на ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту (3,9 мг, 28 %). Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 508,2; знайдено: 508,3.

Приклад 82: 5-(3-{1-[4-аміно-3-(дифторметил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл]етил}-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл)-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду біс(трифторацетат)



Стадія 1: 5-(3-{1-[4-аміно-3-(1,2-дигідроксіетил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл]етил}-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл)-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід

хлор-2-етокси-6-метилфеніл)-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід

До розчину 5-{3-[1-(4-аміно-3-вініл-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду (80 мг, 0,16 ммоль, із Прикладу 81, стадія 1) в трет-бутиловому спирті (1 мл) додали N-метилморфоліну N-оксид (20 мг, 0,17 ммоль) і воду (0,50 мл). До цього розчину потім додали 4 % тетраоксид осмію (5,0 мкл, 0,00079 ммоль). Після перемішування протягом 3 годин, додали ще один еквівалент N-метилморфоліну N-оксиду. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчин розбавили водою і екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари висушили над  $MgSO_4$  і відфільтрували, концентрували з одержанням заданого продукту (0,64 г, 95 %). Розрахункове значення по РХМС для  $C_{26}H_{31}ClN_7O_4$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 540,2; знайдено: 540,2.

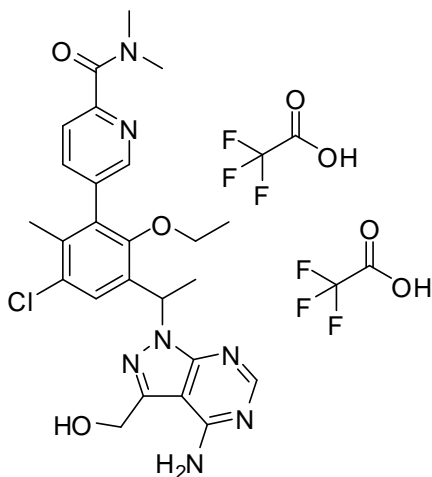
Стадія 2: 5-{3-[1-(4-аміно-3-форміл-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід

До розчину 5-(3-{1-[4-аміно-3-(1,2-дигідроксіетил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл)-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду (70 мг, 0,13 ммоль) в тетрагідрофурані (0,98 мл) і воді (0,59 мл) додали оцтову кислоту (1,9 мкл, 0,034 ммоль) і періодат натрію (83 мг, 0,39 ммоль) при 0 °C. Після перемішування протягом 2 годин, реакційну суміш розбавили водою і екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари промили насиченим сольовим розчином, висушили над  $MgSO_4$ , відфільтрували і концентрували з одержанням заданого продукту (0,059 г, 90 %). Розрахункове значення по РХМС для  $C_{25}H_{27}ClN_7O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 508,2; знайдено: 508,1.

Стадія 3: 5-(3-{1-[4-аміно-3-(диформетил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл)-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду біс(трифторацетат)

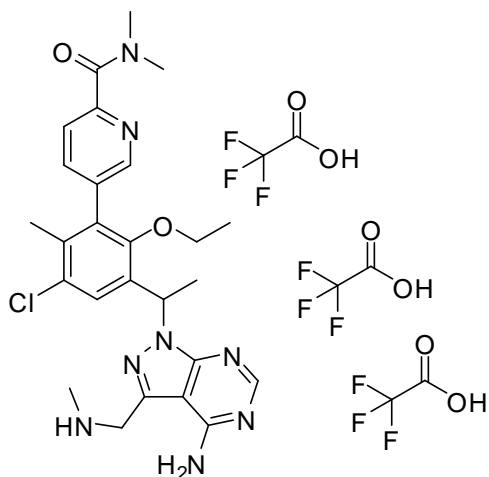
До розчину 5-{3-[1-(4-аміно-3-форміл-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду (8,8 мг, 0,017 ммоль) в метиленхлориді (0,1 мл), охолоджену до 0 °C, по краплях додали діетиламіносірки трифторид (5,7 мкл, 0,043 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин, розбавили MeOH і очистили на ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,05 % ТФК, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту у вигляді біс-ТФК солі (0,7 мг, 8 %). Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{25}H_{27}ClF_2N_7O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 530,2; знайдено: 530,0.

Приклад 83: 5-(3-{1-[4-аміно-3-(гідроксиметил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл)-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду біс(трифторацетат)



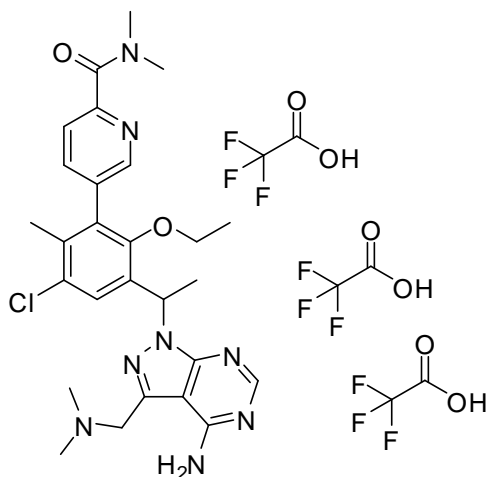
5-{3-[1-(4-аміно-3-форміл-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід (5,6 мг, 0,011 ммоль, із Прикладу 82, стадія 2) обробляли тетрагідроборатом натрію (0,5 мг, 0,01 ммоль) в метанолі (0,09 мл) при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш очистили на ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,05 % ТФК, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту у вигляді біс-ТФК солі (2,5 мг, 45 %). Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{25}H_{29}ClN_7O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 510,2; знайдено: 510,0.

Приклад 84: 5-{3-[1-(4-аміно-3-[(метиламіно)метил]-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду трис(трифторацетат)



До розчину 5-{3-[1-(4-аміно-3-форміл-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду (8,8 мг, 0,017 ммоль, із Прикладу 82, стадія 2) в метанолі (1 мл) додали 2,0 М метиламін в ТГФ (43 мкл, 0,087 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім додали тетрагідроборат натрію (1,3 мг, 0,035 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім розбавили MeOH і очистили на ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,05 % ТФК, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту у вигляді ТФК солі (4,2 мг, 48 %). Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{26}H_{32}ClN_8O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 523,2; знайдено: 523,0.

Приклад 85: 5-[3-(1-{4-аміно-3-[(диметиламіно)метил]-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл}етил)-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл]-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду трис(трифторацетат)

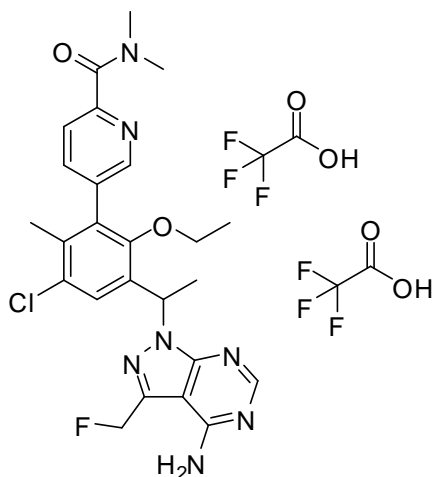


15

Цю сполуку одержували такими ж способами, як Приклад 84, з використанням 2,0 диметиламіну в ТГФ замість 2,0 М метиламіну в ТГФ. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{27}H_{34}ClN_8O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 537,2; знайдено: 537,1.

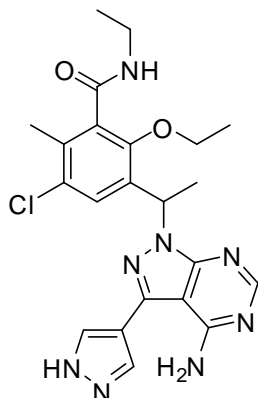
Приклад 86: 5-(3-{1-[4-аміно-3-(фторметил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл]етил}-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл)-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду біс(трифторацетат)

20



До розчину 5-(3-{1-[4-аміно-3-(гідроксиметил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл]етил}-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл)-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду (22 мг, 0,043 ммоль, із Прикладу 83) в метиленхлориді (0,1 мл), охолоджену до 0 °С, повільно додали 2-метокси-N-(2-метоксіетил)-N-(трифтор-λ(4)-сульфаніл)етанамін (12 мкл, 0,065 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин, розбавили MeOH і очистили на ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,05 % ТФК, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту у вигляді ТФК солі (3,9 мг, 18 %). Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>ClFN<sub>7</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 512,2; знайдено: 512,0.

Приклад 87. 3-{1-[4-аміно-3-(1H-піразол-4-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл]етил}-5-хлор-2-етокси-N-етил-6-метилбензамід



Стадія 1: 1-(5-хлор-2-етокси-4-метил-3-вінілфеніл)етанон

Суміш 1-(5-хлор-2-етокси-3-йод-4-метилфеніл)етанону (1,1 г, 3,2 ммоль, із Прикладу 14, стадія 1), 4,4,5,5-тетраметил-2-вініл-1,3,2-діоксаборолану (0,66 мл, 3,9 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II), комплексу з дихлорметаном (1:1) (0,26 г, 0,32 ммоль) і карбонату калію (1,3 г, 9,4 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) / воді (5 мл) дегазували з допомогою N<sub>2</sub> і нагрівали при 80 °С протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промили насиченим сольовим розчином, висушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтрували, концентрували і очистили на силікагелі (елуючи від 0 до 10 % EtOAc в гексанах) з одержанням заданого продукту (0,64 г, 82 %). Розрахункове значення по РХМС для C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>ClO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 239,1; знайдено: 239,1.

Стадія 2: 1-[5-хлор-3-(1,2-дигідроксіетил)-2-етокси-4-метилфеніл]етанон

До розчину 1-(5-хлор-2-етокси-4-метил-3-вінілфеніл)етанону (0,59 г, 2,5 ммоль) в трет-бутиловому спирті (20 мл) додали N-метилморфоліну N-оксид (0,318 г, 2,72 ммоль) і воду (7,8 мл). До цього розчину потім додали 4 % тетраоксид осмію (0,078 мл, 0,012 ммоль). Через 3 години додали ще один еквівалент N-метилморфоліну N-оксиду. Реакційну суміш перемішували ще 3 години. Розчин розбавили водою, екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари висушили над MgSO<sub>4</sub> і концентрували з одержанням заданого продукту (0,64 г, 95 %). Розрахункове

значення по РХМС для  $C_{13}H_{17}ClO_4Na$  ( $M+Na$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 295,1$ ; знайдено: 295,1.

Стадія 3. 3-ацетил-5-хлор-2-етокси-6-метилбензальдегід

До розчину 1-[5-хлор-3-(1,2-дигідроксіетил)-2-етокси-4-метилфеніл]етанону (0,64 г, 2,3 ммоль) в тетрагідрофурані (18 мл) і воді (11 мл) додали оцтову кислоту (35 мкл, 0,61 ммоль) і періодат натрію (1,50 г, 7,04 ммоль) при 0 °С. Після перемішування протягом 30 хвилин, реакційну суміш розбавили водою і екстрагували EtOAc. Об'єднані екстракти промили насиченим сольовим розчином, висушили над  $MgSO_4$ , відфільтрували і концентрували з одержанням заданого продукту (0,58 г, 100 %). Розрахункове значення по РХМС для  $C_{12}H_{14}ClO_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 241,1$ ; знайдено: 241,1.

Стадія 4. 3-ацетил-5-хлор-2-етокси-6-метилбензойна кислота

Розчин 3-ацетил-5-хлор-2-етокси-6-метилбензальдегіду (0,58 г, 2,4 ммоль) і моногідрата одноосновного фосфату натрію (116 мг, 0,844 ммоль), в ацетонітрилі (11,8 мл) і воді (2,5 мл) охолодили на льодяній бані. Додали 30 % перексид водню (0,98 мл, 9,6 ммоль), потім твердий хлорит натрію (0,545 г, 4,82 ммоль). Суміш перемішували протягом 1 години. Суміш розбавили 1 М розчином  $HCl$  і екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари висушили над  $MgSO_4$ , відфільтрували і концентрували з одержанням заданого продукту (0,67 г, 100 %). Розрахункове значення по РХМС для  $C_{12}H_{13}ClO_4Na$  ( $M+Na$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 279,1$ ; знайдено: 279,0.

Стадія 5. 3-ацетил-5-хлор-2-етокси-N-етил-6-метилбензамід

До розчину 3-ацетил-5-хлор-2-етокси-6-метилбензойної кислоти (0,26 г, 1,0 ммоль) в  $N,N$ -диметилформаміді (5 мл) додали бензотризаол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонію гексафторфосфат (0,67 г, 1,5 ммоль). Після перемішування протягом 10 хвилин, додали  $N,N$ -діізопропілетиламін (0,35 мл, 2,0 ммоль) і 2,0 М етиламін в ТГФ (2,5 мл, 5,1 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційний розчин розбавили водою і екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари концентрували і очистили на силікагелевій колонці (елюючи от 0 до 50 % EtOAc в гексанах) з одержанням заданого продукту (0,2 г, 70 %). Розрахункове значення по РХМС для  $C_{14}H_{19}ClNO_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 284,1$ ; знайдено: 284,1.

Стадія 6. 3-хлор-6-етокси-N-етил-5-(1-гідроксіетил)-2-метилбензамід

3-ацетил-5-хлор-2-етокси-N-етил-6-метилбензамід (0,2 г, 0,7 ммоль) обробляли тетрагідроборатом натрію (0,032 г, 0,84 ммоль) в метанолі (6 мл) при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш розбавили водою, екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари висушили над  $MgSO_4$  і відфільтрували, концентрували з одержанням заданого продукту. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{14}H_{21}ClNO_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 286,1$ ; знайдено: 286,1.

Стадія 7. 3-хлор-5-(1-хлоретил)-6-етокси-N-етил-2-метилбензамід

Суміш ціанурхлориду (0,15 г, 0,84 ммоль) і  $N,N$ -диметилформаміду (0,065 мл, 0,84 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, а потім додали розчин 3-хлор-6-етокси-N-етил-5-(1-гідроксіетил)-2-метилбензаміду (0,16 г, 0,56 ммоль) в метиленхлориді (3,1 мл) і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш розбавили метиленхлоридом, промили водою, концентрували і очистили на силікагелі (елюючи від 0 до 40 % EtOAc в гексанах) з одержанням заданого продукту (0,13 г, 76 %). Розрахункове значення по РХМС для  $C_{14}H_{20}Cl_2NO_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 304,1$ ; знайдено: 304,1.

Стадія 8. 3-[1-(4-аміно-3-йод-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-N-етил-6-метилбензамід

Суміш 3-хлор-5-(1-хлоретил)-6-етокси-N-етил-2-метилбензаміду (130 мг, 0,43 ммоль), 3-йод-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (120 мг, 0,47 ммоль), карбонату цезію (210 мг, 0,64 ммоль) і йодиду калію (7,1 мг, 0,043 ммоль) в  $N,N$ -диметилформаміді (1 мл) нагрівали при 140 °С протягом 1 години. Суміш розбавили ефіром, промили водою і концентрували. Залишок очистили на силікагелі (елюючи від 0 до 100 % EtOAc в гексанах) з одержанням заданого продукту (0,14 г, 62 %). Розрахункове значення по РХМС для  $C_{19}H_{23}ClIN_6O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 529,1$ ; знайдено: 528,9.

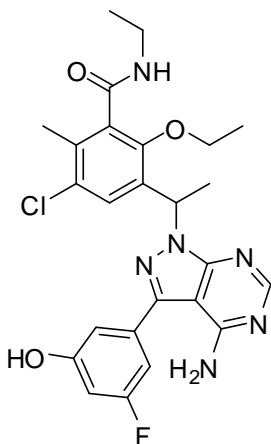
Стадія 9. 3-[1-(4-аміно-3-(1H-піразол-4-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-N-етил-6-метилбензамід

До розчину 3-[1-(4-аміно-3-йод-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-N-етил-6-метилбензаміду (9,0 мг, 0,017 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу (6,6 мг, 0,034 ммоль), карбонату натрію (11 мг, 0,10 ммоль) в  $N,N$ -диметилформаміді (0,1 мл) / воді (51 мкл) під  $N_2$  додали тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (2,0 мг, 0,0017 ммоль). Суміш нагрівали при 100 °С протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури, суміш відфільтрували і очистили на ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту (0,9 мг, 10 %). Продукт виділили у вигляді

рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{22}H_{26}ClN_8O_2$   $(M+H)^+$ :  $m/z = 469,2$ ; знайдено: 469,0.

Приклад 88. 3-{1-[4-аміно-3-(3-фтор-5-гідроксифеніл)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл]етил}-5-хлор-2-етокси-*N*-етил-6-метилбензамід

5

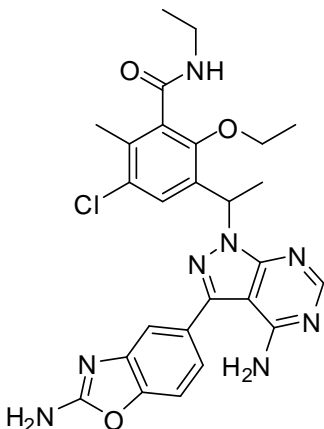


Цю сполуку одержували такими ж способами, як для Прикладу 87, стадія 9 (рацемічна проміжна сполука), з використанням (3-фтор-5-гідроксифеніл)боронову кислоту замість 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразолу. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{25}H_{27}ClFN_6O_3$   $(M+H)^+$ :  $m/z = 513,2$ ; знайдено: 513,0.

10

Приклад 89. 3-{1-(4-аміно-3-(2-амінобензо[*d*]оксазол-5-іл)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил}-5-хлор-2-етокси-*N*-етил-6-метилбензамід

15

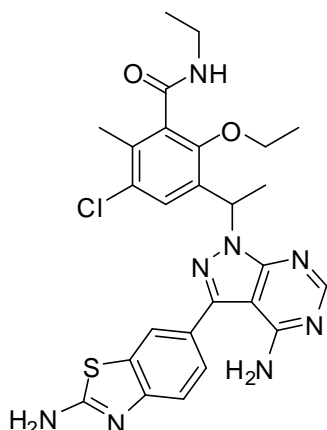


Цю сполуку одержували такими ж способами, як для Прикладу 87, стадія 9 (рацемічна проміжна сполука), з використанням 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,3-бензоксазол-2-амін замість 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразолу. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{26}H_{28}ClN_8O_3$   $(M+H)^+$ :  $m/z = 535,2$ ; знайдено: 535,0.

20

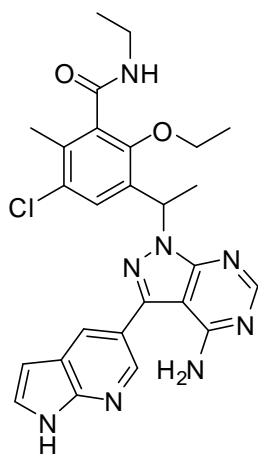
Приклад 90. 3-{1-[4-аміно-3-(2-аміно-1,3-бензотіазол-6-іл)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл]етил}-5-хлор-2-етокси-*N*-етил-6-метилбензамід

25



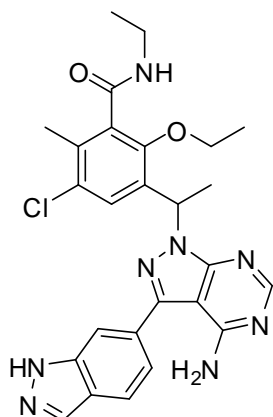
Цю сполуку одержували такими ж способами, як для Прикладу 87, стадія 9 (рацемічна проміжна сполука), з використанням 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,3-бензотіазол-2-амін замість 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{26}H_{28}ClN_8O_2S$   $(M+H)^+$ :  $m/z = 551,2$ ; знайдено: 551,0.

Приклад 91. 3-{1-[4-аміно-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл]етил}-5-хлор-2-етокси-N-етил-6-метилбензамід



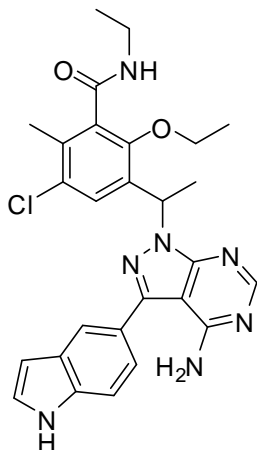
Цю сполуку одержували такими ж способами, як для Прикладу 87, стадія 9 (рацемічна проміжна сполука), з використанням 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин замість 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{26}H_{28}ClN_8O_2$   $(M+H)^+$ :  $m/z = 519,2$ ; знайдено: 519,0.

Приклад 92. 3-{1-[4-аміно-3-(1H-індазол-6-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл]етил}-5-хлор-2-етокси-N-етил-6-метилбензамід



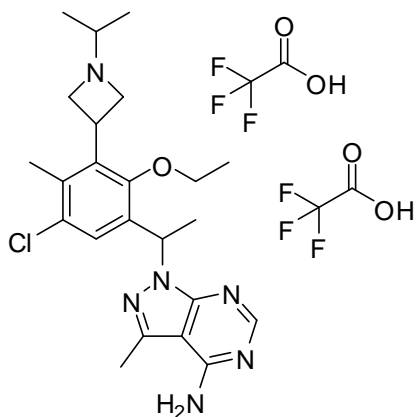
Цю сполуку одержували такими ж способами, як для Прикладу 87, стадія 9 (рацемічна проміжна сполука), з використанням 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-індазол замість 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{26}H_{28}ClN_8O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 519,2$ ; знайдено: 519,0.

Приклад 93. 3-{1-[4-аміно-3-(1H-індол-5-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл]етил}-5-хлор-2-етокси-N-етил-6-метилбензамід



Цю сполуку одержували такими ж способами, як для Прикладу 87, стадія 9 (рацемічна проміжна сполука), з використанням 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-індол замість 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{27}H_{29}ClN_7O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 518,2$ ; знайдено: 518,0.

Приклад 94: 1-{1-[5-хлор-2-етокси-3-(1-ізопропілазетидин-3-іл)-4-метилфеніл]етил}-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну біс(трифторацетат)



Стадія 1: бензил-3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}азетидин-1-карбоксилат

Суміш бензил-3-[3-хлор-5-(1-хлоретил)-6-етокси-2-метилфеніл]азетидин-1-карбоксилату (0,375 г, 0,888 ммоль, із Прикладу 35, стадія 3), 3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (0,16 г, 1,1 ммоль), карбонату цезію (0,43 г, 1,3 ммоль) і йодиду калію (15 мг, 0,089 ммоль) в N,N-диметилформаміді (2,8 мл) нагрівали при 140 °C протягом 1 години. Суміш розбавили ефіром і промили водою. Органічні шари концентрували і очистили на силікагелі (елюючи от 0 до 100 % EtOAc в гексанах) з одержанням заданого продукту (0,24 г, 50 %). Розрахункове значення по РХМС для  $C_{28}H_{32}ClN_6O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 535,2$ ; знайдено: 535,0. Енантіомери розділили на колонці Phenomenex Lux Cellulose C-2 (5 мкМ, 21,2 x 250 мм), елюючи 20 % етанолу в гексанах, зі швидкістю потоку 18 мл/хв., і з завантаженням колонки ~4,5 мг/введ, з одержанням двох енантіомерів. Час утримання першого піку: 21,2 хв.; час утримання другого піку: 24,6 хв.



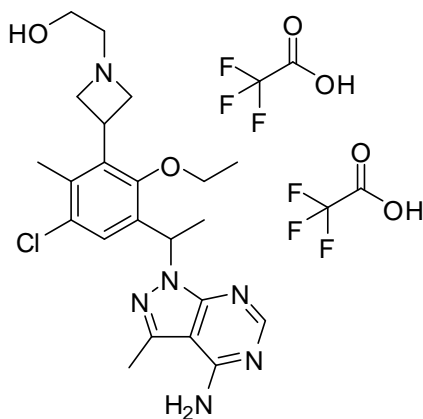
Стадія 2: 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-етокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін

Бензил-3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}азетидин-1-карбоксилат (170 мг, 0,32 ммоль, рацемічна проміжна сполука) і 5 % паладій (80 мг) змішали в метанолі (12 мл), до якого додали 0,25 М хлороводень у воді (3,2 мл, 0,79 ммоль). Суспензію гідрогенували під балонним тиском  $H_2$  при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суспензію відфільтрували. Фільтрат нейтралізували насиченим розчином  $NaHCO_3$  і екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари висушили над  $MgSO_4$  і відфільтрували, концентрували з одержанням заданого продукту (117 мг, 92 %). Розрахункове значення по РХМС для  $C_{20}H_{26}ClN_6O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 401,2$ ; знайдено: 401,1.

Стадія 3: 1-[1-[5-хлор-2-етоксі-3-(1-ізопропілазетидин-3-іл)-4-метилфеніл]етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну біс(трифторацетат)

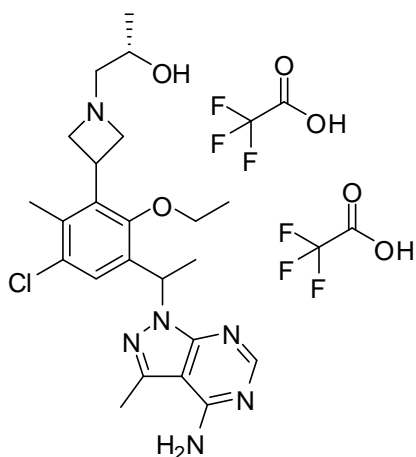
Ацетон (9,3 мкл, 0,13 ммоль) додали до 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-етокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (10,2 мг, 0,0254 ммоль) в метанолі (0,1 мл) / тетрагідрофурані (0,1 мл) і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, потім додали триацетоксиборгідрид натрію (16 мг, 0,076 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин, а потім очистили на ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,05 % ТФК, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту у вигляді ТФК солі (2,3 мг, 22 %). Продукт виділили у вигляді одного енантіомера. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{23}H_{32}ClN_6O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 443,2$ ; знайдено: 443,1.

Приклад 95. 2-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}азетидин-1-іл)етанолу біс(трифторацетат)



до суміші 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-етокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (7,9 мг, 0,020 ммоль, рацемічна проміжна сполука із Прикладу 94, стадія 2) в тетрагідрофурані (0,09 мл) / ацетонітрилі (0,09 мл) / метанолі (0,09 мл) додали {[трет-бутил(диметил)силіл]оксі}ацетальдегід (19 мкл, 0,098 ммоль) і перемішували суміш протягом 10 хвилин, потім додали триацетоксиборгідрид натрію (12 мг, 0,059 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин, потім обробляли 6,0 М хлороводнем у воді (30 мкл, 0,2 ммоль) протягом 10 хвилин. Суміш очистили на ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,05 % ТФК, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту у вигляді ТФК солі (3,2 мг, 40 %). Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{22}H_{30}ClN_6O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 445,2$ ; знайдено: 445,1.

Приклад 96. (2S)-1-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}азетидин-1-іл)пропан-2-олу біс(трифторацетат)



Стадія 1: бензил-3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}азетидин-1-карбоксилат

Енантіомери із Прикладу 94, стадія 1, розділили на колонці Phenomenex Lux Cellulose C-2 (5 мкМ, 21,2 x 250 мм), елюючи 20 % етанолу в гексанах, зі швидкістю потоку 18 мл/хв., і з завантаженням колонки ~4,5 мг/введ, з одержанням двох енантіомерів. Час утримання першого піку: 21,2 хв.; час утримання другого піку: 24,6 хв.

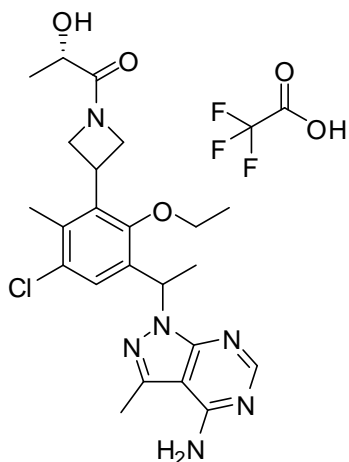
Стадія 2: 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-етокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-4-амін

Бензил-3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}азетидин-1-карбоксилат (хіральна проміжна сполука із першого піка попередньої стадії) гідрогенували в присутності 5 % паладію, як описано в Прикладі 94, стадія 2, з одержанням заданого хіального продукту. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{20}H_{26}ClN_6O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 401,2$ ; знайдено: 401,1.

Стадія 3. (2S)-1-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}азетидин-1-іл)пропан-2-олу біс(трифторацетат)

До суміші 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-етокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-4-аміну (10 мг, 0,02 ммоль, хіральна проміжна сполука зі стадії 2) і триетиламіну (9 мкл, 0,07 ммоль) в ізопропіловому спирті (0,05 мл) додали (S)-(-)-метилоксиран (4,5 мкл, 0,064 ммоль). Одержану суміш перемішували при 90 °С протягом ночі і очистили на ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,05 % ТФК, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту у вигляді ТФК солі (3,4 мг, 34 %). Продукт виділили у вигляді одного діастереомера. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{23}H_{32}ClN_6O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 459,2$ ; знайдено: 459,1

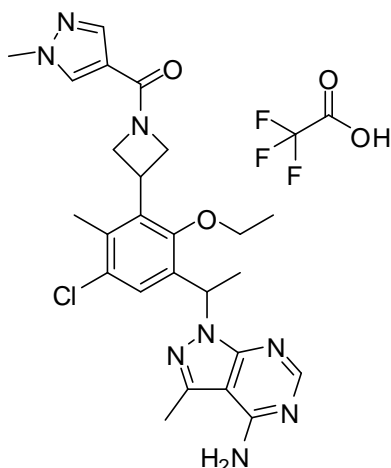
Приклад 99. (2S)-1-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}азетидин-1-іл)-1-оксопропан-2-олу трифторацетат



До суміші 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-етокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-4-аміну (9,8 мг, 0,024 ммоль, рацемічна проміжна сполука із Прикладу 94, стадія 2), N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-іл)уронія гексафторфосфату (14 мг,

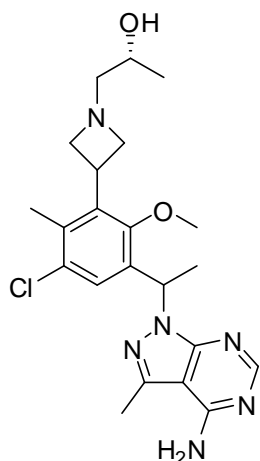
0,037 ммоль) і триетиламіну (10 мкл, 0,073 ммоль) в N,N-диметилформаміді (0,15 мл) додали 85 % (2S)-2-гідроксипропанову кислоту у воді (3,2 мкл, 0,037 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш очистили на ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,05 % ТФК, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту у вигляді трифтороцтової кислоти (ТФК) солі (2,9 мг, 29 %). Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{23}H_{30}ClN_6O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 473,2; знайдено: 473,1.

Приклад 101: 1-[1-(5-хлор-2-етокси-4-метил-3-{1-[(1-метил-1Н-піразол-4-іл)карбоніл]азетидин-3-іл}феніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну трифторацетат



До суміші 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-етокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (9,6 мг, 0,024 ммоль, рацемічна проміжна сполука із Прикладу 94, стадія 2) і триетиламіну (10 мкл, 0,072 ммоль) в метиленхлориді (0,2 мл) додали 1-метил-1Н-піразол-4-карбонілу хлорид (5,2 мг, 0,036 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин і випарили до сухості під пониженим тиском. Одержаний залишок розбавили MeOH і очистили на ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,05 % ТФК, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту у вигляді ТФК солі (1,3 мг, 13 %). Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{25}H_{30}ClN_8O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 509,2; знайдено: 509,1.

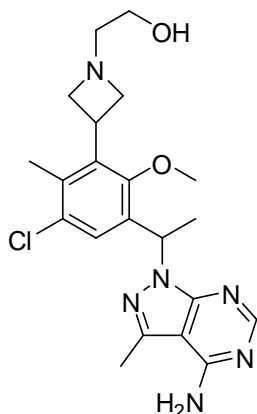
Приклад 102. (2S)-1-(3-{3-[1-(4-Аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-ил)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-іл)пропан-2-ол



До суміші 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну дигідрохлориду (21 мг, 0,046 ммоль) (Приклад 1, стадія 7, хіральна проміжна сполука із піка 1) і триетиламіну (20 мкл, 0,1 ммоль) в ізопропіловому спирті (0,10 мл) додали (S)-(-)-метилоксиран (3,2 мкл, 0,046 ммоль). Одержану суміш перемішували

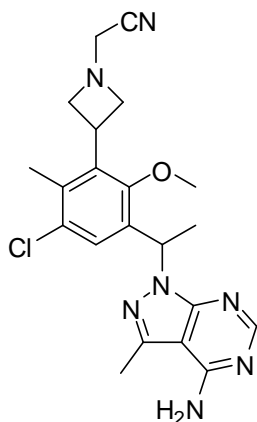
при 90 °С. Через 90 хвилин додали додаткову кількість (S)-(-)-метилоксирану (6,4 мкл) і перемішували при 90 °С протягом ночі. Після охолодження суміш розбавили метанолом і очистили на ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням 6 мг (30 %) заданого продукту. Продукт виділили у вигляді одного діастереомера. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{22}H_{30}ClN_6O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 445,2; знайдено: 445,2.

Приклад 104. 2-(3-{3-[1-(4-Аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-іл)етанол



До суміші 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну дигідрохлориду (20 мг, 0,04 ммоль) (Приклад 1, стадія 7, хіральна проміжна сполука із піка 1), {[трет-бутил(диметил)силіл]оксі}ацетальдегіду (8,3 мг, 0,048 ммоль) і триетиламіну (19 мкл, 0,14 ммоль) в метиленхлориді (0,3 мл) додали смолу триацетоксиборгідриду натрію (38 мг, 0,087 ммоль). Одержану суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш відфільтрували і концентрували. Неочищений продукт розчинили в тетрагідрофурані (1 мл) і охолодили до 0 °С. Додали 1,0 М тетра-н-бутиламонію фториду в ТГФ (0,44 мл, 0,44 ммоль) і нагріли до кімнатної температури. Через 3 години розчинники випарували. Неочищений продукт очистили з допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням 8,1 мг (40 %) заданого продукту. Продукт виділили у вигляді одного енантіомера. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{21}H_{28}ClN_6O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 431,2; знайдено: 431,3.

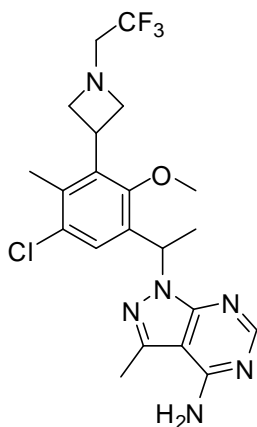
Приклад 105. (3-{3-[1-(4-Аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-іл)ацетонітрил



До суміші 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну дигідрохлориду (16 мг, 0,035 ммоль, хіральна проміжна сполука із піка 1 Прикладу 1, стадія 7) і триетиламіну (14 мкл, 0,10 ммоль) в ацетонітрилі

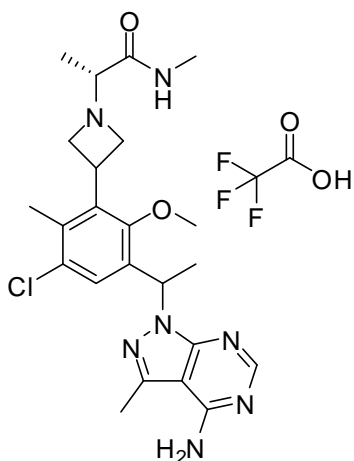
(0,7 мл) додали бромацетонітрил (2,7 мкл, 0,038 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 годин. Суміш розбавили ацетонітрилом і очистили з допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,05 % ТФК, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту у вигляді ТФК солі. Чисті фракції частково випарили, а потім підружили додаванням 1 н. NaOH. Водну суміш екстрагували дихлорметаном (2х). Екстракти висушили (MgSO<sub>4</sub>), відфільтрували і концентрували. Тверду речовину висушили in vacuo з одержанням 6,9 мг (46 %) заданого продукту. Продукт виділили у вигляді одного енантіомера. Розрахункове значення по РХМС для C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>7</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 426,2; знайдено: 426,0.

Приклад 108: 1-(1-{5-Хлор-2-метокси-4-метил-3-[1-(2,2,2-трифторетил)азетидин-3-іл]феніл}етил)-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін



Суміш 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну дигідрохлориду (15 мг, 0,024 ммоль, хіральна проміжна сполука із першого піка Прикладу 1, стадія 7), 2,2,2-трифторетил трифторметансульфонату (6,8 мг, 0,029 ммоль) і триетиламіну (12 мкл, 0,085 ммоль) в метиленхлориді (0,3 мл) перемішували протягом вихідних днів при кімнатній температурі. Розчинники випарували, а неочищений продукт очистили з допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням 4,5 мг (39 %) заданого продукту. Продукт виділили у вигляді одного енантіомера. Розрахункове значення по РХМС для C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 469,2; знайдено: 469,1.

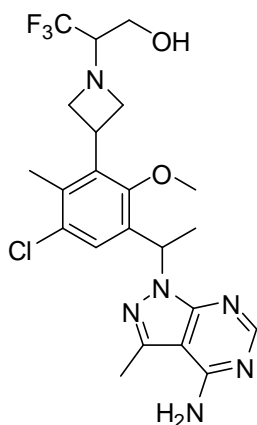
Приклад 110. (2R)-2-(3-{3-[1-(4-Аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-іл)-N-метилпропанаміду трифторацетат



Суміш 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну дигідрохлориду (26 мг, 0,067 ммоль, хіральна проміжна сполука із піка 1 Прикладу 1, стадія 7), (2R)-2-бромпропанової кислоти (7,3 мкл, 0,081 ммоль) і триетиламіну (19 мкл, 0,13 ммоль) в ацетонітрилі (0,8 мл) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакція не завершилась, тому її нагрівали до 50 °С. Через 4 години розчинники

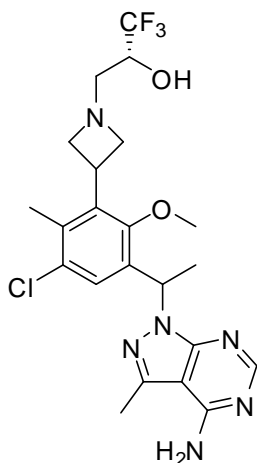
випарували. До неочищеного залишку додали метиламонію хлорид (4,5 мг, 0,067 ммоль), N,N-диметилформамід (0,2 мл), триетиламін (19 мкл, 0,13 ммоль) і бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонію гексафторфосфат (45 мг, 0,10 ммоль). Одержану суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш додали в пробірку, що містить насичений розчин  $\text{NaHCO}_3$ , і екстрагували  $\text{EtOAc}$  (2x). Органічні речовини висушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтрували і концентрували. Неочищений продукт очистили з допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,05 % ТФК, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням 1,4 мг (3,6 %) заданого продукту у вигляді солі ТФК. Продукт виділили у вигляді одного діастереомера. Розрахункове значення по РХМС для  $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{ClN}_7\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>: m/z = 472,2; знайдено: 472,2.

Приклад 113. 2-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-іл)-3,3,3-трифторпропан-1-ол



До суміші 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну дигідрохлориду (20 мг, 0,04 ммоль, хіральна проміжна сполука із піка 1 Прикладу 1, стадія 7) і триетиламіну (19 мкл, 0,13 ммоль) в ацетонітрилі (0,6 мл) додали 2-бром-3,3,3-трифторпропан-1-ол (виробництво Synquest Labs, 9,2 мг, 0,048 ммоль). Додали N,N-диметилформамід (0,3 мл), в результаті чого отримували прозорий розчин, який перемішували при 70 °C протягом ночі. Суміш розбавили водою і очистили з допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням 6,6 мг (30 %) заданого продукту. Продукт виділили у вигляді суміші діастереомерів. Розрахункове значення по РХМС для  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>: m/z = 499,2; знайдено: 499,1.

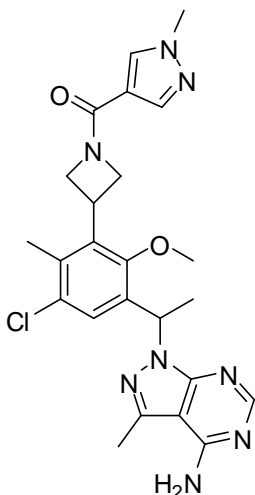
Приклад 115. (2R)-3-(3-{3-[1-(4-Аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-іл)-1,1,1-трифторпропан-2-ол



Суміш 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1H-піразоло[3,4-

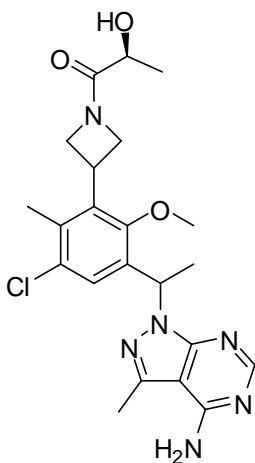
d]піримідин-4-аміну дигідрохлориду (20 мг, 0,044 ммоль, хіральна проміжна сполука із піка 1 Прикладу 1, стадія 7), (2R)-2-(трифторметил)оксирану (9,4 мкл, 0,11 ммоль) і триетиламіну (18 мкл, 0,13 ммоль) в етанолі (0,3 мл) нагрівали в мікрохвильовому реакторі при 120 °C протягом 25 хвилин. Суміш розбавили MeOH і очистили з допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням 6,2 мг (28 %) заданого продукту. Продукт виділили у вигляді одного енантіомера. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{22}H_{27}ClF_3N_6O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 499,2; знайдено: 499,1.

Приклад 117: 1-[1-(5-Хлор-2-метокси-4-метил-3-{1-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)карбоніл]азетидин-3-іл}феніл)етил]-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін



До суміші 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну дигідрохлориду (15 мг, 0,033 ммоль) (хіральний матеріал, із Прикладу 1, стадія 7, Пік 1) і триетиламіну (14 мкл, 0,098 ммоль) в метиленхлориді (0,2 мл) додали 1-метил-1H-піразол-4-карбонілу хлорид (виробництво Maybridge, 6,1 мг, 0,042 ммоль). Одержану суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинники випарували, а неочищений матеріал очистили з допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням 7,1 мг (44 %) продукту. Продукт виділили у вигляді одного енантіомера. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{24}H_{28}ClN_8O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 495,2; знайдено: 495,2.

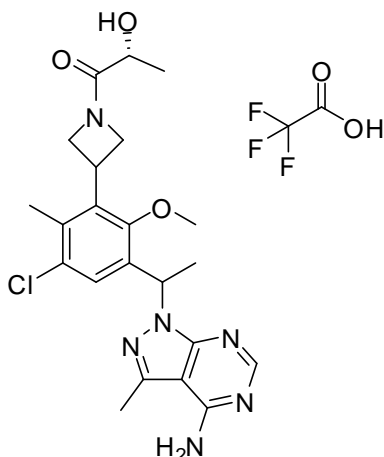
Приклад 118. (2S)-1-(3-{3-[1-(4-Аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-іл)-1-оксопропан-2-ол



До суміші 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1H-

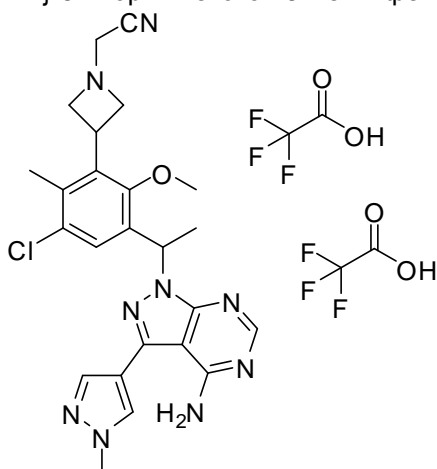
піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну дигідрохлориду (15 мг, 0,033 ммоль, хіральна проміжна сполука із Прикладу 1, стадія 7, Пік 1), суміші (2S)-2-гідроксипропанової кислоти (4,3 мкл, 0,049 ммоль) (L-молочна кислота, 85 % водний розчин) і триетиламіну (14 мкл, 0,098 ммоль) в N,N-диметилформаміді (0,2 мл) додали N,N,N',N'-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-іл)уронію гексафторфосфат (19 мг, 0,049 ммоль). Одержану суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш розбавили MeOH і очистили з допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням 3,0 мг (20 %) заданого продукту. Продукт виділили у вигляді одного енантіомера. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{22}H_{28}ClN_6O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 459,2; знайдено: 459,2.

Приклад 121. (2R)-1-(3-{3-[1-(4-Аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-іл)-1-оксопропан-2-олу трифторацетат



Цю сполуку одержували такими ж способами, як для Прикладу 118 (виходячи з хірального матеріалу із Прикладу 1, стадія 7, Пік 1), з використанням (R)-2-гідроксипропанової кислоти замість (2S)-2-гідроксипропанової кислоти (4,3 мкл, 0,049 ммоль) і бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонію гексафторфосфат замість N,N,N',N'-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-іл)уронію гексафторфосфату. Неочищену речовину очистили з допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,05 % ТФК, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту у вигляді ТФК солі. Продукт виділили у вигляді одного енантіомера. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{22}H_{28}ClN_6O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 459,2; знайдено: 459,2.

Приклад 125. [3-(3-{1-[4-Аміно-3-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-іл)ацетонітрилу біс(трифторацетат)



Стадія 1: трет-бутил-3-{3-[1-(4-аміно-3-бром-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-карбоксилат

До суміші трет-бутил-3-[3-хлор-5-(1-хлоретил)-6-метокси-2-метилфеніл]азетидин-1-карбоксилату (1,0 г, 2,7 ммоль) (із Прикладу 1, стадія 5, рацемічна проміжна сполука) і 3-бром-



1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-аміну (0,629 г, 2,94 ммоль) в *N,N*-диметилформаміді (8 мл) додали йодид калію (44 мг, 0,27 ммоль) і карбонат цезію (1,30 г, 4,01 ммоль). Одержану суміш нагрівали до 120 °С і перемішували протягом 4 годин. Після охолодження додали воду і швидко перемішували, а потім відфільтрували тверді речовини. Одержані тверді речовини промили водою, очистили на силікагелі (елюючи 0-10 % MeOH в дихлорметані) з одержанням 1,11 г (75 %) заданого продукту у вигляді жовтої смолянистої речовини. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{23}H_{29}BrClN_6O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 551,1$ ; знайдено: 551,1.

Стадія 2: 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-бром-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-амін

Трифтороцтову кислоту (1,2 мл, 16 ммоль) додали до розчину трет-бутил-3-{3-[1-(4-аміно-3-бром-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-карбоксилату (224 мг, 0,407 ммоль) в метиленхлориді (2,5 мл) і перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Суміш розбавили дихлорметаном і додали 1 н. NaOH, і швидко перемішували протягом декількох хвилин. Шари розділили, а водний шар екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари висушили ( $MgSO_4$ ), відфільтрували і концентрували. В результаті сушіння *in vacuo* отримували 163 мг (91 %) вільної основи. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{18}H_{21}BrClN_6O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 451,1$ ; знайдено: 451,0.

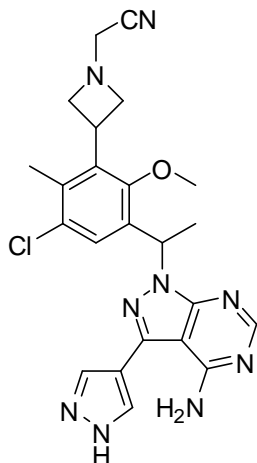
Стадія 3. (3-{3-[1-(4-аміно-3-бром-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-іл)ацетонітрил

До суміші 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-бром-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-аміну (100 мг, 0,2 ммоль) і триетиламіну (37 мкл, 0,27 ммоль) в ацетонітрилі (3 мл) додали бромацетонітрил (19 мкл, 0,27 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі. Через годину реакційна суміш все ще була мутною, розчинився не весь матеріал. Додали декілька крапель ДМФ, в результаті чого отримували прозорий розчин. Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, а потім випарили більшу частину розчинників. Одержаний залишок очистили на силікагелі (елюючи 0-10 % MeOH в дихлорметані) з одержанням 29 мг (30 %) заданого продукту. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{20}H_{22}BrClN_7O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 490,1$ ; знайдено: 490,1.

Стадія 4. [3-(3-{1-[4-аміно-3-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл]етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-іл)ацетонітрилу біс(трифторацетат)

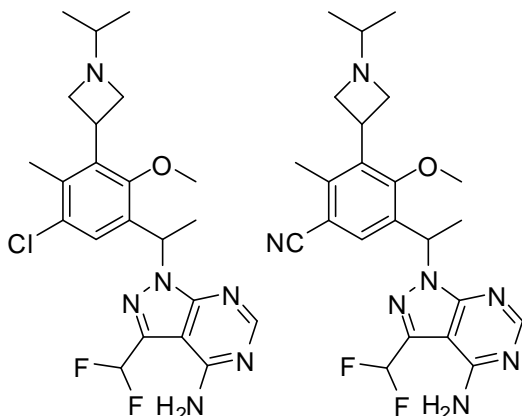
В пробірку для мікрохвильових реакцій додали (3-{3-[1-(4-аміно-3-бром-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-іл)ацетонітрил (14 мг, 0,029 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол (12 мг, 0,058 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (3,4 мг, 0,0029 ммоль), *N,N*-диметилформамід (0,15 мл) і 2,0 М карбонат натрію у воді (73 мкл, 0,14 ммоль). Пробірку закрили і нагрівали при 100 °С протягом 3 годин. Суміш розбавили дихлорметаном, відфільтрували і концентрували. Неочищений матеріал очистили з допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,05 % ТФК, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням 4,6 мг (22 %) заданого продукту у вигляді ТФК солі. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{24}H_{27}ClN_9O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 492,2$ ; знайдено: 492,1.

Приклад 126. [3-(3-{1-[4-аміно-3-(1Н-піразол-4-іл)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл]етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-іл)ацетонітрил



В пробірці для мікрохвильових реакцій зважили 1-(1-етоксіетил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол (16 мг, 0,058 ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (3,4 мг, 0,0029 ммоль). Додали розчин (3-{3-[1-(4-аміно-3-бром-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-іл)ацетонітрилу (14 мг, 0,029 ммоль, рацемічна проміжна сполука із Прикладу 125, стадія 3) в *N,N*-диметилформаміді (0,25 мл), потім 2,0 М карбонат натрію у воді (73 мкл, 0,14 ммоль). Одержану суміш перемішували при 120 °С протягом 5 годин. Суміш відфільтрували і концентрували. До суміші неочищеного продукту зв'язування в тетрагідрофурані (0,3 мл) додали 3,0 М розчин хлороводневої кислоти у воді (100 мкл, 0,3 ммоль) і перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Суміш нейтралізували насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$  і екстрагували дихлорметаном. Органічний шар висушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтрували і концентрували. Неочищений продукт очистили з допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням 1,0 мг (7,2 % за 2 стадії) заданого продукту. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClN}_9\text{O}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 478,2$ ; знайдено: 478,1.

Приклади 127 і 128: 1-{1-[5-хлор-3-(1-ізопропілазетидин-3-іл)-2-метокси-4-метилфеніл]етил}-3-(дифторметил)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-амін і 5-{1-[4-аміно-3-(дифторметил)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл]етил}-3-(1-ізопропілазетидин-3-іл)-4-метокси-2-метилбензонітрил



Стадія 1: трет-бутил-3-{3-[1-(4-аміно-3-вініл-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-карбоксилат

До розчину трет-бутил-3-{3-[1-(4-аміно-3-бром-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-карбоксилату (1,1 г, 2,0 ммоль, рацемічна проміжна сполука із Прикладу 125, стадія 1) в *N,N*-диметилформаміді (10 мл) додали тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (230 мг, 0,20 ммоль) і 4,4,5,5-тетраметил-2-вініл-1,3,2-діоксаборолан (0,68 мл, 4,0 ммоль). Додали 2,0 М карбонат натрію у воді (5,0 мл, 1,0 ммоль) під  $\text{N}_2$  і нагрівали суміш при 100 °С протягом 3 годин, потім перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш відфільтрували через Целіт і промили EtOAc. Фільтрати

промили водою і насиченим сольовим розчином, висушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтрували і концентрували. Неочищений матеріал очистили на силікагелі (елюювали 40-100 % етилацетату в гексанах) з одержанням 0,75 г (75 %) заданого продукту. Розрахункове значення по РХМС для  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{ClN}_6\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 499,2$ ; знайдено: 499,0 ( $\text{M}+\text{H}$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.30 (s, 1H), 7.50 – 7.40 (m, 1H), 6.99 (dd,  $J = 17.7, 11.3$  Гц, 1H), 6.44 (q,  $J = 7.0$  Гц, 1H), 5.95 (dd,  $J = 17.7, 1.3$  Гц, 1H), 5.83 (br s, 1H), 5.65 (dd,  $J = 11.3, 1.3$  Гц, 1H), 4.39 – 3.96 (m, 4H), 3.63 (d,  $J = 6.7$  Гц, 3H), 2.99 – 2.78 (m, 1H), 2.22 (s, 4H), 1.84 (d,  $J = 7.1$  Гц, 3H), 1.43 (s, 9H).

Стадія 2: трет-бутил-3-(3-{1-[4-аміно-3-(1,2-дигідроксіетил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл]етил}-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)азетидин-1-карбоксилат

До суспензії трет-бутил-3-{3-[1-(4-аміно-3-вініл-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-карбоксилату (0,87 г, 1,7 ммоль) в трет-бутиловому спирті (11 мл) додали N-метилморфоліну N-оксид (225 мг, 1,92 ммоль), воду (5,5 мл) і тетраоксид осмію (26 мг, 0,10 ммоль). Одержану суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. До реакційної суміші додали воду, потім EtOAc. Шари розділили, а водний шар екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промили насиченим сольовим розчином, висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), відфільтрували і концентрували з одержанням 0,93 г неочищеного продукту. Розрахункове значення по РХМС для  $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{ClN}_6\text{O}_5$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 533,2$ ; знайдено: 533,2.

Стадія 3: трет-бутил-3-{3-[1-(4-аміно-3-форміл-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-карбоксилат

До розчину трет-бутил-3-{3-[1-(4-аміно-3-(1,2-дигідроксіетил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-карбоксилату (0,93 г, 1,7 ммоль) в тетрагідрофурані (13 мл) і воді (8 мл) додали оцтову кислоту (26 мкл, 0,45 ммоль) і періодат натрію (1,12 г, 5,23 ммоль) при 0 °C. Після перемішування протягом 3 годин при лише невеликому нагріванні, реакція все ще не була завершена, тому її помістили в холодильник на ніч. До реакційної суміші додали воду і екстрагували дихлорметаном (3х). Об'єднані екстракти промили насиченим сольовим розчином, висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), відфільтрували і концентрували. Неочищений матеріал очистили на силікагелі (елюювали 40-85 % етилацетату в гексанах) з одержанням 0,47 г (54 %) заданого продукту. Розрахункове значення по РХМС для  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{ClN}_6\text{O}_4$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 501,2$ ; знайдено: 501,3.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.05 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.55 (q,  $J = 7.1$  Гц, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.42 – 3.95 (m, 6H), 3.67 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.90 (d,  $J = 7.1$  Гц, 3H), 1.44 (s, 9H) ppm.

Стадія 4: трет-бутил-3-{3-[1-(4-аміно-3-(дифторметил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-карбоксилат

До розчину трет-бутил-3-{3-[1-(4-аміно-3-форміл-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-карбоксилату (0,96 г, 1,9 ммоль) в метиленхлориді (10 мл), який перемішували при 0 °C, додали діетиламіносірки трифторид (0,63 мл, 4,8 ммоль). Суміш перемішували при 0 °C протягом декількох хвилин, потім нагріли до кімнатної температури і перемішували протягом 2,5 годин. Додали воду і дихлорметан і розділили шари. Органічний шар промили насиченим сольовим розчином, висушили ( $\text{MgSO}_4$ ), відфільтрували і концентрували. Неочищену речовину очистили на силікагелі (елюювали 0-5 % MeOH в дихлорметані) з одержанням заданого продукту. Розрахункове значення по РХМС для  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{ClF}_2\text{N}_6\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 523,2$ ; знайдено: 523,2.

Стадія 5: 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-(дифторметил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну дигідрохлорид

До суміші трет-бутил-3-{3-[1-(4-аміно-3-(дифторметил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-карбоксилату (30 мг, 0,057 ммоль) в дихлорметані (0,2 мл) додали 4,0 М хлороводень в 1,4-діоксані (0,10 мл, 0,40 ммоль). Одержану суміш перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі, а потім концентрували. Залишок висушили in vacuo з одержанням 27 мг (100 %) продукту у вигляді солі. Розрахункове значення по РХМС для  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClF}_2\text{N}_6\text{O}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 423,1$ ; знайдено: 423,0.

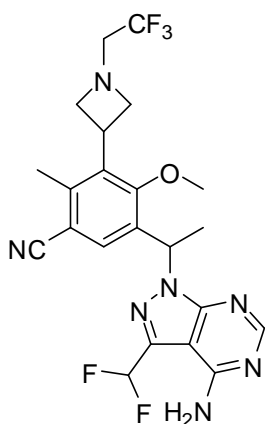
Стадія 6: 1-[1-[5-хлор-3-(1-ізопропілазетидин-3-іл)-2-метокси-4-метилфеніл]етил]-3-(дифторметил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін

До суміші 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-(дифторметил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну дигідрохлориду (27 мг, 0,054 ммоль), ацетону (4,4 мкл, 0,060 ммоль) і триетиламіну (23,5 мкл, 0,169 ммоль) в метиленхлориді (0,4 мл) додали смола триацетоксиборгідриду натрію (47 мг, 0,11 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш відфільтрували і концентрували, і висушили in vacuo з одержанням 22 мг неочищеного продукту, який використовували без очищення. Розрахункове значення по РХМС для  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{ClF}_2\text{N}_6\text{O}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 465,2$ ; знайдено: 465,1.

Стадія 7: 5-{1-[4-аміно-3-(дифторметил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл]етил}-3-(1-ізопропілазетидин-3-іл)-4-метокси-2-метилбензонітрил

0,5 мл попередньо приготованого каталізатора (із Прикладу 40) додали до суміші 1-{1-[5-хлор-3-(1-ізопропілазетидин-3-іл)-2-метокси-4-метилфеніл]етил}-3-(дифторметил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (22 мг, 0,047 ммоль), цинку (1,3 мг, 0,021 ммоль) і ціаніду цинку (5,6 мг, 0,047 ммоль) в N,N-диметилацетаміді (0,7 мл). Суміш продули  $N_2$  і нагрівали при 120 °C протягом ночі. Реакція була завершена приблизно на 50 %, і її зупинили, щоб можна було виділити дві сполуки. Реакційну суміш відфільтрували, промиваючи дихлорметаном, і концентрували. Неочищений продукт очистили з допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням обох вказаних в заголовку сполук. Продукти виділили у вигляді рацемічної суміші. Приклад 126: вихід = 6,6 мг (30 %); Розрахункове значення по РХМС для  $C_{22}H_{28}ClF_2N_6O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 465,2; знайдено: 465,2; Приклад 127: вихід = 3,0 мг (14 %); Розрахункове значення по РХМС для  $C_{23}H_{28}F_2N_7O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 456,2; знайдено: 456,2.

Приклад 129: 5-{1-[4-аміно-3-(дифторметил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл]етил}-4-метокси-2-метил-3-[1-(2,2,2-трифторетил)азетидин-3-іл]бензонітрил



Стадія 1: трет-бутил-3-(3-{1-[4-аміно-3-(дифторметил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл]етил}-5-ціано-2-метокси-6-метилфеніл)азетидин-1-карбоксилат

Цинк (11 мг, 0,17 ммоль) і біс(три-трет-бутилфосфін)паладій (71 мг, 0,14 ммоль) зважили в пробірці для мікрохвильових реакцій, потім додали розчин трет-бутил-3-(3-{1-[4-аміно-3-(дифторметил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл]етил}-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)азетидин-1-карбоксилату (182 мг, 0,348 ммоль, рацемічна проміжна сполука із Прикладів 127/128, стадія 4) в N-метилпіролідіноні (2,0 мл). Суміш дегазували з допомогою  $N_2$  протягом декількох хвилин, потім додали ціанід цинку (82 мг, 0,70 ммоль). Одержану суміш перемішували при 130 °C протягом 3 годин. Після охолодження суміш відфільтрували через шар Целіта і концентрували. Неочищену речовину очистили на силікагелі, елюювали 0-5 % MeOH в дихлорметані. Продукт елюювався одразу, разом з NMP. Фракції об'єднали і концентрували, потім розчинили в EtOAc і промили насиченим сольовим розчином (3x). Органічний шар висушили, відфільтрували і концентрували з одержанням 0,17 г (96 %) заданого продукту. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{25}H_{30}F_2N_7O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 514,2; знайдено: 514,1.

Стадія 2: 5-{1-[4-аміно-3-(дифторметил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл]етил}-3-азетидин-3-іл-4-метокси-2-метилбензонітрилу дигідрохлорид

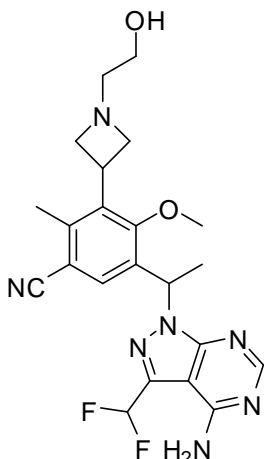
До розчину трет-бутил-3-(3-{1-[4-аміно-3-(дифторметил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл]етил}-5-ціано-2-метокси-6-метилфеніл)азетидин-1-карбоксилату (0,20 г, 0,39 ммоль) в метиленхлориді (5 мл) додали 4,0 М хлороводень в 1,4-діоксані (0,60 мл, 2,4 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3,5 годин. Розчинники випарували, а одержаний залишок висушили in vacuo з одержанням 0,23 мг продукту у вигляді HCl солі. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{20}H_{22}F_2N_7O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 414,2; знайдено: 414,1.

Стадія 3: 5-{1-[4-аміно-3-(дифторметил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл]етил}-4-метокси-2-метил-3-[1-(2,2,2-трифторетил)азетидин-3-іл]бензонітрил

До суміші 5-{1-[4-аміно-3-(дифторметил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл]етил}-3-азетидин-3-іл-4-метокси-2-метилбензонітрилу дигідрохлориду (20 мг, 0,04 ммоль) і триетиламіну (20 мкл, 0,14 ммоль) в метиленхлориді (0,3 мл) додали 2,2,2-трифторетил трифторметансульфонат (11 мг, 0,049 ммоль). Одержану суміш перемішували при 40 °C протягом 3 годин. Розчинники

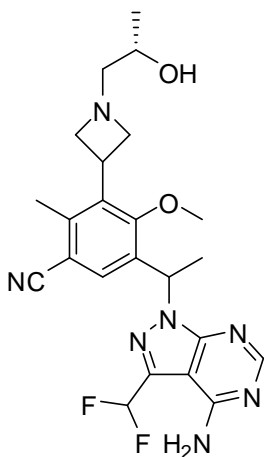
випарували, а неочищений матеріал очистили з допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням 3,4 мг (20 %) заданого продукту. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{22}H_{23}F_5N_7O$   $(M+H)^+$ :  $m/z = 496,2$ ; знайдено: 496,1.

Приклад 130: 5-{1-[4-аміно-3-(дифторметил)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл]етил}-3-[1-(2-гідроксіетил)азетидин-3-іл]-4-метокси-2-метилбензонітрил



До суміші 5-{1-[4-аміно-3-(дифторметил)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл]етил}-3-азетидин-3-іл-4-метокси-2-метилбензонітрилу дигідрохлориду (20 мг, 0,04 ммоль, Приклад 129, стадія 2), {[трет-бутил(диметил)силіл]оксі}ацетальдегіду (9,1 мкл, 0,048 ммоль) і триетиламіну (19 мкл, 0,14 ммоль) в метиленхлориді (0,3 мл) додали смолу триацетоксиборгідриду натрію (38 мг, 0,087 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Суміш відфільтрували і концентрували. Неочищений продукт розчинили в тетрагідрофурані (1,0 мл) і додали 1,0 М тетра-н-бутиламонію фториду в ТГФ (0,44 мл, 0,44 ммоль), і перемішували при кімнатній температурі. Через 1,5 години розчинники випарували. Неочищений залишок очистили з допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням 4,1 мг (20 %) заданого продукту. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{22}H_{26}F_2N_7O_2$   $(M+H)^+$ :  $m/z = 458,2$ ; знайдено: 458,2.

Приклад 131: 5-{1-[4-аміно-3-(дифторметил)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл]етил}-3-[1-[(2S)-2-гідроксипропіл]азетидин-3-іл]-4-метокси-2-метилбензонітрил

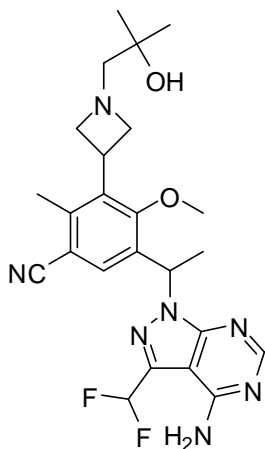


До суміші 5-{1-[4-аміно-3-(дифторметил)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл]етил}-3-азетидин-3-іл-4-метокси-2-метилбензонітрилу дигідрохлориду (20 мг, 0,04 ммоль, рацемічна проміжна сполука із Прикладу 129, стадія 2) і триетиламіну (18 мкл, 0,13 ммоль) в ізопропіловому спирті (0,1 мл) додали (S)-(-)-метилоксиран (9,1 мкл, 0,13 ммоль). Одержану суміш нагрівали при 90 °С протягом 5 годин. Неочищену суміш очистили з допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням 2,5 мг (10 %) заданого продукту. Продукт виділили у вигляді

суміші діастереомерів. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{23}H_{28}F_2N_7O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 472,2$ ; знайдено: 472,2.

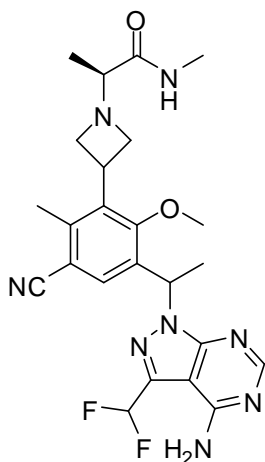
Приклад 133: 5-{1-[4-аміно-3-(дифторметил)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл]етил}-3-[1-(2-гідрокси-2-метилпропіл)азетидин-3-іл]-4-метокси-2-метилбензонітрил

5



Суміш 5-{1-[4-аміно-3-(дифторметил)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл]етил}-3-азетидин-3-іл-4-метокси-2-метилбензонітрилу дигідрохлориду (21 мг, 0,043 ммоль, рацемічна проміжна сполука із Прикладу 129, стадія 2), 2,2-диметилоксирану (11 мкл, 0,13 ммоль), *N,N*-діізопропілетиламіну (19 мкл, 0,11 ммоль) і етанолу (0,5 мл) нагрівали в мікрохвильовому реакторі при 120 °С протягом 30 хвилин. Неочищену суміш розбавили ацетонітрилом і очистили з допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням 6,1 мг (29 %) заданого продукту. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{24}H_{30}F_2N_7O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 486,2$ ; знайдено: 486,2.

Приклад 134. (2*S*)-2-[3-(3-{1-[4-аміно-3-(дифторметил)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл]етил}-5-ціано-2-метокси-6-метилфеніл)азетидин-1-іл]-*N*-метилпропанамід



20

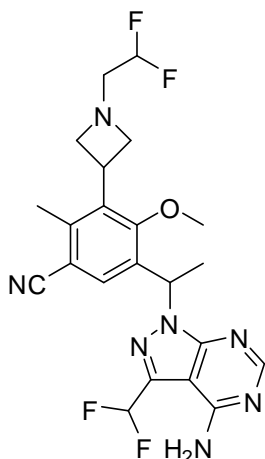
Стадія 1. (2*S*)-2-[3-(3-{1-[4-аміно-3-(дифторметил)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл]етил}-5-ціано-2-метокси-6-метилфеніл)азетидин-1-іл]пропанова кислота

До суміші 5-{1-[4-аміно-3-(дифторметил)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл]етил}-3-азетидин-3-іл-4-метокси-2-метилбензонітрилу дигідрохлориду (30 мг, 0,06 ммоль, рацемічна проміжна сполука із Прикладу 129, стадія 2) і метил-(2*S*)-2-хлорпропаноату (7,9 мкл, 0,074 ммоль) в *N,N*-диметилформаміді (0,35 мл) додали карбонат калію (26 мг, 0,19 ммоль). Одержану суміш перемішували при 60 °С протягом ночі. Після охолодження додали воду і екстрагували EtOAc (3х). Об'єднані екстракти висушили ( $MgSO_4$ ), відфільтрували і концентрували. До неочищеного залишку додали метанол (0,3 мл), воду (40 мкл, 2 ммоль) і моногідрат гідроксиду літію (13 мг, 0,31 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 годин. Суміш концентрували і використовували в такому вигляді для наступної реакції. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{23}H_{26}F_2N_7O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 486,2$ ; знайдено: 486,2.

Стадія 2. (2S)-2-[3-(3-{1-[4-аміно-3-(дифторметил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл]етил}-5-ціано-2-метокси-6-метилфеніл)азетидин-1-іл]-N-метилпропанамід

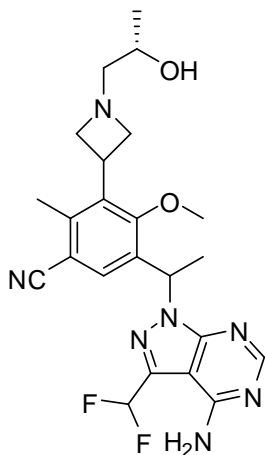
До суміші (2S)-2-[3-(3-{1-[4-аміно-3-(дифторметил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл]етил}-5-ціано-2-метокси-6-метилфеніл)азетидин-1-іл]пропанової кислоти (30 мг, 0,06 ммоль), метиламонію хлорид (6,6 мг, 0,098 ммоль) і триетиламіну (18 мкл, 0,13 ммоль) в N,N-диметилформаміді (0,3 мл) додали бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонію гексафторфосфат (43 мг, 0,098 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Суміш розбавили ацетонітрилом, відфільтрували і очистили з допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням 4,7 мг (10 %, 3 стадії) заданого продукту. Продукт виділили у вигляді суміші діастереомерів. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{24}H_{29}F_2N_8O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 499,2; знайдено: 499,1.

Приклад 136: 5-{1-[4-аміно-3-(дифторметил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл]етил}-3-[1-(2,2-дифторетил)азетидин-3-іл]-4-метокси-2-метилбензонітрил



Суміш 5-{1-[4-аміно-3-(дифторметил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл]етил}-3-азетидин-3-іл-4-метокси-2-метилбензонітрилу дигідрохлориду (21 мг, 0,043 ммоль, рацемічна проміжна сполука із Прикладу 129, стадія 2), 2-бром-1,1-дифторетану (3,8 мкл, 0,048 ммоль) і триетиламіну (18 мкл, 0,13 ммоль) в N,N-диметилформаміді (0,3 мл) перемішували протягом ночі при 70 °C. Суміш розбавили метанолом (MeOH) і очистили з допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням 3,3 мг (16 %) заданого продукту. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{22}H_{24}F_4N_7O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 478,2; знайдено: 478,1.

Приклад 137: 5-{1-[4-аміно-3-(дифторметил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл]етил}-3-[1-[(2S)-2-гідроксипропіл]азетидин-3-іл]-4-метокси-2-метилбензонітрил



Стадія 1: трет-бутил-3-(3-{1-[4-аміно-3-(дифторметил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл]етил}-5-ціано-2-метокси-6-метилфеніл)азетидин-1-карбоксилат

Цю сполуку одержували такими ж способами, як Приклад 129, стадія 1, за виключенням того, що продукт очистили з допомогою колонки Phenomenex Lux-Cellulose 1 (21,1 x 250 мм, розмір часток 5 мікрон), елюючи 10 % етанолу в гексанах зі швидкістю потоку 18 мл/хв., 5 мг/введ, з одержанням двох енантіомерів. Для піка 1: час утримання: 1,12 хв.; Розрахункове значення по РХМС для  $C_{25}H_{30}F_2N_7O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 514,2; знайдено: 514,1. Час утримання піка 2 склав 2,58 хв.

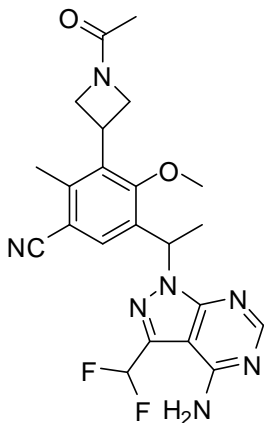
Стадія 2: 5-{1-[4-аміно-3-(дифторметил)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл]етил}-3-азетидин-3-іл-4-метокси-2-метилбензонітрилу дигідрохлорид

Цю сполуку одержували такими ж способами, як для Прикладу 128, стадія 2, з використанням трет-бутил-3-(3-{1-[4-аміно-3-(дифторметил)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл]етил}-5-ціано-2-метокси-6-метилфеніл)азетидин-1-карбоксилат (Пік 1 зі стадії 1) замість трет-бутил-3-(3-{1-[4-аміно-3-(дифторметил)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл]етил}-5-ціано-2-метокси-6-метилфеніл)азетидин-1-карбоксилату. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{20}H_{22}F_2N_7O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 414,2; знайдено: 414,1.

Стадія 3: 5-{1-[4-аміно-3-(дифторметил)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл]етил}-3-{1-[(2*S*)-2-гідроксипропіл]азетидин-3-іл}-4-метокси-2-метилбензонітрил

До суміші 5-{1-[4-аміно-3-(дифторметил)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл]етил}-3-азетидин-3-іл-4-метокси-2-метилбензонітрилу дигідрохлориду (25 мг, 0,051 ммоль), (2*S*)-2-{[трет-бутил(дифеніл)силіл]окси}пропанолу (18 мг, 0,057 ммоль) і триетиламіну (22 мкл, 0,15 ммоль) в метиленхлориді (0,3 мл) додали смолу триацетоксиборгідриду натрію (45 мг, 0,10 ммоль). Суміш перемішували протягом ночі, потім відфільтрували і концентрували. До цього залишку додали тетрагідрофуран (1,0 мл) і 1,0 М тетра-*n*-бутиламонію фторид в ТГФ (0,51 мл, 0,51 ммоль). Одержану суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник випарили, а неочищений матеріал очистили з допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням 1,6 мг (6,6 %) заданого продукту. Продукт виділили у вигляді одного діастереомера. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{23}H_{28}F_2N_7O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 472,2; знайдено: 472,2.

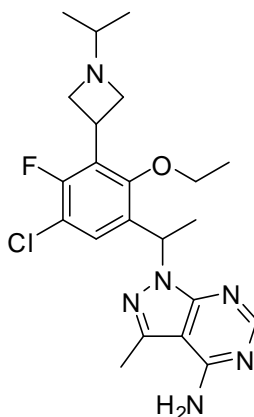
Приклад 138: 3-(1-ацетилазетидин-3-іл)-5-{1-[4-аміно-3-(дифторметил)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл]етил}-4-метокси-2-метилбензонітрил



Суміш 5-{1-[4-аміно-3-(дифторметил)-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл]етил}-3-азетидин-3-іл-4-метокси-2-метилбензонітрилу дигідрохлориду (21 мг, 0,043 ммоль, рацемічна проміжна сполука із Прикладу 129, стадія 2), ацетилхлориду (3,4 мкл, 0,048 ммоль) і триетиламіну (18 мкл, 0,13 ммоль) в метиленхлориді (0,3 мл) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинники випарували, а неочищений матеріал очистили з допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{22}H_{24}F_2N_7O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 456,2; знайдено: 456,2.

Приклад 139: енантіомери 1-{1-[5-хлор-2-етокси-4-фтор-3-(1-ізопропілазетидин-3-іл)феніл]етил}-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-аміну





Стадія 1: 1-(5-хлор-2-етокси-4-фтор-3-йодфеніл)етанон

Цю сполуку одержували по способу Прикладу 13, стадія 3, з використанням як вихідних матеріалів 1-(5-хлор-4-фтор-2-гідрокси-3-йодфеніл)етанону і йодетану. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{10}H_{10}ClFIO_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 342,9; знайдено: 342,9.

Стадія 2: трет-бутил-3-(3-ацетил-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл)азетидин-1-карбоксилат

В круглодонну колбу, оздоблену магнітним змішувачем та резиною пробкою, загрузили хлорид літію (3,9 г, 91 ммоль). Колбу нагрівали при 140° С протягом 10 хвилин під високим вакуумом і після охолодження до кімнатної температури заповнили азотом. В колбу додали цинк (6,0 г, 91 ммоль) і нагрівали при 140 °С протягом 10 хвилин під високим вакуумом і, після охолодження до кімнатної температури, заповнили азотом. Через шприц додали тетрагідрофуран (ТГФ) (38 мл) і 1,2-диброметан (233 мкл, 2,70 ммоль). Суміш нагрівали при 60 °С протягом 10 хвилин, а потім охолодили до кімнатної температури. Додали триметилхлорсилан (68 мкл, 0,54 ммоль) і йод (69 мг, 0,27 ммоль) в ТГФ (1 мл), і перемішували одержану суміш при 60 °С протягом 10 хвилин, потім охолодили до кімнатної температури. потім додали розчин трет-бутил-3-йодазетидин-1-карбоксилату (12,17 г, 42,99 ммоль) в ТГФ (10 мл) і перемішували суміш при 40 °С протягом 1 години, і при кімнатній температурі - протягом 1 години. Другу колбу, яка містить 1-(5-хлор-2-етокси-4-фтор-3-йодфеніл)етанон (13,0 г, 38,0 ммоль), ацетат паладію (170 мг, 0,76 ммоль), 2'-(дициклогексилфосфіно)-N,N,N',N'-тетраметилбіфеніл-2,6-діамін (660 мг, 1,5 ммоль) і толуол (35 мл), вакуумували під високим вакуумом і заповнили азотом. Суміш охолодили до 0 °С і через шприц повільно додали цинковий реагент, одержаний вище. Після додавання реакційну суміш нагрівали до 50 °С протягом ночі. Реакційний розчин розділили між EtOAc і насиченим розчином NH<sub>4</sub>Cl. Шари розділили, а водний шар додатково екстрагували EtOAc (2x). Об'єднані органічні шари промили водою, насиченим сольовим розчином, висушили над MgSO<sub>4</sub> і концентрували. Неочищену суміш очистили на силікагелевій колонці з одержанням заданого продукту у вигляді помаранчевої маслянистої речовини (6,3 г, 45 %). Розрахункове значення по РХМС для  $C_{18}H_{23}ClFNO_4Na$  (M+Na)<sup>+</sup>: m/z = 394,1; знайдено: 394,1.

Стадія 3: трет-бутил-3-[3-хлор-6-етокси-2-фтор-5-(1-гідроксіетил)феніл]азетидин-1-карбоксилат

Цю сполуку одержували по способу Прикладу 13, стадія 5, з використанням як вихідних матеріалів трет-бутил-3-(3-ацетил-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл)азетидин-1-карбоксилат і тетрагідроборат натрію. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{18}H_{25}ClFNO_4Na$  (M+Na)<sup>+</sup>: m/z = 396,1; знайдено: 396,1.

Стадія 4: трет-бутил-3-[3-хлор-5-(1-хлоретил)-6-етокси-2-фторфеніл]азетидин-1-карбоксилат

Цю сполуку одержували по способу Прикладу 13, стадія 6, з використанням як вихідних матеріалів трет-бутил-3-[3-хлор-6-етокси-2-фтор-5-(1-гідроксіетил)феніл]азетидин-1-карбоксилату (рацемічний) і ціанурхлориду.

Стадія 5: трет-бутил-3-[3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл]азетидин-1-карбоксилат

До суміші 3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (1,10 г, 7,37 ммоль), карбонату цезію (3,2 г, 10 ммоль) і йодиду калію (111 мг, 0,670 ммоль) в ДМФ (20 мл) додали трет-бутил-3-[3-хлор-5-(1-хлоретил)-6-етокси-2-фторфеніл]азетидин-1-карбоксилат (2,63 г, 6,70 ммоль) і перемішували суміш при 90 °С протягом 3 годин. Розчинник видалили in vacuo. Залишок розбавили етилацетатом і водою. Водний шар двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промили водою, насиченим сольовим розчином, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували і концентрували. Залишок очистили на силікагелевій колонці (елюючи 100 %

етилацетатом) з одержанням заданого продукту у вигляді пінистої речовини (2,15 г, 63 %). Розрахункове значення по РХМС для  $C_{24}H_{31}ClFN_6O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 505,2$ ; знайдено: 505,2.

Стадія 6: 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-етокси-4-фторфеніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну дигідрохлорид

До розчину трет-бутил-3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл}азетидин-1-карбоксилату (275 мг, 0,544 ммоль) в дихлорметані (2,4 мл) додали 4,0 М хлороводень в діоксані (1,1 мл, 4,4 ммоль). Реакційний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин. Розчинник видалили під пониженим тиском з одержанням заданого продукту у вигляді білої твердої речовини (250 мг, 96 %). Розрахункове значення по РХМС для  $C_{19}H_{23}ClFN_6O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 405,2$ ; знайдено: 405,1.

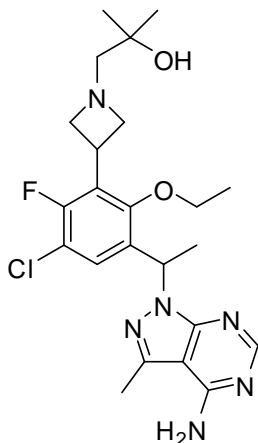
Стадія 7: 1-{1-[5-хлор-2-етокси-4-фтор-3-(1-ізопропілазетидин-3-іл)феніл]етил}-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін

До суміші 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-етокси-4-фторфеніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну дигідрохлориду (49 мг, 0,10 ммоль), ацетону (8,28 мкл, 0,113 ммоль) і триетиламіну (44,3 мкл, 0,318 ммоль) в дихлорметані (0,67 мл) додали смолу триацетоксиборгідриду натрію (89 мг, 0,20 ммоль). Одержану суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш відфільтрували і концентрували, а потім очистили препаративною РХМС (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,05 % ТФК, зі швидкістю потоку 60 мл/хв.) з одержанням рацемічного продукту. РХМС: знайдено  $m/z = 447,2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>. Рацемічну суміш розділили хіральною ВЕРХ (колонка ІА, елюючи 5 % етанолу / 95 % гексанів, зі швидкістю потоку 18 мл/хв.) з одержанням двох піків (ізомер 1: 9,5 мш, 21 %; ізомер 2: 9,2 мш, 20 %).

Ізомер 1 (перший елюований, час утримання: 4,4 хв.): <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8.10 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 6.21 (m, 1H), 3.70 (m, 5H), 2.91 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.17 (m, 1H), 1.66 (d, 3H), 1.31 (t, 3H), 0.81 (m, 6H) ppm; Розрахункове значення по РХМС для  $C_{22}H_{29}ClFN_6O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 447,2$ ; знайдено: 447,2.

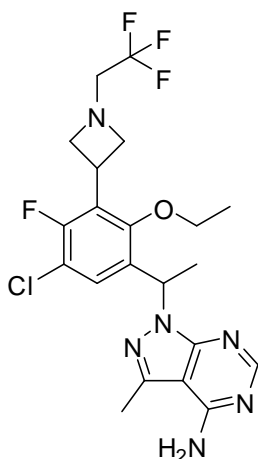
Ізомер 2 (другий елюований, час утримання: 19,5 хв.); Розрахункове значення по РХМС для  $C_{22}H_{29}ClFN_6O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 447,2$ ; знайдено: 447,2.

Приклад 140: 1-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл}азетидин-1-іл)-2-метилпропан-2-ол



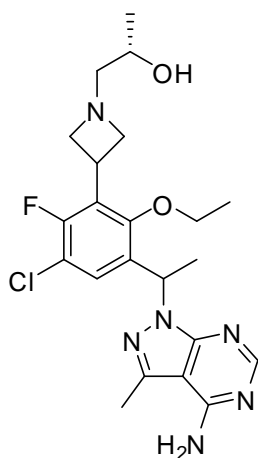
До суміші 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-етокси-4-фторфеніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну дигідрохлориду (20 мг, 0,042 ммоль, рацемічна проміжна сполука із Прикладу 139, стадія 6) і триетиламіну (18 мкл, 0,12 ммоль) в етанолі (1 мл) додали 2,2-диметилоксиран (6,98 мкл, 0,0837 ммоль). Одержану суміш нагрівали при 120 °С в мікрохвильовому реакторі протягом 45 хвилин. Реакційну суміш розбавили метанолом і очистили на ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту у вигляді білої твердої речовини (3,4 мг, 17 %). Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{23}H_{31}ClFN_6O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 477,2$ ; знайдено: 477,3.

Приклад 141: 1-(1-{5-хлор-2-етокси-4-фтор-3-[1-(2,2,2-трифторетил)азетидин-3-іл]феніл}етил)-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін



До суміші 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-етокси-4-фторфеніл)етил]-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну дигідрохлориду (19 мг, 0,040 ммоль, рацемічна проміжна сполука із Прикладу 139, стадія 6) і триетиламіну (20 мкл, 0,14 ммоль) в дихлорметані (0,5 мл) додали 2,2,2-трифторетил трифторметансульфонат (11 мг, 0,048 ммоль). Одержану суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинники випарили під пониженим тиском, а неочищену суміш очистили на ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту (3,8 мг, 19 %). Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{21}H_{24}ClF_4N_6O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 487,2; знайдено: 487,1.

Приклад 149: (2S)-1-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл}азетидин-1-іл)пропан-2-ол



15

Стадія 1. Енантіомери трет-бутил-3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл}азетидин-1-карбоксилату

Рацемічну суміш розділили хіральною ВЕРХ (колонка ІА, елюючи 5 % етанолу / 95 % гексанів, швидкість потоку 18 мл/хв.) з одержанням двох піків: ізомер 1 (перший елюований): час утримання: 16,8 хв.; Розрахункове значення по РХМС для  $C_{24}H_{31}ClFN_6O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 505,2; знайдено: 505,2; ізомер 2 (другий елюований): час утримання: 19,5 хв.; Розрахункове значення по РХМС для  $C_{24}H_{31}ClFN_6O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 505,2; знайдено: 505,2.

Стадія 2: 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-етокси-4-фторфеніл)етил]-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну дигідрохлорид

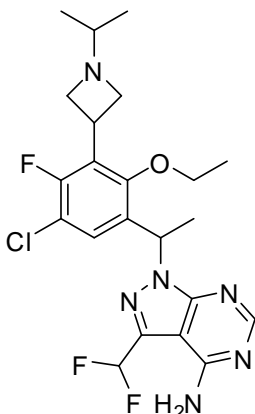
Цю сполуку одержували такими ж способами, як для прикладу 139, стадія 6, з використанням трет-бутил-3-{3-[(1S)-1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл}азетидин-1-карбоксилат (перший пік із хірального розділення) як вихідного матеріалу. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{19}H_{23}ClFN_6O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 405,2; знайдено: 405,1.

Стадія 3. (2S)-1-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл}азетидин-1-іл)пропан-2-ол

До суміші 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-етокси-4-фторфеніл)етил]-3-метил-1H-піразоло[3,4-

d]піримідин-4-аміну дигідрохлориду (46 мг, 0,11 ммоль) (з ізомера 1) і триетиламіну (50 мкл, 0,4 ммоль) в ізопропіловому спирті (0,3 мл) додали (S)-(-)-метилоксиран (16 мкл, 0,23 ммоль). Одержану суміш перемішували при 90 °С протягом 3 годин. Після охолодження суміш розбавили ацетонітрилом і очистили з допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту (12 мг, 23 %). Продукт виділили у вигляді одного діастереомера.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8.05 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 6.15 (m, 1H), 4.26 (d, 1H), 3.76-3.60 (m, 6H), 2.99 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.22 (m, 2H), 1.62 (d, 3H), 1.25 (t, 3H), 0.93 (d, 3H) ppm; Розрахункове значення по РХМС для  $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{ClFN}_6\text{O}_2$  (M+H) $^+$ : m/z = 463,2; знайдено: 463,2.

Приклад 150: 1-{1-[5-хлор-2-етокси-4-фтор-3-(1-ізопропілазетидин-3-іл)феніл]етил}-3-(дифторметил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін



Стадія 1: трет-бутил-3-{3-[1-(4-аміно-3-йод-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл}азетидин-1-карбоксилат

Цю сполуку одержували такими ж способами, як для Прикладу 139, стадія 5, з використанням рацемічного трет-бутил-3-[3-хлор-5-(1-хлоретил)-6-етокси-2-фторфеніл]азетидин-1-карбоксилат із Прикладу 139, стадія 4, і 3-йод-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін як вихідних матеріалів. Розрахункове значення по РХМС для  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{ClFIN}_6\text{O}_3$  (M+H) $^+$ : m/z = 617,1; знайдено: 617,1

Стадія 2: трет-бутил-3-{3-[1-(4-аміно-3-вініл-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл}азетидин-1-карбоксилат

Суміш трет-бутил-3-{3-[1-(4-аміно-3-йод-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл}азетидин-1-карбоксилату (1,32 г, 2,14 ммоль), піридину - тривінілбороксину (1:1) (0,51 г, 2,1 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II), комплексу з дихлорметаном (1:1) (90 мг, 0,1 ммоль) і карбонату калію (0,89 г, 6,4 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) / воді (7 мл) нагрівали при 100 °С протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш розбавили водою і етилацетатом. Водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти промили насиченим сольовим розчином, висушили над  $\text{MgSO}_4$ , концентрували і очистили на силікагелевій колонці з одержанням заданого продукту (0,71 г, 64 %). Розрахункове значення по РХМС для  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{ClFN}_6\text{O}_3$  (M+H) $^+$ : m/z = 517,2; знайдено: 517,2

Стадія 3: трет-бутил-3-{3-[1-(4-аміно-3-(1,2-дигідроксіетил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл}азетидин-1-карбоксилат

До суспензії трет-бутил-3-{3-[1-(4-аміно-3-вініл-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл}азетидин-1-карбоксилату (0,707 г, 1,37 ммоль) в трет-бутиловому спирті (8,6 мл) додали N-метилморфоліну N-оксид (176 мг, 1,50 ммоль), воду (4,3 мл) і тетраоксид осмію (20 мг, 0,080 ммоль). Одержану суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. До реакційної суміші додали воду, потім EtOAc. Шари розділили, а водний шар екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промили насиченим сольовим розчином, висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтрували і концентрували з одержанням неочищеного продукту. Розрахункове значення по РХМС для  $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{ClFN}_6\text{O}_5$  (M+H) $^+$ : m/z = 551,2; знайдено: 551,2.

Стадія 4: трет-бутил-3-{3-[1-(4-аміно-3-форміл-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл}азетидин-1-карбоксилат

До розчину трет-бутил-3-{3-[1-(4-аміно-3-(1,2-дигідроксіетил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-

іл]етил}-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл)азетидин-1-карбоксилату (0,754 г, 1,37 ммоль) в ТГФ (10 мл) і воді (6 мл) додали оцтову кислоту (20 мкл, 0,36 ммоль) і періодат натрію (0,878 г, 4,10 ммоль) при 0 °С. Після перемішування протягом ночі, до реакційної суміші додали воду і екстрагували дихлорметаном (3х). Об'єднані екстракти промили насиченим сольовим розчином, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували і концентрували з одержанням неочищеного продукту. Розрахункове значення по РХМС для C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 519,2; знайдено: 519,2.

Стадія 5: трет-бутил-3-(3-{1-[4-аміно-3-(дифторметил)-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-1-іл]етил}-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл)азетидин-1-карбоксилат

До розчину трет-бутил-3-(3-{1-(4-аміно-3-форміл-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-1-іл)етил}-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл)азетидин-1-карбоксилату (0,61 г, 1,2 ммоль) в дихлорметані (7 мл) при 0 °С додали діетиламіносірки трифторид (0,39 мл, 2,9 ммоль). Суміш перемішували при 0 °С протягом декількох хвилин, потім нагріли до кімнатної температури і перемішували протягом 2,5 годин. Додали воду і дихлорметан і розділили шари. Органічний шар промили насиченим сольовим розчином, висушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтрували і концентрували. Жовту смолянисту речовину висушили in vacuo з одержанням продукту (0,60 г, 94 %). Розрахункове значення по РХМС для C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 541,2; знайдено: 541,2.

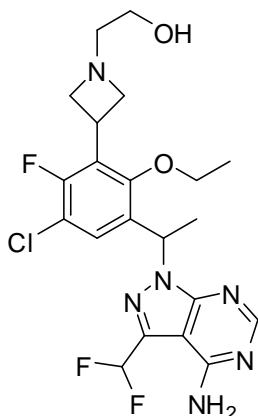
Стадія 6: 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-етокси-4-фторфеніл)етил]-3-(дифторметил)-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-4-аміну дигідрохлорид

До розчину трет-бутил-3-(3-{1-[4-аміно-3-(дифторметил)-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-1-іл]етил}-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл)азетидин-1-карбоксилату (0,64 г, 1,2 ммоль) в дихлорметані (5 мл) додали 4,0 М хлороводень в діоксані (2,4 мл, 9,5 ммоль). Реакційний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин. Розчинник видалили з одержанням заданого продукту у вигляді білої твердої речовини (0,61 г, 100 %). Розрахункове значення по РХМС для C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 441,1; знайдено: 441,1.

Стадія 7: 1-[1-[5-хлор-2-етокси-4-фтор-3-(1-ізопропілазетидин-3-іл)феніл]етил]-3-(дифторметил)-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-4-амін

Цю сполуку одержували такими ж способами, як для Прикладу 1, стадія 8, з використанням 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-етокси-4-фторфеніл)етил]-3-(дифторметил)-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-4-аміну дигідрохлориду і ацетону як вихідних матеріалів. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 483,2; знайдено: 483,2

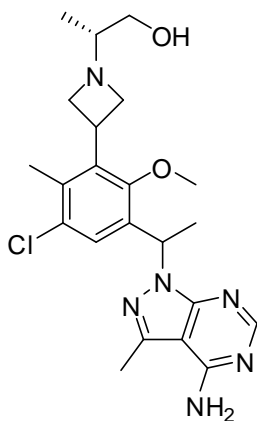
Приклад 152. 2-[3-(3-{1-[4-аміно-3-(дифторметил)-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-1-іл]етил}-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл)азетидин-1-іл]етанол



Цю сполуку одержували такими ж способами, як для Прикладу 1, стадія 8, з використанням 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-етокси-4-фторфеніл)етил]-3-(дифторметил)-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-4-аміну дигідрохлориду (рацемічний) і [[трет-

бутил(диметил)силіл]оксі]ацетальдегіду як вихідних матеріалів. Після відновлювального амінування додали тетрабутиламонію фторид для видалення трет-бутил(диметил)силілової групи. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 485,2; знайдено: 485,2. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8.23 (s, 1H), 7.38 (m, 2H), 6.29 (m, 1H), 3.78-3.67 (m, 4H), 3.53 (m, 1H), 3.12 (m, 2H), 2.99-2.87 (m, 2H), 2.34 (m, 2H), 1.68 (d, 3H), 1.22 (m, 3H) ppm.

Приклад 156. (2R)-2-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)азетидин-1-іл)пропан-1-ол



### Стадія 1. Метил-(2S)-2-бромпропаноат

ДМФ (28 мкл, 0,36 ммоль) додали до суміші (2S)-2-бромпропанової кислоти (0,552 г, 3,61 ммоль) і оксалілхлориду (0,61 мл, 7,2 ммоль) в дихлорметані (4,6 мл) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник видалили *in vacuo*. Залишок розчинили в дихлорметані і обробили метанолом (1,5 мл, 36 ммоль) і піридином (0,44 мл, 5,4 ммоль). Реакційний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційний розчин погасили насиченим розчином бікарбонату натрію і промили насиченим сольовим розчином, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували і концентрували з одержанням заданого продукту (0,51 г, 85 %).

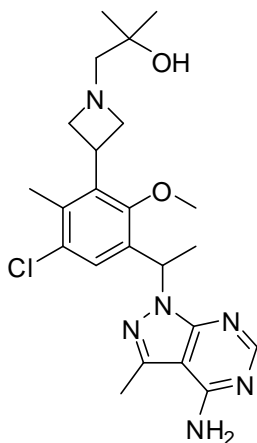
Стадія 2. Метил-(2R)-2-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-іл)пропаноат

15 До розчину 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]пиримідин-4-аміну гідрохлориду (20,1 мг, 0,0475 ммоль, хіральна проміжна сполука із Прикладу 1, стадія 7) в ацетонітрилі (1 мл) додали триетиламін (23 мкл, 0,17 ммоль) і метил-(2S)-2-бромпропаноат (9,5 мг, 0,057 ммоль). Реакційний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Розчинник видалили з одержанням заданого продукту (6,2 г, 28 %). Розрахункове значення по РХМС для  $C_{23}H_{30}ClN_6O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z =473,2; знайдено:473.3

Стадія 3. (2R)-2-(3-{3-[(1S)-1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-іл)пропан-1-ол

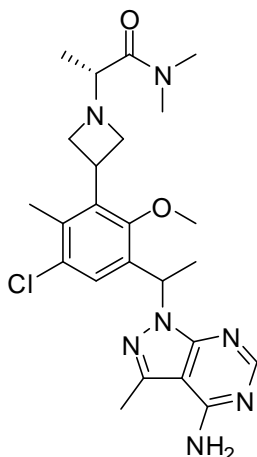
Розчин метил-(2R)-2-(3-{3-[(1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-іл)пропаноату (6,2 мг, 0,013 ммоль) в дихлорметані (0,5 мл) обробляли 1,0 М розчином діізобутилалюмінія гідриду в толуолі (0,1 мл, 0,1 ммоль) при 0 °С протягом 3 годин. Реакцію гасили метанолом і очистили препаративною ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту (0,8 мг, 14 %). Продукт виділили у вигляді одного діастереомера. Розрахункове значення по РХМС для C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z =445.2; знайдено: 445.1

Приклад 158: 1-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-іл)-2-метилпропан-2-ол



Цю сполуку одержували такими ж способами, як Приклад 140, з використанням 1-[1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-аміну гідрохлориду (хіральна проміжна сполука із Прикладу 1, стадія 7) і 2,2-диметилоксирану як вихідних матеріалів. Продукт виділили у вигляді одного енантіомера. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{23}H_{32}ClN_6O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 459,2$ ; знайдено: 459,1 <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  8.04 (s, 1H), 7.23 (bs, 2H), 7.16 (s, 1 H), 6.14 (m, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.85(m, 3H), 3.45 (s, 3H), 2.94 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.14 (s, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.63 (d, 3H), 0.98 (s, 6H) ppm.

Приклад 159. (2R)-2-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-іл)-N,N-диметилпропанамід



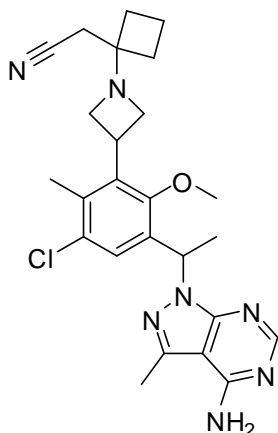
Стадія 1. (2R)-2-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-іл)пропанова кислота

До розчину метил-(2R)-2-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-іл)пропаноату (хіральна проміжна сполука із Прикладу 156, стадія 2) (13 мг, 0,027 ммоль) в ацетонітрилі (0,6 мл) і воді (0,2 мл) додали гідроксид літію (2,4 мг, 0,10 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційний розчин розбавили етилацетатом і 1 М розчином HCl. Органічний шар відділили і висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували і концентрували з одержанням заданого продукту (10,2 мг, 83 %). Розрахункове значення по РХМС для  $C_{22}H_{28}ClN_6O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 459,2$ ; знайдено: 459,1.

Стадія 2. (2R)-2-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-іл)-N,N-диметилпропанамід

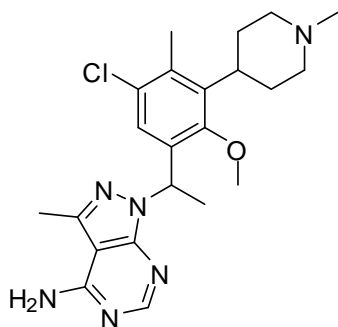
До розчину (2R)-2-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-іл)пропанової кислоти (4 мг, 0,009 ммоль) і бензотризаол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонію гексафторфосфату (4 мг, 0,009 ммоль) в ДМФ (0,3 мл) при кімнатній температурі додали триетиламін (4 мкл, 0,03 ммоль) і диметиламіну гідрохлорид (0,9 мг, 0,01 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години, потім розбавили метанолом і очистили препаративною ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту (2,7 мг, 63 %). Продукт виділили у вигляді одного діастереомера. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{24}H_{33}ClN_7O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 486,2$ ; знайдено: 486,1. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  8.09 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.18 (m, 1H), 3.78 (m, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.0-2.9 (m, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.67 (d, 3H), 0.98 (d, 3H) ppm.

Приклад 161. [1-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-іл)циклобутил]ацетонітрил



До розчину 1-[(1-(3-азетидин-3-іл-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил)-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-аміну дигідрохлориду (10 мг, 0,022 ммоль, хіральна проміжна сполука із Прикладу 1, стадія 7) в ацетонітрилі (0,1 мл) додали циклобутиліденацетонітрил (4,1 мг, 0,044 ммоль), потім 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (13 мкл, 0,087 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавили ацетонітрилом і очистили препаративною ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту (4,3 мг, 41 %). Продукт виділили у вигляді одного енантіомера. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{25}H_{31}ClN_7O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 480,2$ ; знайдено: 480,0.

Приклад 163: 1-{1-[5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(1-метилпіперидин-4-іл)феніл]етил}-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-амін



Стадія 1: трет-бутил-4-(3-ацетил-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)піперидин-1-карбоксилат

Цю сполуку одержували такими ж способами, як для Прикладу 139, стадія 2, з використанням 1-(5-хлор-3-йод-2-метокси-4-метилфеніл)етанону і трет-бутил-4-йодпіперидин-1-карбоксилату як вихідних матеріалів. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{20}H_{28}ClNO_4Na$  ( $M+Na$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 404,1$ ; знайдено: 404,1.

Стадія 2: трет-бутил-4-[3-хлор-5-(1-гідроксіетил)-6-метокси-2-метилфеніл]піперидин-1-карбоксилат

Цю сполуку одержували по способу Прикладу 13, стадія 5, з використанням трет-бутил-4-(3-ацетил-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)піперидин-1-карбоксилату і тетрагідроборату натрію як вихідних матеріалів. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{20}H_{30}ClNO_4Na$  ( $M+Na$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 406,1$ ; знайдено: 406,1.

Стадія 3: трет-бутил-4-[3-хлор-5-(1-хлоретил)-6-метокси-2-метилфеніл]піперидин-1-карбоксилат

Цю сполуку одержували по способу Прикладу 13, стадія 6, з використанням трет-бутил-4-[3-хлор-5-(1-гідроксіетил)-6-метокси-2-метилфеніл]піперидин-1-карбоксилату (рацемічний) і ціанурхлориду як вихідних матеріалів. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.44 (s, 1H), 5.46 (m, 1H), 4.23 (bs, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.29 (bs, 1H), 2.78 (bs, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.27-2.09 (m, 2H), 1.78 (d, 3H), 1.63 (m, 2H), 1.43 (s, 9H) ppm.

Стадія 4: трет-бутил-4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}піперидин-1-карбоксилат

Цю сполуку одержували по способу Прикладу 139, стадія 5, з використанням трет-бутил-4-[3-хлор-5-(1-хлоретил)-6-метокси-2-метилфеніл]піперидин-1-карбоксилату і 3-метил-1Н-



піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну як вихідних матеріалів. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{26}H_{36}ClN_6O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 515,3$ ; знайдено: 515,2.

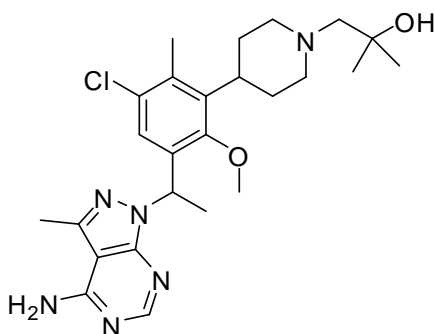
Стадія 5: 1-[1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-піперидин-4-ілфеніл)етил]-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну дигідрохлорид

5 Цю сполуку одержували по способу Прикладу 139, стадія 6, з використанням трет-бутил-4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}піперидин-1-карбоксилату як вихідного матеріалу. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{21}H_{28}ClN_6O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 415,2$ ; знайдено: 415,2.

10 Стадія 6: 1-[1-[5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(1-метилпіперидин-4-іл)феніл]етил]-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін

Цю сполуку одержували по способу Прикладу 139, стадія 7, з використанням 1-[1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-піперидин-4-ілфеніл)етил]-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну дигідрохлориду і формальдегіду як вихідних матеріалів. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{22}H_{30}ClN_6O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 429,2$ ; знайдено: 429,1.

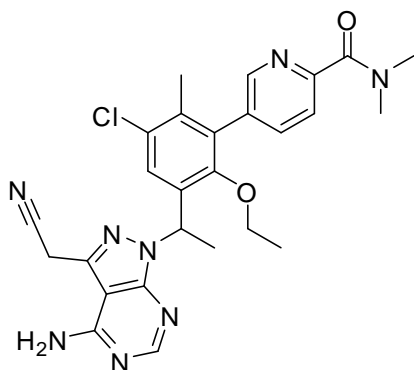
15 Приклад 164: 1-(4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}піперидин-1-іл)-2-метилпропан-2-ол



20 Цю сполуку одержували такими ж способами, як для прикладу 140, з використанням 1-[1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-піперидин-4-ілфеніл)етил]-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну дигідрохлориду (рацемічна проміжна сполука із Прикладу 163, стадія 5) і 2,2-диметилоксирану як вихідних матеріалів. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{25}H_{36}ClN_6O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 487,3$ ; знайдено: 487,3. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.05 (s, 1H), , 7.24 (bs, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.16 (m, 1H), 4.01 (bs, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.97 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.15-2.04 (m, 6H), 1.63 (d, 3H), 1.40 (m, 2H), 1.03 (s, 6H) ppm.

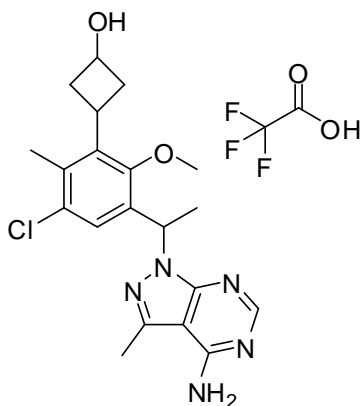
25 Приклад 165: 5-(3-{1-[4-аміно-3-(ціанометил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід

30



35 Цю сполуку одержували по способу, описаному в Прикладі 47, з використанням 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)ізоксазол (виробництво Frontier) замість (3-фторфеніл)боронової кислоти. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{26}H_{28}ClN_8O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 519,2$ ; знайдено: 519,2.

Приклад 166. 3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}циклобутанолу трифторацетат



Стадія 1: 1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-вінілфеніл)етанон

Суміш 1-(5-хлор-3-йод-2-метокси-4-метилфеніл)етанону (1,0 г, 3,2 ммоль, із Прикладу 1, стадія 2), 4,4,5,5-тетраметил-2-вініл-1,3,2-діоксаборолану (0,66 мл, 3,9 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II), комплексу з дихлорметаном (1:1) (0,26 г, 0,32 ммоль) і карбонату калію (1,3 г, 9,4 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) і воді (5 мл) дегазували з допомогою  $N_2$  і нагрівали при 80 °C протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш розбавили водою і етилацетатом. Органічний шар промили насиченим сольовим розчином, висушили над  $MgSO_4$ , концентрували і очистили на силікагелевій колонці (елюючи від 0 до 10 % EtOAc в гексанах) з одержанням заданого продукту (0,60 г, 82 %). Розрахункове значення по РХМС для  $C_{12}H_{14}ClO_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 225,1$ ; знайдено: 225,1

Стадія 2. 3-(3-ацетил-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)циклобутанон

До розчину 1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-вінілфеніл)етанону (530 мг, 2,4 ммоль) в ефірі (10 мл) додали цинк-мідний елемент (1,8 г, 14 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 40 °C, і повільно додали розчин трихлорацетилхлориду (1,4 мл, 13 ммоль) і фосфорилхлориду (1,2 мл, 13 ммоль) в 1,2-диметоксіетані (3 мл) за 2 години. Після додавання суміш перемішували при нагріванні з дефлегматором протягом ночі. Реакційну суміш погасили насиченим розчином  $NaHCO_3$  і розбавили ефіром. Органічний шар промили насиченим сольовим розчином, висушили над  $Na_2SO_4$ , відфільтрували і концентрували. Залишок і цинк (0,31 г, 4,7 ммоль) в оцтовій кислоті (10 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, а потім нагрівали з дефлегматором протягом ночі. Додали ще одну порцію цинку і нагрівали з дефлегматором ще 4 години. Суміш розбавили водою і екстрагували ефіром. Органічну фазу послідовно промили насиченим розчином  $NaHCO_3$ , водою і насиченим сольовим розчином, потім висушили над  $MgSO_4$  і концентрували. Неочищений матеріал очистили флеш-хроматографією (елюючи від 0 до 30 % етилацетату в гексанах) з одержанням заданого продукту (0,17 г, 27 %). Розрахункове значення по РХМС для  $C_{14}H_{16}ClO_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 267,1$ ; знайдено: 267,0

Стадія 3. 3-[3-хлор-5-(1-гідроксіетил)-6-метокси-2-метилфеніл]циклобутанол

Цю сполуку одержували по способу Прикладу 13, стадія 5, з використанням 3-(3-ацетил-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)циклобутанону і тетрагідроборату натрію як вихідних матеріалів. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{14}H_{19}ClO_3Na$  ( $M+Na$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 293,1$ ; знайдено: 293,1.

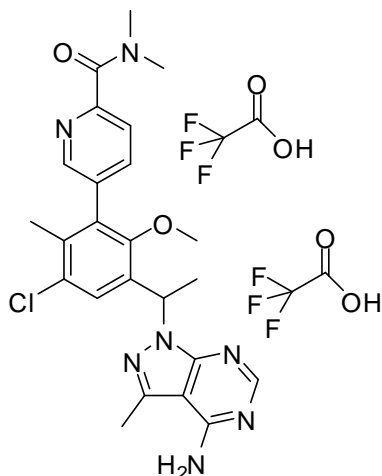
Стадія 4. 3-[3-хлор-5-(1-хлоретил)-6-метокси-2-метилфеніл]циклобутанол

До розчину 3-[3-хлор-5-(1-гідроксіетил)-6-метокси-2-метилфеніл]циклобутанолу (170 мг, 0,628 ммоль) в диметилсульфоксиді (1 мл) додали ціанурхлорид (64 мг, 0,34 ммоль). Після перемішування протягом ночі, реакційну суміш розбавили ефіром і водою. Водний шар один раз екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промили насиченим сольовим розчином, висушили над  $Na_2SO_4$ , відфільтрували і концентрували. Неочищений продукт очистили з допомогою силікагелевої колонки з одержанням заданого продукту (39,6 мг, 22 %). Розрахункове значення по РХМС для  $C_{14}H_{18}ClO_2$  ( $M-Cl$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 253,1$ ; знайдено: 253,2.

Стадія 5. 3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}циклобутанолу трифторацетат

Цю сполуку одержували по способу Прикладу 139, стадія 5, з використанням 3-[3-хлор-5-(1-хлоретил)-6-метокси-2-метилфеніл]циклобутанолу і 3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну як вихідних матеріалів. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{20}H_{25}ClN_5O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 402,2$ ; знайдено: 402,2.

Приклад 167: 5-(3-(1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-N,N-диметилпіколінамід у біс(2,2,2-трифторацетат)



Стадія 1: 1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етанол

До перемішаного розчину 1-(5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етанону (5,00 г, 25,2 ммоль, виробництво Oakwood) в оцтовій кислоті (100 мл) додали N-бромсукцинімід (4,93 г, 27,7 ммоль), і одержану суміш нагрівали при 100 °C протягом 18 годин. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш концентрували in vacuo, потім нейтралізували насиченим розчином бікарбонату натрію, відфільтрували нерозчинний сукцинімід. Фільтрат екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промили насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, а потім концентрували до сухості під пониженим тиском. Залишок очистили на силікагелі, елюючи від 0 до 50 % EtOAc в гексанах, з одержанням заданих продуктів (2,66 г, 38 %). Розрахункове значення по РХМС для  $C_{10}H_{11}BrClO_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 277,0; знайдено: 277,0. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 МГц): δ 7.70 (1H, s), 3.77 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.50 (3H, s) ppm.

Стадія 2: 1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етанол

Тетрагідроборат натрію (0,31 г, 8,1 ммоль) додали до суміші 1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етанону (1,5 г, 5,4 ммоль) в метанолі (25 мл) при 0 °C, і одержану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчинник видалили, а одержаний залишок розбавили етилацетатом, промили насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub>, водою, насиченим сольовим розчином, потім висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували і концентрували. Неочищений продукт очистили силікагелевою хроматографією, елюючи від 0 до 40 % EtOAc в гексанах, з одержанням заданого продукту (0,30 г, 90 %).

Стадія 3: 3-бром-1-хлор-5-(1-хлоретил)-4-метокси-2-метилбензол

Суміш ціанурхлориду (1,7 г, 9,2 ммоль) і N,N-диметилформаміду (710 мкл, 9,2 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, а потім додали розчин 1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етанолу (із Прикладу 16, стадія 1) (1,72 г, 6,15 ммоль) в метиленхлориді (34 мл) і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш розбавили метиленхлоридом, промили насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub>, водою, насиченим сольовим розчином, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували і концентрували. Неочищений продукт очистили силікагелевою хроматографією, елюючи від 0 до 10 % EtOAc в гексанах, з одержанням заданого продукту (1,01 г, 60 %).

Стадія 4: 1-[1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін

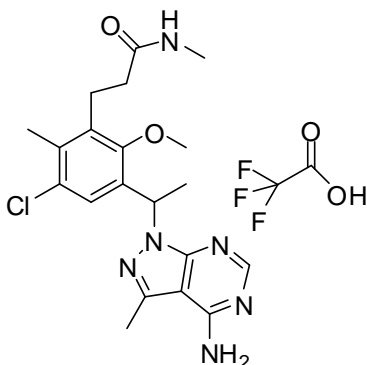
Суміш 3-бром-1-хлор-5-(1-хлоретил)-4-метокси-2-метилбензола (150 мг, 0,503 ммоль), 3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (110 мг, 0,76 ммоль, асортимент продуктів ACES Pharma, номер продукту 47024), йодиду калію (9,0 мг, 0,05 ммоль) і карбонату цезію (330 мг, 1,0 ммоль) в N,N-диметилформаміді (4 мл) перемішували при 140 °C протягом 1 години. Суміш розбавили метиленхлоридом, промили насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub>, водою, насиченим сольовим розчином, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували і концентрували. Неочищений продукт очистили силікагелевою хроматографією, елюючи від 0 до 70 % EtOAc в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, з одержанням заданого продукту (103 мг, 50 %). Розрахункове значення по РХМС для  $C_{16}H_{18}BrClN_5O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 410,0; знайдено: 410,2. Рацемічні продукти нанесли на колонку Phenomenex Lux-Cellulose 1 (21,1 x 250 мм, розмір часток 5 мікрон), елюючи 5 % етанолу в гексанах зі швидкістю потоку 18 мл/хв., ~ 13 мг/введ, з одержанням двох енантіомерів. Пік 1, час утримання: 12,35 хв.; Пік 2, час утримання: 14,98 хв.

Стадія 5: 5-(3-(1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-метокси-6-



кислоти, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту у вигляді біс-ТФК солі (2,6 мг, 17 %). Продукт виділили у вигляді одного енантіомера. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{26}H_{29}ClN_7O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 506,2$ ; знайдено: 506,2.

Приклад 179. 3-(3-(1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-N-метилпропанаміду 2,2,2-трифторацетат



Стадія 1: трет-бутил-3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}пропаноат

В пробірку для мікрохвильових реакцій додали 1-[1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-амін (Пік 1 із Прикладу 167, стадія 4 хірального розділення, 35 мг, 0,085 ммоль), (3-трет-бутоксис-3-оксопропіл)трифторборат калію (30, мг, 0,13 ммоль, виробництво Frontier Scientific, номер продукту P10370), фосфат калію (54 мг, 0,26 ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (9,8 мг, 0,0085 ммоль), і толуол (0,7 мл) / воду (0,2 мл). Пробірку закрили і три рази дегазували з допомогою  $N_2$ . Реакційну суміш нагрівали при 110 °С протягом 20 годин. Неочищений продукт відфільтрували, а продукт (20 мг, 50 %) очистили хроматографією, елюючи  $CH_2Cl_2/MeOH$  (макс. MeOH 6 %). Розрахункове значення по РХМС для  $C_{23}H_{31}ClN_5O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 460,2$ ; знайдено: 460,3.

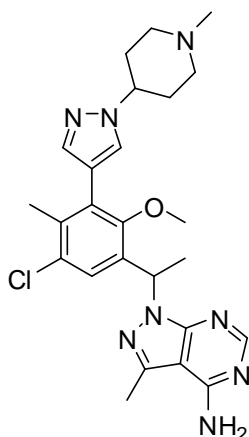
Стадія 2. 3-(3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)пропанової кислоти трифторацетат

ТФК (0,3 мл, 4 ммоль) додали до розчину трет-бутил-3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}пропаноату (35 мг, 0,076 ммоль) в метиленхлориді (0,2 мл) і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинник видалили, а продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{19}H_{23}ClN_5O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 404,1$ ; знайдено: 404,0

Стадія 3. 3-(3-(1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-N-метилпропанаміду 2,2,2-трифторацетат

2,0 М метиламін в ТГФ (30 мкл, 0,06 ммоль) додали до розчину 3-(3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)пропанової кислоти (8,9 мг, 0,022 ммоль) і ВОР (10 мг, 0,03 ммоль) в N,N-диметилформаміді (0,7 мл) при кімнатній температурі, потім додали триетиламін (8,8 мкл, 0,064 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години. Продукт очистили на ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,05 % трифтороцтової кислоти, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту у вигляді ТФК солі (3,2 мг, 27 %). Продукт виділили у вигляді одного енантіомера. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{20}H_{26}ClN_6O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 417,2$ ; знайдено: 417,0.

Приклад 181: 1-(1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(1-(1-метилпіперидин-4-іл)-1Н-піразол-4-іл)феніл)етил)-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-амін



Стадія 1: трет-бутил-4-(4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}-1H-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилат

5 Суміш 1-[1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (Пік 1 із Прикладу 167, стадія 4 хірального розділення, 42 мг, 0,1 ммоль), трет-бутил-4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-іл]піперидин-1-карбоксилату (48 мг, 0,13 ммоль, із каталога Combi-Blocks, номер продукту FM-2957), карбонату натрію (18 мг, 0,17 ммоль) і [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II), комплексу з дихлорметаном (1:1) (14 мг, 0,017 ммоль) в ацетонітрилі (2 мл) / воді (0,4 мл) дегазували з 10 допомогою N<sub>2</sub> і перемішували при 95 °C протягом 2 годин. Суміш розбавили метиленхлоридом, промили насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub>, водою, насиченим сольовим розчином, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували і концентрували. Продукт очистили хроматографією, елюючи CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (макс. MeOH 5 %). Розрахункове значення по РХМС для C<sub>29</sub>H<sub>38</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 581,2; знайдено: 581,3.

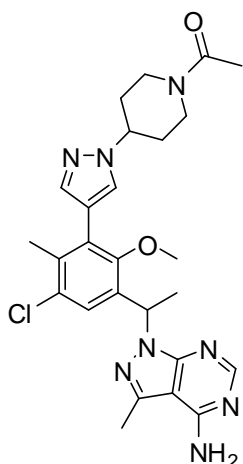
Стадія 2: 1-(1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(1-(піперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл)феніл)етил)-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін

ТФК (0,3 мл, 4 ммоль) додали до розчину трет-бутил-4-(4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}-1H-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилату (30 мг, 0,052 ммоль) в метиленхлориді (0,2 мл) при кімнатній температурі і перемішували суміш протягом 1 години. Неочищену речовину очистили з допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту. Розрахункове значення по РХМС для C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>8</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 481,2; знайдено: 481,1

25 Стадія 3: 1-(1-{5-хлор-2-метокси-4-метил-3-[1-(1-метилпіперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл]феніл}етил)-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін

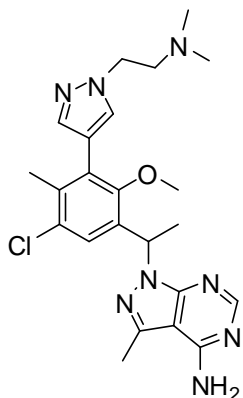
12,0 М формальдегіду у воді (0,01 мл, 0,2 ммоль) додали до суміші 1-{1-[5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(1-піперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл]феніл}етил)-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (8,0 мг, 0,017 ммоль) і N,N-діізопропілетил аміну (0,012 мл, 0,066 ммоль) в метиленхлориді (0,2 мл) при 0 °C. Реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин, і в цей час додали триацетоксиборгідрид натрію (5,3 мг, 0,025 ммоль) і перемішували реакційну суміш при 0 °C протягом 1 години. Неочищену речовину очистили з допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту (2,0 мг, 24 %). Продукт виділили у вигляді одного енантіомера. Розрахункове значення по РХМС для C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>8</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 495,2; знайдено: 495,0

Приклад 182: 1-(1-{3-[1-(1-ацетилпіперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл]-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл}етил)-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін



Ацетилхлорид (2,4 мкл, 0,033 ммоль) додали до розчину 1-{1-[5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(1-піперидин-4-іл-1Н-піразол-4-іл)феніл]етил}-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-аміну (8,0 мг, 0,017 ммоль, хіральна проміжна сполука із Прикладу 181, стадія 2) і *N,N*-діізопропілетил аміну (14 мкл, 0,083 ммоль) в метиленхлориді (0,3 мл) при 0 °С і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Неочищену речовину очистили з допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту (1,0 мг, 7,8 %). Продукт виділили у вигляді одного енантіомера. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{26}H_{32}ClN_8O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 523,2; знайдено: 523,2.

Приклад 183: 1-[1-(5-хлор-3-{1-[2-(диметиламіно)етил]-1Н-піразол-4-іл]-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-амін



Стадія 1: 1-(2-хлоретил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол

Суміш 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразолу (0,39 г, 2,0 ммоль), 1-бром-2-хлоретану (0,3 мл, 3 ммоль) і карбонату цезію (1,3 г, 4,0 ммоль) в ацетонітрилі (6 мл) перемішували при 75 °С протягом 5 годин. Суміш розбавили етилацетатом, промили насиченим розчином  $NaHCO_3$ , водою, насиченим сольовим розчином, висушили над  $Na_2SO_4$ , відфільтрували і концентрували, а продукт (0,45 г, 88 %) очистили хроматографією, елюючи гексанами/ $EtOAc$  (макс.  $EtOAc$  30 %). Розрахункове значення по РХМС для  $C_{11}H_{19}BClN_2O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 257,1; знайдено: 257,0

Стадія 2. *N,N*-диметил-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол-1-іл]етанамін

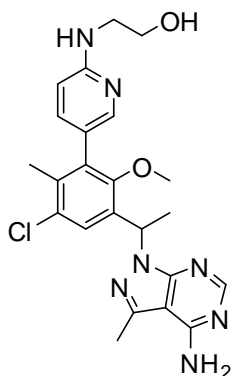
Суміш 1-(2-хлоретил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразолу (0,10 г, 0,39 ммоль), йодиду натрію (58 мг, 0,39 ммоль) і 2,0 М диметиламіну в ТГФ (1,0 мл, 2,0 ммоль) в *N,N*-диметилформаміді (0,5 мл) перемішували при 80 °С протягом ночі. Розчинник видалили з одержанням заданого продукту, який використовували на наступній стадії. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{13}H_{25}BN_3O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 266,2; знайдено: 266,3

Стадія 3: 1-[1-(5-хлор-3-{1-[2-(диметиламіно)етил]-1Н-піразол-4-іл]-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-амін

Суміш 1-[1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-

d]піримідин-4-аміну (Пік 1 із Прикладу 167, стадія 4, 10 мг, 0,024 ммоль), N,N-диметил-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-іл]-етан аміну (8,6 мг, 0,036 ммоль), карбонату натрію (5,2 мг, 0,049 ммоль) і [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II), комплексу з дихлорметаном (1:1) (4,0 мг, 0,0049 ммоль) в ацетонітрилі (0,5 мл) / воді (0,1 мл) вакуумували і заповнили N<sub>2</sub>, і перемішували при 95 °C протягом 2 годин. Неочищену речовину очистили з допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту (3,1 мг, 28 %). Продукт виділили у вигляді одного енантіомера. Розрахункове значення по РХМС для C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>8</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 469,2; знайдено: 469,2.

Приклад 184. 2-[(5-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}піридин-2-іл)аміно]етанол



Стадія 1: 1-{1-[5-хлор-3-(6-фторпіридин-3-іл)-2-метокси-4-метилфеніл]етил}-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін

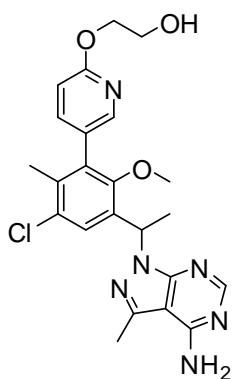
Суміш 1-[1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (Пік 1 із Прикладу 167, стадія 4, 25,0 мг, 0,06 ммоль), 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридину (20, мг, 0,088 ммоль), карбонату натрію (12 мг, 0,12 ммоль) і [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II), комплексу з дихлорметаном (1:1) (9,5 мг, 0,012 ммоль) в ацетонітрилі (1 мл) / воді (0,3 мл) дегазували з допомогою N<sub>2</sub> і перемішували при 95 °C протягом 2 годин. Суміш розбавили метиленхлоридом, промили насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub>, водою, насиченим сольовим розчином, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували і концентрували. Продукт очистили хроматографією, елюючи CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (макс. MeOH 5 %). Розрахункове значення по РХМС для C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>ClFN<sub>6</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 427; знайдено: 427,2.

Стадія 2. 2-[(5-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}піридин-2-іл)аміно]етанол

Суміш 1-{1-[5-хлор-3-(6-фторпіридин-3-іл)-2-метокси-4-метилфеніл]етил}-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (10 мг, 0,023 ммоль) і етаноламіну (0,10 мл) в 1-бутанолі (1 мл) перемішували при 130 °C протягом 5 годин. Неочищену речовину очистили з допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту (1,6 мг, 15 %). Продукт виділили у вигляді одного енантіомера. Розрахункове значення по РХМС для C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 468,2; знайдено: 468,2.

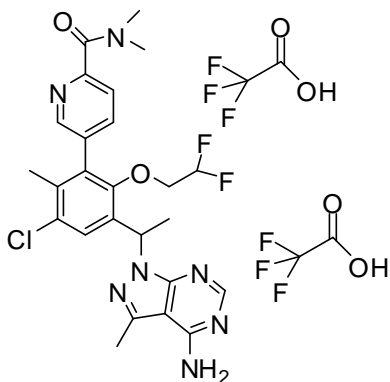
Приклад 188. 2-(5-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}піридин-2-ілокс)етанол





Гідрид натрію (20 мг, 0,5 ммоль) додали до 1,2-етандіолу (0,5 мл, 9 ммоль) і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. В цей час додали 1-{1-[5-хлор-3-(6-фторпіридин-3-іл)-2-метокси-4-метилфеніл]етил}-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін (10 мг, 0,023 ммоль), а потім реакційну суміш перемішували при 110 °С протягом ночі. Неочищену речовину очистили з допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту (1,8 мг, 17 %). Продукт виділили у вигляді одного енантіомера. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{23}H_{26}ClN_6O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 469,2; знайдено: 469,1.

Приклад 189: 5-(3-(1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-(2,2-дифторетокси)-6-метилфеніл)-N,N-диметилпіколінамід біс(2,2,2-трифторацетат)



Стадія 1: 5-(3-(1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-гідрокси-6-метилфеніл)-N,N-диметилпіколінамід

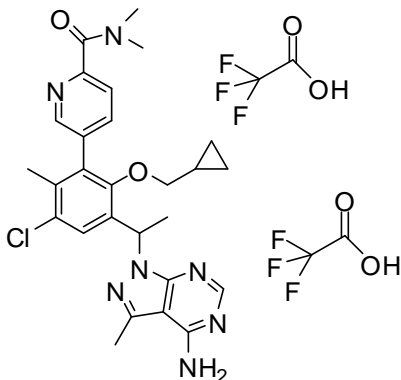
0,1 М триброміда бора в  $CH_2Cl_2$  (250 мкл, 0,25 ммоль) додали до суміші 5-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід (Приклад 167, стадія 5 (перший пік), 60 мг, 0,13 ммоль) в метиленхлориді (1,2 мл) при -78 °С, а потім реакційну суміш нагріли до кімнатної температури. В цей час додали концентровану  $HCl$  (0,1 мл) і перемішували реакційну суміш протягом 4 годин. Реакцію погасили додаванням насиченого розчину  $NaHCO_3$ , потім суміш екстрагували метиленхлоридом. Об'єднані екстракти промили насиченим сольовим розчином, висушили і концентрували з одержанням заданого неочищеного продукту (40 мг, 68 %), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{23}H_{25}ClN_7O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 466,2; знайдено: 466,2.

Стадія 2: 5-[3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-(2,2-дифторетокси)-6-метилфеніл]-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід

Діізопропіл азодикарбоксилат (13 мкл, 0,064 ммоль) додали до суміші 5-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-гідрокси-6-метилфеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід (15,0 мг, 0,0322 ммоль), 2,2-дифторетанолу (7,9 мг, 0,096 ммоль, виробництво Alfa Aesar, номер продукту B22201) і трифенілфосфіну (17 мг, 0,064 ммоль) в тетрагідрофурані (0,5 мл) при 0 °С, а потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Неочищену речовину очистили на ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,05 % трифтороцтової кислоти, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту у вигляді біс-ТФК солі (1,6 мг, 6,6 %). Продукт виділили у вигляді одного енантіомера. Розрахункове значення по

РХМС для  $C_{25}H_{27}ClF_2N_7O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 530,2; знайдено: 530,2

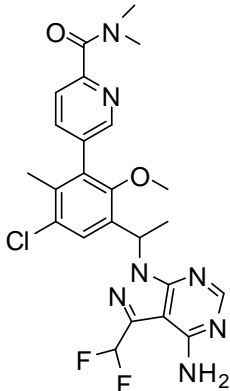
Приклад 190: 5-(3-(1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-(циклопропілметокси)-6-метилфеніл)-N,N-диметилпіколінамід біс(2,2,2-трифторацетат)



5

Діізопропілазодикарбоксилат (13 мкл, 0,064 ммоль) додали до суміші 5-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-гідрокси-6-метилфеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду (15 мг, 0,032 ммоль, хіральна проміжна сполука із Прикладу 189, стадія 1), циклопропілкарбінолу (7,0 мг, 0,096 ммоль) і трифенілфосфіну (17 мг, 0,064 ммоль) в тетрагідрофурані (0,5 мл) при 0 °С, а потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Неочищену речовину очистили на ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,05 % трифтороцтової кислоти, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту у вигляді біс-ТФК солі (2,4 мг, 10 %). Продукт виділили у вигляді одного енантіомера. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{27}H_{31}ClN_7O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 520,2; знайдено: 520,3.

Приклад 191: 5-(3-{1-[4-аміно-3-(дифторметил)-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл]етил}-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід



20

Стадія 1: 1-[1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-йод-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін

Суміш 3-бром-1-хлор-5-(1-хлоретил)-4-метокси-2-метилбензола (0,60 г, 2,0 ммоль, із Прикладу 167, стадія 3), 3-йод-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (590 мг, 2,2 ммоль, виробництво AnaSpec), карбонату цезію (0,98 г, 3,0 ммоль) і йодиду калію (30 мг, 0,2 ммоль) в N,N-диметилформаміді (8 мл) перемішували при 140 °С протягом 1 години. Суміш охолодили, а потім повністю видалили розчинник. Залишок перемішували з  $CH_2Cl_2$  (30 мл) при кімнатній температурі протягом 20 хвилин, а потім відфільтрували. Фільтрат концентрували, а продукт (0,65 г, 63 %) очистили колонковою хроматографією, елюючи  $CH_2Cl_2$ /EtOAc (макс. EtOAc 60 %). Розрахункове значення по РХМС для  $C_{15}H_{15}BrClIN_5O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 521,9; знайдено: 521,9.

Стадія 2: 1-[1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-вініл-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін

Дихлор(біс(ди-трет-бутил[4-(диметиламіно)феніл]фосфораніл))паладій (12 мг, 0,017 ммоль) додали до суміші вінілборонової кислоти MIDA (110 мг, 0,6 ммоль, виробництво Aldrich, номер продукту 704415), 1-[1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-йод-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (0,30 г, 0,57 ммоль) і карбонату натрію (0,14 мг, 1,1 ммоль) в 1,4-діоксані (1

мл) і воді (0,1 мл), а потім дегазували реакційну суміш з допомогою  $N_2$  3 рази. Реакційну суміш перемішували при 95 °C протягом 4 годин. Суміш розбавили метиленхлоридом, промили насиченим розчином  $NaHCO_3$ , водою, насиченим сольовим розчином, висушили над  $Na_2SO_4$ , відфільтрували і концентрували. Продукт очистили хроматографією, елюючи  $CH_2Cl_2/EtOAc$  (макс. EtOAc 60 %). Розрахункове значення по PXMC для  $C_{17}H_{18}BrClN_5O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 422,0; знайдено: 422,2.

Стадія 3: 1-{4-аміно-1-[1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-3-іл}етан-1,2-діол

До розчину 1-[1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-вініл-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (100 мг, 0,236 ммоль) в трет-бутиловому спирті (2 мл) додали N-метилморфоліну N-оксид (30,5 мг, 0,260 ммоль) і воду (0,74 мл). До цього розчину потім додали водний тетраоксид осмію (0,075 мл, 4 %). Через 3 години додали ще один еквівалент N-метилморфоліну N-оксиду. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчин розбавили водою, екстрагували етилацетатом, висушили над  $MgSO_4$  і концентрували з одержанням продукту, який напямую використовували на наступній стадії. Розрахункове значення по PXMC для  $C_{17}H_{20}BrClN_5O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 456,0; знайдено: 456,0.

Стадія 4: 4-аміно-1-[1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-3-карбальдегід

До розчину 1-{4-аміно-1-[1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-3-іл}етан-1,2-діолу (0,10 г, 0,22 ммоль) в тетрагідрофурані (1,6 мл) / воді (1,0 мл) додали оцтову кислоту (0,0032 мл, 0,057 ммоль) і періодат натрію (0,140 г, 0,657 ммоль) при 0 °C. Після перемішування протягом 2 годин, реакційну суміш розбавили водою, екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промили насиченим сольовим розчином, висушили над  $MgSO_4$  і концентрували з одержанням заданого неочищеного продукту, який напямую використовували на наступній стадії. Розрахункове значення по PXMC для  $C_{16}H_{16}BrClN_5O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 424,0; знайдено: 423,9

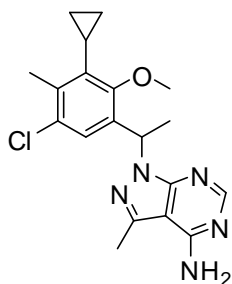
Стадія 5: 5-{3-[1-(4-аміно-3-форміл-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід

Суміш 4-аміно-1-[1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-3-карбальдегіду (20 мг, 0,047 ммоль), {6-[(диметиламіно)карбоніл]піридин-3-іл}боронової кислоти (23 мг, 0,12 ммоль), карбонату натрію (10 мг, 0,094 ммоль) і [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II), комплексу з дихлорметаном (1:1) (7,7 мг, 0,0094 ммоль) в ацетонітрилі (0,3 мл) / етанолі (0,1 мл) / воді (0,1 мл) дегазували з допомогою  $N_2$ , а потім перемішували при 95 °C протягом 3 годин. Суміш розбавили метиленхлоридом, промили насиченим розчином  $NaHCO_3$ , водою, насиченим сольовим розчином, висушили над  $Na_2SO_4$ , відфільтрували і концентрували. Продукт очистили хроматографією, елюючи  $CH_2Cl_2/MeOH$  (макс. MeOH 6 %). Розрахункове значення по PXMC для  $C_{24}H_{25}ClN_7O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 494,2; знайдено: 494,1

Стадія 6: 5-(3-{1-[4-аміно-3-(диформетил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл]етил}-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід

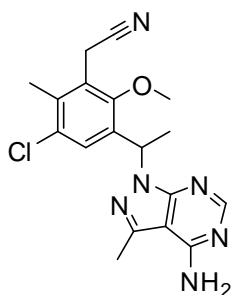
До розчину 5-{3-[1-(4-аміно-3-форміл-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду (0,015 г, 0,030 ммоль) в метиленхлориді (0,5 мл), охолодженому до 0 °C, по краплях додали діетиламіносірки трифторид (0,020 мл, 0,15 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Неочищену речовину очистили з допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту (1,7 мг, 11 %). Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по PXMC для  $C_{24}H_{25}ClF_2N_7O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 516,2; знайдено: 516,2.

Приклад 192: 1-[1-(5-хлор-3-циклопропіл-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін



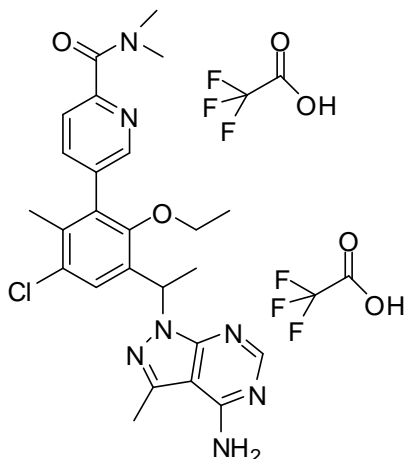
В пробірку для мікрохвильових реакцій додали 1-[1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-амін (15 мг, 0,037 ммоль, із піка 1, із Прикладу 167, стадія 4), циклопропілфторборат калію (8 мг, 0,06 ммоль, виробництво Frontier Scientific, номер продукту C10298), фосфат калію (23 мг, 0,11 ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій (4,2 мг, 0,0036 ммоль), а потім толуол (0,3 мл) / воду (0,1 мл). Пробірку закрили і дегазували з допомогою N<sub>2</sub> три рази. Реакційну суміш нагрівали при 110 °С протягом 20 годин. Неочищену речовину очистили з допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту (1,1 мг, 8 %). Продукт виділили у вигляді одного енантіомера. Розрахункове значення по РХМС для C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>5</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 372,2; знайдено: 372,2.

Приклад 194. {3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}ацетонітрил



Суміш 1-[1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-аміну (30 мг, 0,073 ммоль) (Пік 1 із Прикладу 167, стадія 4), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)ізоксазола (0,018 г, 0,095 ммоль, із каталога Combi-Blocks, номер продукту PN-8875), фториду калію (13 мг, 0,22 ммоль) і [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій (II), комплексу з дихлорметаном (1:1) (12 мг, 0,015 ммоль) в диметилсульфоксиді (0,8 мл) / воді (0,3 мл) дегазували з допомогою N<sub>2</sub>, а потім перемішували при 130 °С протягом 16 годин. Неочищену речовину очистили з допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту (2,4 мг, 9 %). Продукт виділили у вигляді одного енантіомера. Розрахункове значення по РХМС для C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>6</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 371,1; знайдено: 371,1

Приклад 195: 5-(3-(1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл)-N,N-диметилпіколінамід у біс(2,2,2-трифторацетат)



Стадія 1: 1-(3-бром-5-хлор-2-етокси-4-метилфеніл)етанон

В круглодонну колбу помістили 1-(3-бром-5-хлор-2-гідрокси-4-метилфеніл)етанон (6,0 г, 23 ммоль) в безводному ДМФ (22,8 мл). Потім додали карбонат калію (6,3 г, 46 ммоль), потім йодетан (2,73 мл, 34,2 ммоль). Одержану суспензію перемішували при 60 °C протягом 2 годин. Суміш вилили в 100 мл води і екстрагували 200 мл етилового ефіру. Органічні шари відділили, об'єднали і промили водою і насиченим розчином NaCl, висушили над безводним сульфатом натрію, відфільтрували і концентрували до 6,0 г жовто-коричневої маслянистої речовини. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{11}H_{13}BrClO_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 293,0; знайдено: 293,0

Стадія 2: 1-(3-бром-5-хлор-2-етокси-4-метилфеніл)етанол

Тетрагідроборат натрію (0,31 г, 8,1 ммоль) додали до суміші 1-(3-бром-5-хлор-2-етокси-4-метилфеніл)етанону (1,5 г, 5,4 ммоль) в метанолі (25 мл) при 0 °C, і одержану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчинник видалили, а одержаний залишок розбавили етилацетатом, промили насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub>, водою, насиченим сольовим розчином, потім висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували і концентрували. Неочищений продукт очистили силікагелевою хроматографією, елюючи від 0 до 30 % EtOAc в гексанах (0,30 г, 90 %).

Стадія 3: 3-бром-1-хлор-5-(1-хлоретил)-4-етокси-2-метилбензол

Суміш ціанурхлориду (1,7 г, 9,2 ммоль) і N,N-диметилформаміду (710 мкл, 9,2 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, а потім додали розчин 1-(3-бром-5-хлор-2-етокси-4-метилфеніл)етанолу (1,72 г, 6,15 ммоль) в метиленхлориді (34 мл) і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш розбавили метиленхлоридом, промили насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub>, водою, насиченим сольовим розчином, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували і концентрували. Неочищений продукт очистили силікагелевою хроматографією, елюючи від 0 до 10 % EtOAc в гексанах (1,01 г, 60 %).

Стадія 4: 1-(1-(3-бром-5-хлор-2-етокси-4-метилфеніл)етил)-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін

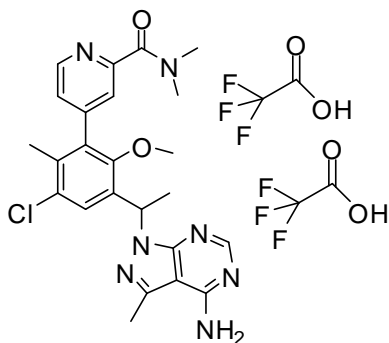
Суміш 3-бром-1-хлор-5-(1-хлоретил)-4-етокси-2-метилбензола (150 мг, 0,50 ммоль), 3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (110 мг, 0,76 ммоль), йодиду калію (9 мг, 0,05 ммоль) і карбонату цезію (330 мг, 1,0 ммоль) в N,N-диметилформаміді (4 мл) перемішували при 140 °C протягом 1 години. Суміш розбавили метиленхлоридом, промили насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub>, водою, насиченим сольовим розчином, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували і концентрували. Неочищений продукт очистили силікагелевою хроматографією, елюючи від 0 до 70 % EtOAc в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (103 мг, 50 %). Розрахункове значення по РХМС для  $C_{17}H_{20}BrClN_5O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 423,1; знайдено: 423,0. Рацемічні продукти нанесли на колонку Phenomenex Lux-Cellulose 1 (21,1 x 250 мм, розмір часток 5 мікрон), елюючи 4 % етанолу в гексанах зі швидкістю потоку 18 мл/хв., ~ 13 мг/введ, з одержанням двох енантіомерів. Час утримання 1 піка: 8,64 хв.; час утримання 2 піка: 10,64 хв.

Стадія 5: 5-(3-(1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл)-N,N-диметилпіколінамід бис(2,2,2-трифторацетат)

Суміш 1-[1-(3-бром-5-хлор-2-етокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (25 мг, 0,061 ммоль) (перший Пік із попередньої стадії хірального розділення), N,N-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-

карбоксаміду (25 мг, 0,09 ммоль), карбонату натрію (13 мг, 0,12 ммоль) і [1,1'-біс(дифенілфосфіно)-фероцен]дихлорпаладію (II), комплексу з дихлорметаном (1:1) (9,9 мг, 0,012 ммоль) в ацетонітрилі (0,8 мл) / воді (0,3 мл) дегазували з допомогою  $N_2$ , а потім перемішували при 95 °C протягом 2 годин. Після охолодження до кімнатної температури, суміш відфільтрували, а фільтрат очистили на ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,05 % трифтороцтової кислоти, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту у вигляді біс-ТФК солі (2,3 мг, 5 %). Продукт виділили у вигляді одного енантіомера. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{25}H_{29}ClN_7O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 494,2; знайдено: 494,2.

Приклад 200: 4-(3-(1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-*N,N*-диметилпіколінамід у біс(2,2,2-трифторацетат)



Стадія 1: 4-(3-(1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)піридин-2-карбонітрил

Суміш 1-[1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-амін (Пік 1 із Прикладу 167, стадія 4, 322 мг, 0,76 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-карбонітрилу (210 мг, 0,91 ммоль, із каталога Combi-Blocks, номер продукту PN-0143), карбонату натрію (130 мг, 1,2 ммоль) і [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II), комплексу з дихлорметаном (1:1) (99 мг, 0,12 ммоль) в ацетонітрилі (5 мл) / воді (2 мл) дегазували з допомогою  $N_2$  і перемішували реакційну суміш при 95 °C протягом 2 годин. Суміш розбавили метиленхлоридом, промили насиченим розчином  $NaHCO_3$ , водою, насиченим сольовим розчином, висушили над  $Na_2SO_4$ , відфільтрували і концентрували. Продукт (0,28 г, 85 %) очистили хроматографією, елюючи  $CH_2Cl_2$ /MeOH (макс. MeOH 6 %). Розрахункове значення по РХМС для  $C_{22}H_{21}ClN_7O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 434,1; знайдено: 434,1.

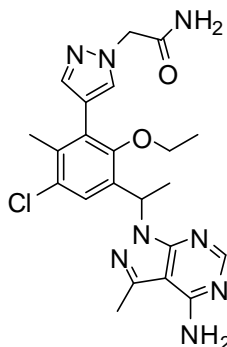
Стадія 2: 4-(3-(1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)піколінової кислоти дигідрохлорид

1,0 М гідроксиду натрію (2,9 мл, 2,9 ммоль) додали до суміші 4-(3-(1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)піридин-2-карбонітрилу (0,250 г, 0,576 ммоль) в етанолі (4,0 мл), і одержану суміш нагрівали при 95 °C протягом 6 годин. В цей час додали концентровану  $HCl$ , щоб довести рН до ~ 3. Розчинник видалили, а залишок використовували на наступній стадії без додаткового очищення. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{22}H_{22}ClN_6O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 453,1; знайдено: 453,2.

Стадія 3: 4-(3-(1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-*N,N*-диметилпіколінамід у біс(2,2,2-трифторацетат)

2,0 М Диметиламін в ТГФ (2,0 мл, 4,0 ммоль) додали до розчину 4-(3-(1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)піридин-2-карбонітрилу (250 мг, 0,552 ммоль) і бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонію гексафторфосфату (370 мг, 0,83 ммоль) в *N,N*-диметилформаміді (4 мл) при 0 °C, потім додали триетиламін (0,23 мл, 1,6 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години. Неочищену суміш очистили на ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,05 % трифтороцтової кислоти, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту у вигляді біс-ТФК солі. Продукт виділили у вигляді одного енантіомера. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{24}H_{27}ClN_7O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 480,2; знайдено: 480,2. <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 500 МГц)  $\delta$  8.67 (br s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.41 (m, 2 H), 6.32 (q, 2 H), 3.20 (s, 3 H), 3.00 (s, 3 H), 2.94 (s, 3 H), 2.62 (s, 3 H), 2.03 (s, 3 H), 1.80 (d, 3 H) ppm.

Приклад 203. 2-(4-(3-(1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл)-1Н-піразол-1-іл)ацетамід



Стадія 1: трет-бутил-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-іл]ацетат  
 1,0 М трет-бутоксид калію в ТГФ (2,4 мл, 2,4 ммоль) додали до розчину 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу (0,39 г, 2,0 ммоль) в N,N-диметилформаміді (6,0 мл) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин. Після охолодження до 0 °С, до суміші додали трет-бутилбромацетат (0,5 мл, 3 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім розбавили етилацетатом, промили насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ , водою, насиченим сольовим розчином, висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтрували і концентрували. Продукт (0,5 г, 81 %) очистили хроматографією, елюючи гексанами/ $\text{EtOAc}$  (макс.  $\text{EtOAc}$  30 %). Розрахункове значення по РХМС для  $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{BN}_2\text{O}_4$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 309,2$ ; знайдено: 309,1

Стадія 2: трет-бутил-(4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}-1H-піразол-1-іл)ацетат

Суміш 1-[1-(3-бром-5-хлор-2-етокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (70 мг, 0,16 ммоль) (перший Пік із Прикладу 195, стадія 4), трет-бутил-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-іл]ацетату (65 мг, 0,21 ммоль), карбонату натрію (30, мг, 0,28 ммоль) і [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II), комплексу з дихлорметаном (1:1) (23 мг, 0,028 ммоль) в ацетонітрилі (3 мл) / воді (0,7 мл) дегазували з допомогою  $\text{N}_2$ , а потім перемішували при 95 °С протягом 2 годин. Суміш розбавили метиленхлоридом, промили насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ , водою, насиченим сольовим розчином, висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтрували і концентрували. Продукт (65 мг, 78 %) очистили хроматографією, елюючи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (макс.  $\text{MeOH}$  5 %). Розрахункове значення по РХМС для  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{ClN}_7\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 526,2$ ; знайдено: 526,3.

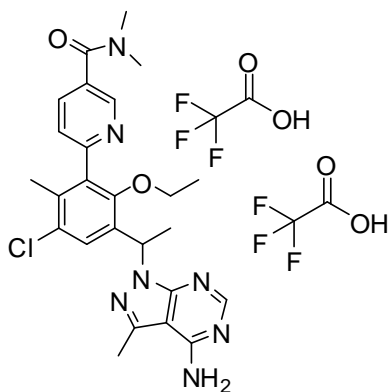
Стадія 3. (4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}-1H-піразол-1-іл)оцтової кислоти біс-трифторацетат

Трифтороцтову кислоту (0,5 мл) додали до розчину трет-бутил-(4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}-1H-піразол-1-іл)ацетату (0,065 г, 0,12 ммоль) в метиленхлориді (0,5 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Розчинник видалили з одержанням неочищеного продукту, який використовували на наступній стадії. Розрахункове значення по РХМС для  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{ClN}_7\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 470,2$ ; знайдено: 470,1

Стадія 4. 2-(4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}-1H-піразол-1-іл)ацетамід

Карбонат амонію (20 мг, 0,21 ммоль) додали до розчину (4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}-1H-піразол-1-іл)оцтової кислоти біс-трифторацетату (10 мг, 0,021 ммоль) і бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонію гексафторфосфату (10 мг, 0,03 ммоль) в N,N-диметилформаміді (0,7 мл) при кімнатній температурі, потім додали триетиламін (8,8 мкл, 0,064 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години. Неочищену речовину очистили з допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту (2,5 мг, 25 %). Продукт виділили у вигляді одного енантіомера. Розрахункове значення по РХМС для  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{ClN}_8\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 469,2$ ; знайдено: 469,2.

Приклад 208. 6-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}-N,N-диметилнікотинамід біс(трифторацетат)



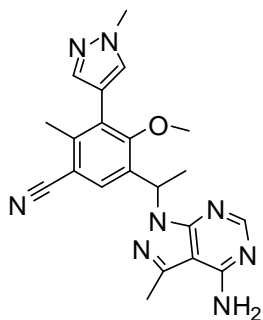
Стадія 1: 1-{1-[5-хлор-2-етокси-4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]етил}-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін

1-[1-(3-бром-5-хлор-2-етокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін (0,050 г, 0,12 ммоль, Пік 1 із Прикладу 195, стадія 4) змішали в пробірці для мікрохвильових реакцій з ацетатом калію (0,035 г, 0,35 ммоль) і 4,4,5,5,4',4',5',5'-октаметил-[2,2']бі[[1,3,2]діоксабороланілом] (0,060 г, 0,24 ммоль) в диметилсульфоксиді (0,44 мл) при кімнатній температурі. Суміш дегазували азотом, а потім додали [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]-дихлорпаладій (II), комплекс з дихлорметаном (1:1) (0,01 г, 0,01 ммоль). Реакційну суміш нагрівали на масляній бані до 105 °C протягом ночі. Суміш залишили охолоджуватись, потім розчинили в етилацетаті і промили водою, насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом магнію і концентрували. Продукт (15 мг, 20 %) очистили хроматографією, елюючи CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (макс. MeOH 10 %). Розрахункове значення по PXMC для C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>BClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 472,2; знайдено: 472,3.

Стадія 2. 6-[3-(1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл]-N,N-диметилнікотинамід біс(трифторацетат)

Суміш 1-{1-[5-хлор-2-етокси-4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]етил}-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-аміну (15 мг, 0,032 ммоль), 6-хлор-N,N-диметилнікотинаміду (12 мг, 0,064 ммоль), карбонату натрію (9,0 мг, 0,085 ммоль) і [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II), комплексу з дихлорметаном (1:1) (6,9 мг, 0,0085 ммоль) в ацетонітрилі (0,9 мл) / воді (0,2 мл) дегазували з допомогою N<sub>2</sub>, а потім перемішували при 95 °С протягом ночі. Неочищену речовину очистили за допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,05 % трифтороцтової кислоти, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту у вигляді ТФК солі (2 мг, 9 %). Продукт виділили у вигляді одного енантіомера. Розрахункове значення по РХМС для C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 494,2; знайдено: 494,2.

Приклад 209: 5-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-4-метокси-2-метил-3-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)бензонітрил



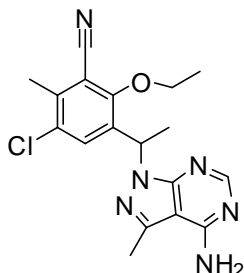
Попередньо приготований каталізатор (0,05 мл, із Прикладу 40) додали до суміші 1-{1-[5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)феніл]етил}-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (7,7 мг, 0,019 ммоль), цинку (0,54 мг, 0,0082 ммоль) і ціаніду цинку (2,2 мг, 0,019 ммоль) в N,N-диметилацетаміді (0,3 мл). Суміш дегазували азотом 3 рази. Реакційну суміш нагрівали при 120 °С протягом 1,5 годин. Неочищену речовину очистили за допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту (2,1 мг, 27



%). Продукт виділили у вигляді одного енантіомера. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{21}H_{23}N_8O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 403.2; знайдено: 403.2.

Приклад 211. 3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилбензонітрил

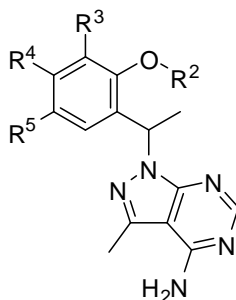
5



10 N,N,N',N'-тетраметилетилендіамін (10 мкл, 0,07 ммоль), ціанід цинку (3 мг, 0,03 ммоль), трис(дипіридил)фосфін (0) (0,9 мг, 0,001 ммоль) і (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-дііл)біс(дифенілфосфін) (2 мг, 0,003 ммоль) послідовно додали до розчину 1-[1-(3-бром-5-хлор-2-етокси-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (14 мг, 0,033 ммоль, Пік 1 із Прикладу 195, стадія 4) в N,N-диметилформаміді (0,5 мл) в пробірці для мікрохвильових реакцій. Пробірку закрили і дегазували і заповнили  $N_2$  три рази, а потім нагрівали при 160 °C під мікрохвильовим випромінюванням протягом 400 секунд. Суміш охолодили, відфільтрували, а неочищений фільтрат очистили за допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту (2,4 мг, 20 %). Продукт виділили у вигляді одного енантіомера. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{18}H_{20}ClN_6O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 371,1; знайдено: 371,2.

20 Експериментальні способи для сполук Прикладів 69, 70, 75, 78, 97, 98, 100, 103, 106, 107, 109, 111, 112, 114, 116, 119, 120, 122-124, 132, 135, 142-148, 151, 153-155, 157, 160, 162, 168-173, 175-178, 180, 185-187, 193, 196-199, 201, 202, 204-207 і 210 наведені в Таблиця 1 і 2.

Таблица 1



№ Прикладу	Назва	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>3</sup>	Сіль	Спосіб 1
69	(2R)-1-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-фтор-2-метоксифеніл}азетидин-1-іл)пропан-2-ол <sup>2</sup>	Me	F	Cl			68
70	1-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-фтор-2-метоксифеніл}азетидин-1-іл)-2-метилпропан-2-ол <sup>2</sup>	Me	F	Cl			68

Таблиця 1 (продовження)

№ Прикладу	Назва	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>3</sup>	Сіль	Спосіб 1
97	(2R)-1-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}азетидин-1-іл)пропан-2-ол <sup>2</sup>	Et	Me	Cl		22 ТФК	96
98	1-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}азетидин-1-іл)-2-метилпропан-2-ол <sup>3</sup>	Et	Me	Cl		2 ТФК	96
100	(2R)-1-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}азетидин-1-іл)-1-оксопропан-2-ол <sup>2</sup>	Et	Me	Cl		ТФК	99
103	(2R)-1-(3-{3-[1-(4-Аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-іл)пропан-2-ол <sup>5</sup>	Me	Me	Cl			102
106	2-(3-{3-[1-(4-Аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-іл)пропаннітрил <sup>4</sup>	Me	Me	Cl			105
107	1-(1-{5-Хлор-2-метокси-4-метил-3-[1-(тетрагідрофуран-3-іл)азетидин-3-іл]феніл}етил)-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін <sup>4</sup>	Me	Me	Cl			1
109	3-(3-{3-[1-(4-Аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-іл)-1,1,1-трифторпропан-2-ол <sup>4</sup>	Me	Me	Cl			102
111	2-(3-{3-[1-(4-Аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-іл)ацетамід <sup>3</sup>	Me	Me	Cl			105

Таблиця 1 (продовження)

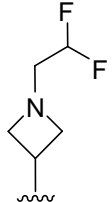
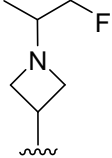
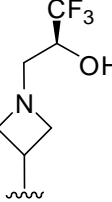
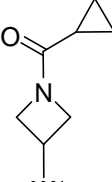
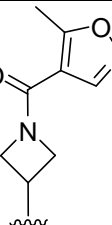
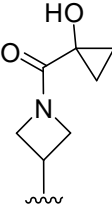
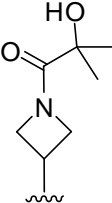
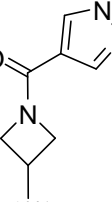
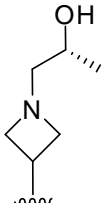
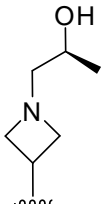
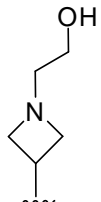
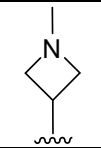
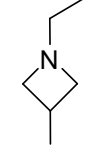
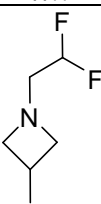
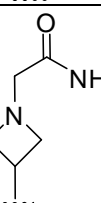
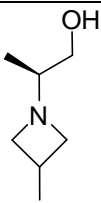
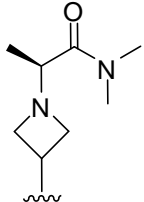
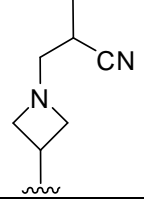
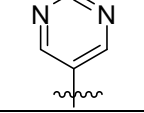
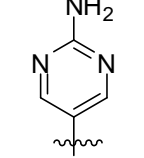
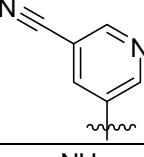
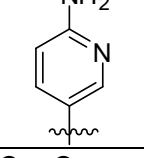
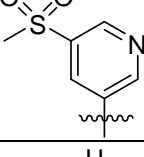
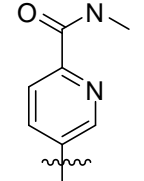
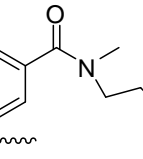
№ Прикладу	Назва	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>3</sup>	Сіль	Спосіб 1
112	1-(1-{5-Хлор-3-[1-(2,2-дифторетил)азетидин-3-іл]-2-метокси-4-метилфеніл}етил)-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін <sup>3</sup>	Me	Me	Cl			105
114	1-(1-{5-Хлор-3-[1-(2-фтор-1-метилетил)азетидин-3-іл]-2-метокси-4-метилфеніл}етил)-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін <sup>4</sup>	Me	Me	Cl			1
116	(2S)-3-(3-{3-[1-(4-Аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-іл)-1,1,1-трифторпропан-2-ол <sup>5</sup>	Me	Me	Cl			115
119	1-(1-{5-хлор-3-[1-(циклопропілкарбоніл)азетидин-3-іл]-2-метокси-4-метилфеніл}етил)-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін <sup>3</sup>	Me	Me	Cl		ТФК	117
120	1-[1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-{1-[(5-метилізоксазол-4-іл)карбоніл]азетидин-3-іл}феніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін <sup>3</sup>	Me	Me	Cl		ТФК	117
122	1-[(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-іл)карбоніл]циклопропанол <sup>3</sup>	Me	Me	Cl		ТФК	121
123	1-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-іл)-2-метил-1-оксопропан-2-ол <sup>3</sup>	Me	Me	Cl		ТФК	121
124	1-(1-{5-хлор-2-метокси-4-метил-3-[1-(1Н-піразол-4-іл)карбоніл]азетидин-3-іл}феніл)етил)-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін <sup>3</sup>	Me	Me	Cl		ТФК	121

Таблица 1 (продовження)

№ Прикладу	Назва	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>3</sup>	Сіль	Спосіб 1
142	(2R)-1-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл}азетидин-1-іл)пропан-2-ол <sup>4</sup>	Et	F	Cl			140
143	(2S)-1-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл}азетидин-1-іл)пропан-2-ол <sup>4</sup>	Et	F	Cl			140
144	2-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл}азетидин-1-іл)етанол <sup>2</sup>	Et	F	Cl			139
145	1-{1-[5-хлор-2-етокси-4-фтор-3-(1-метилазетидин-3-іл)феніл]етил}-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін <sup>2</sup>	Et	F	Cl			139
146	1-{1-[5-хлор-2-етокси-3-(1-етилазетидин-3-іл)-4-фторфеніл]етил}-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін <sup>2</sup>	Et	F	Cl			139
147	1-(1-{5-хлор-3-[1-(2,2-дифторетил)азетидин-3-іл]-2-етокси-4-фторфеніл}етил)-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін <sup>2</sup>	Et	F	Cl			141
148	2-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл}азетидин-1-іл)ацетамід <sup>2</sup>	Et	F	Cl			141
157	(2S)-2-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-іл)пропан-1-ол <sup>5</sup>	Me	Me	Cl			156

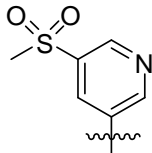
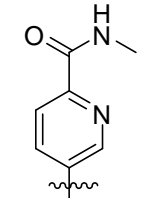
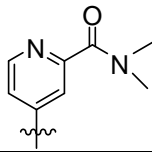
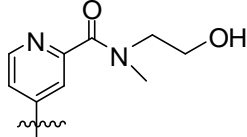
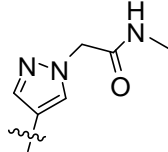
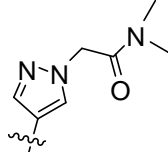
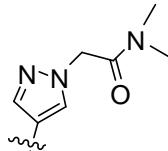
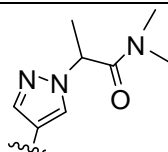
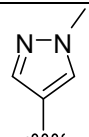
Таблиця 1 (продовження)

№ Прикладу	Назва	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>3</sup>	Сіль	Спосіб 1
160	(2S)-2-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-іл)-N,N-диметилпропанамід <sup>5</sup>	Me	Me	Cl			159
162	3-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}азетидин-1-іл)-2-метилпропаннітрил <sup>4</sup>	Me	Me	Cl			161
168	1-(1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(піримідин-5-іл)феніл)етил)-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін <sup>3</sup>	Me	Me	Cl		2ТФК	167
169	1-(1-(3-(2-амінопіримідин-5-іл)-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил)-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін <sup>3</sup>	Me	Me	Cl			167
170	5-(3-(1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)нікотинонітрил <sup>3</sup>	Me	Me	Cl		2ТФК	167
171	1-(1-(3-(6-амінопіридин-3-іл)-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етил)-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін <sup>3</sup>	Me	Me	Cl			167
172	1-(1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(5-(метилсульфоніл)піридин-3-іл)феніл)етил)-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін <sup>3</sup>	Me	Me	Cl			167
173	5-(3-(1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-N-метилпіколінамід <sup>3</sup>	Me	Me	Cl			167
175	5-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}-N-(2-гідроксіетил)-N-метилнікотинамід <sup>3</sup>	Me	Me	Cl		2ТФК	174

Таблиця 1 (продовження)

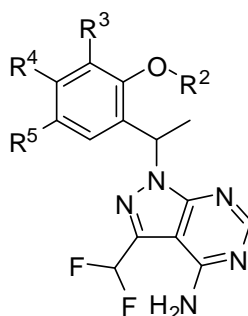
№ Прикладу	Назва	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>3</sup>	Сіль	Спосіб 1
176	1-[(5-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}піридин-3-іл)карбоніл]піперидин-4-ол <sup>3</sup>	Me	Me	Cl		2ТФК	174
177	1-[(5-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}піридин-3-іл)карбоніл]азетидин-3-карбонітрил <sup>3</sup>	Me	Me	Cl		2ТФК	174
178	5-(3-(1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-N-(2-аміноетил)-N-метилнікотинамід <sup>3</sup>	Me	Me	Cl		3ТФК	174
180	3-(3-(1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-N,N-диметилпропанамід <sup>3</sup>	Me	Me	Cl		ТФК	179
185	1-(1-(5-хлор-3-(6-(диметиламіно)піридин-3-іл)-2-метокси-4-метилфеніл)етил)-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін <sup>3</sup>	Me	Me	Cl		2ТФК	184
186	1-(1-(5-хлор-3-(2-(диметиламіно)піридин-4-іл)-2-метокси-4-метилфеніл)етил)-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін <sup>3</sup>	Me	Me	Cl			184
187	1-(4-(3-(1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)піридин-2-іл)азетидин-3-ол <sup>3</sup>	Me	Me	Cl			184
193	1-{1-[5-хлор-3-(циклопропілметил)-2-метокси-4-метилфеніл]етил}-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін <sup>3</sup>	Me	Me	Cl			192
196	5-(3-(1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл)-N,N-диметилнікотинамід <sup>3</sup>	Et	Me	Cl			195
197	1-(1-(5-хлор-2-етокси-4-метил-3-(1-метил-1H-піразол-4-іл)феніл)етил)-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін <sup>3</sup>	Et	Me	Cl			195

Таблиця 1 (продовження)

№ Прикладу	Назва	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>3</sup>	Сіль	Спосіб 1
198	1-(1-(5-хлор-2-етокси-4-метил-3-(5-(метилсульфоніл)піридин-3-іл)феніл)етил)-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін <sup>3</sup>	Et	Me	Cl			195
199	5-(3-(1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл)-N-метилпіколінамід <sup>3</sup>	Et	Me	Cl			195
201	4-(3-(1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл)-N,N-диметилпіколінамід <sup>3</sup>	Et	Me	Cl			200
202	4-(3-(1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл)-N-(2-гідрокіетил)-N-метилпіколінамід <sup>3</sup>	Et	Me	Cl			200
204	2-(4-(3-(1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл)-1H-піразол-1-іл)-N-метилацетамід <sup>3</sup>	Et	Me	Cl			203
205	2-(4-(3-(1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл)-1H-піразол-1-іл)-N,N-диметилацетамід <sup>3</sup>	Et	Me	Cl			203
206	2-(4-(3-(1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл)-1H-піразол-1-іл)-N,N-диметилацетамід <sup>3</sup>	Me	Me	Cl			203
207	2-(4-(3-(1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл)-1H-піразол-1-іл)-N,N-диметилпропанамід <sup>4</sup>	Me	Me	Cl			203
210	5-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-4-етокси-2-метил-3-(1-метил-1H-піразол-4-іл)бензонітрил <sup>3</sup>	Et	Me	CN			209

<sup>1</sup> Синтезували по експериментальному способу вказаної сполуки;<sup>2</sup> Сполуку виділили у вигляді рацемічної суміші;<sup>3</sup> Сполуку виділили у вигляді одного енантіомера;<sup>4</sup> Сполуку виділили у вигляді суміші діастереомерів;<sup>5</sup> Сполуку виділили у вигляді одного діастереомера.

Таблиця 2



№ Прикладу	Назва	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>3</sup>	Сіль	Спосіб <sup>1</sup>
75	1-{1-[5-хлор-4-фтор-2-метокси-3-(1-метилазетидин-3-іл)феніл]етил}-3-(дифторметил)-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-4-амін <sup>2</sup>	Me	F	Cl			73
78	5-{1-[4-аміно-3-(дифторметил)-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-1-іл]етил}-2-фтор-3-[1-(2-гідроксіетил)азетидин-3-іл]-4-метоксибензонітрил <sup>2</sup>	Me	F	CN			77
132	5-{1-[4-аміно-3-(дифторметил)-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-1-іл]етил}-3-{1-[(2R)-2-гідроксипропіл]азетидин-3-іл}-4-метокси-2-метилбензонітрил <sup>4</sup>	Me	Me	CN			131
135	(2R)-2-[3-(3-{1-[4-Аміно-3-(дифторметил)-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-1-іл]етил}-5-ціано-2-метокси-6-метилфеніл)азетидин-1-іл]-N-метилпропанамід <sup>4</sup>	Me	Me	CN			134
151	1-{1-[5-хлор-2-етокси-4-фтор-3-(1-метилазетидин-3-іл)феніл]етил}-3-(дифторметил)-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-4-амін <sup>2</sup>	Et	F	Cl			150
153	1-[3-(3-{1-[4-аміно-3-(дифторметил)-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-1-іл]етил}-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл)азетидин-1-іл]-2-метилпропан-2-ол <sup>2</sup>	Et	F	Cl			140
154	(2S)-1-[3-(3-{1-[4-аміно-3-(дифторметил)-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-1-іл]етил}-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл)азетидин-1-іл]пропан-2-ол <sup>4</sup>	Et	F	Cl			140



Таблиця 2 (продовження)

№ Прикладу	Назва	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>3</sup>	Сіль	Спосіб <sup>1</sup>
155	(2R)-1-[3-(3-{1-[4-аміно-3-(дифторметил)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл]етил}-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл)азетидин-1-іл]пропан-2-ол <sup>4</sup>	Et	F	Cl			140

<sup>1</sup>Синтезували по експериментальному способу вказаної сполуки;

<sup>2</sup>Сполуку виділили у вигляді рацемічної суміші;

<sup>4</sup>Сполуку виділили у вигляді суміші діастереомерів.

Аналітичні дані

- Дані <sup>1</sup>H ЯМР (спектрометр Varian Inova 500, спектрометр Mercury 400 або спектрометр Varian (або Mercury) 300) і мас-спектральні дані РХМС (МС) для сполук Прикладів 69, 70, 75, 78, 97, 98, 100, 102-138, 142-148, 151, 153-155, 157, 160, 162, 168-173, 175-178, 180, 185-187, 193, 196-199, 201, 202, 204-207 і 210 представлені нижче в Таблиці 3.

Таблиця 3

№ Прикладу	МС [M+H] <sup>+</sup>	Розчинник	МГц	Спектри <sup>1</sup> H ЯМР
69	449,1	-	-	-
70	463,2	-	-	-
75	441,1	-	-	-
78	462,2	-	-	-
97	459,1	-	-	-
98	473,2	-	-	-
100	473,1	-	-	-
102	445,2	-	-	-
103	445,3	CDCl <sub>3</sub>	300	δ 8.29 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.37 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.18 – 3.66 (m, 4H), 3.58 (s, 3H), 3.27 – 3.02 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.53 – 2.21 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.93 – 1.60 (m, 4H), 1.12 (d, J = 6.2 Гц, 3H).
104	431,3	-	-	-
105	426,0	CDCl <sub>3</sub>	400	δ 8.28 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.36 (q, J = 7.1 Гц, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.05 – 3.78 (m, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.53 – 3.38 (m, 3H), 3.25 (dd, J = 8.6, 6.0 Гц, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.83 (d, J = 7.1 Гц, 3H).
106	440,2	CDCl <sub>3</sub>	400	δ 8.29 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.37 (q, J = 6.9 Гц, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.08 – 3.76 (m, 3H), 3.67 – 3.47 (m, 4H), 3.40 (q, J = 6.6 Гц, 1H), 3.20 (dd, J = 8.0, 4.2 Гц, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.13 (d, J = 4.1 Гц, 3H), 1.83 (dd, J = 7.1, 1.1 Гц, 3H), 1.35 (dd, J = 7.1, 2.1 Гц, 3H).
107	457,1	CDCl <sub>3</sub>	300	δ 8.29 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.37 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.13 – 3.70 (m, 6H), 3.70 – 3.43 (m, 6H), 3.20 – 2.99 (m, 1H), 2.99 – 2.77 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.12 (d, J = 1.9 Гц, 3H), 1.83 (d, J = 7.1 Гц, 3H).
108	469,1	CDCl <sub>3</sub>	300	δ 8.28 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.37 (q, J = 7.1 Гц, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.15 (q, J = 8.2, 6.9 Гц, 2H), 4.05 – 3.88 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.40 – 3.27 (m, 1H), 3.15 (dd, J = 9.3, 6.5 Гц, 1H), 2.95 (q, J = 9.5 Гц, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.84 (dd, J = 7.0, 3.4 Гц, 3H).

Таблиця 3 (продовження)

№ Прикладу	МС [M+H] <sup>+</sup>	Розчинник	МГц	Спектри <sup>1</sup> H ЯМР
109	440,2	CDCl <sub>3</sub>	400	δ 8.28 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.37 (q, J = 7.1 Гц, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.17 – 3.99 (m, 2H), 3.98 – 3.79 (m, 2H), 3.58 (d, J = 5.9 Гц, 3H), 3.39 – 3.24 (m, 1H), 3.24 – 3.11 (m, 1H), 2.74 (dd, J = 12.7, 7.9 Гц, 1H), 2.65 (s, 5H), 2.10 (s, 3H), 1.83 (d, J = 7.1 Гц, 3H).
110	472,2	-	-	-
111	444,1	-	-	-
112	454,1	-	-	-
113	499,1	CDCl <sub>3</sub>	300	δ 8.29 (s, 1H), 7.42 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 6.37 (q, J = 7.1 Гц, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.07 (m, 3H), 3.98 – 3.77 (m, 2H), 3.58 (d, J = 3.6 Гц, 3H), 3.45 – 3.26 (m, 1H), 3.25 – 3.08 (m, 1H), 2.85 – 2.53 (m, 5H), 2.11 (s, 3H), 1.83 (d, J = 7.1 Гц, 3H).
114	447,2	CDCl <sub>3</sub>	300	δ 8.28 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.37 (q, J = 7.1 Гц, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.35 (dd, J = 5.2, 2.3 Гц, 1H), 4.19 (dd, J = 4.9, 2.8 Гц, 1H), 4.12 – 3.95 (m, 2H), 3.88 (dt, J = 15.5, 7.9 Гц, 1H), 3.58 (d, J = 6.5 Гц, 2H), 3.28 – 3.10 (m, 1H), 3.10 – 2.93 (m, 1H), 2.75 – 2.54 (m, 3H), 2.20 – 2.01 (m, 3H), 1.94 – 1.69 (m, 5H), 0.97 (d, J = 5.7 Гц, 3H).
115	499,1	CDCl <sub>3</sub>	400	δ 8.28 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.37 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.19 – 4.00 (m, 2H), 3.90 (dd, J = 9.7, 5.4 Гц, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.44 – 3.34 (m, 1H), 3.13 (dd, J = 9.3, 6.7 Гц, 1H), 2.74 (dd, J = 12.8, 7.7 Гц, 1H), 2.65 (s, 4H), 2.10 (s, 3H), 1.83 (d, J = 7.1 Гц, 3H).
116	454,1	ДМСО-d <sub>6</sub>	400	δ 8.04 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.13 (dt, J = 19.6, 6.8 Гц, 1H), 3.97 – 3.71 (m, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.28 (s, 1H), 2.91 (dt, J = 29.4, 7.6 Гц, 1H), 2.43 (m, 6H), 2.36 (dd, J = 12.3, 8.0 Гц, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.63 (d, J = 7.1 Гц, 3H).
117	495,2	ДМСО-d <sub>6</sub>	400	δ 8.13 (d, J = 18.4 Гц, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.22 (q, J = 7.1 Гц, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.61 (d, J = 4.9 Гц, 2H), 3.33 (s, 6H), 2.55 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.71 (d, J = 7.0 Гц, 3H).
118	459,2	-	-	-
119	455,1	-	-	-
120	496,1	-	-	-
121	459,2	-	-	-
122	471,0	-	-	-
123	473,0	-	-	-
124	481,0	-	-	-
125	492,1	-	-	-
126	478,1	-	-	-
127	465,2	CDCl <sub>3</sub>	300	δ 8.40 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.48 (q, J = 7.2 Гц, 1H), 5.81 (s, 2H), 4.16 – 3.95 (m, 2H), 3.94 – 3.75 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.18 – 3.02 (m, 1H), 3.00 – 2.83 (m, 1H), 2.31 – 2.18 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.84 (d, J = 7.1 Гц, 4H), 0.97 (dd, J = 6.2, 3.1 Гц, 6H).
128	456,2	-	-	-
129	496,1	-	-	-
130	458,2	CDCl <sub>3</sub>	300	δ 8.39 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.49 (q, J = 7.1 Гц, 1H), 5.85 (s, 2H), 4.16 – 3.97 (m, 2H), 3.87 (m, 1H), 3.56 (t, J = 5.2 Гц, 2H), 3.14 (dd, J = 9.5, 6.9 Гц, 1H), 2.97 (dd, J = 9.3, 6.4 Гц, 1H), 2.61 – 2.49 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.84 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 1.69 (br s, 1H), 1.48 – 1.34 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.3 Гц, 2H).

Таблиця 3 (продовження)

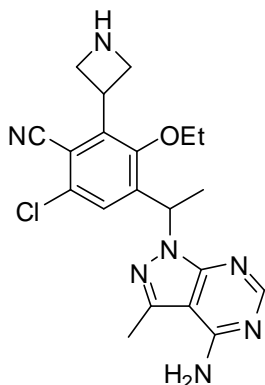
№ Прикладу	МС [M+H] <sup>+</sup>	Розчинник	МГц	Спектри <sup>1</sup> H ЯМР
131	472,2	-	-	δ 8.39 (s, 1H), 7.63 (d, J = 3.4 Гц, 1H), 6.49 (d, J = 7.1 Гц, 1H), 5.79 (s, 2H), 4.15 – 3.96 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.63 (d, J = 2.0 Гц, 3H), 3.29 – 2.89 (m, 2H), 2.49 – 2.34 (m, 1H), 2.31 (s, 4H), 1.85 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 1.25 (s, 2H), 1.12 (d, J = 6.2 Гц, 3H).
132	472,2	-	-	-
133	486,2	CDCl <sub>3</sub>	300	δ 8.39 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.49 (q, J = 6.9 Гц, 1H), 5.84 (s, 2H), 4.10 (q, J = 7.4 Гц, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.37 – 3.21 (m, 1H), 3.20 – 3.04 (m, 1H), 2.37 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.85 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 1.70 (br s, 1H), 1.15 (s, 6H).
134	499,1	-	-	-
135	499,1	CDCl <sub>3</sub>	400	δ 8.38 (d, J = 1.0 Гц, 1H), 7.63 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 6.79 (d, J = 3.1 Гц, 1H), 6.54 – 6.38 (m, 1H), 5.83 (s, 2H), 4.04 – 3.86 (m, 2H), 3.86 – 3.70 (m, 1H), 3.64 (d, J = 11.0 Гц, 3H), 3.27 – 2.87 (m, 2H), 2.84 (dd, J = 4.9, 3.8 Гц, 3H), 2.81 – 2.70 (m, 1H), 2.31 (d, J = 8.1 Гц, 3H), 1.84 (dd, J = 7.1, 3.8 Гц, 4H), 1.17 (dd, J = 6.8, 5.8 Гц, 3H).
136	478,1	-	-	-
137	472,2	-	-	-
138	456,2	CDCl <sub>3</sub>	400	δ 8.39 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.49 (d, J = 6.2 Гц, 1H), 5.83 (s, 2H), 4.63 – 4.38 (m, 2H), 4.37 – 4.03 (m, 2H), 3.74 (d, J = 21.2 Гц, 3H), 2.43 (d, J = 4.6 Гц, 3H), 1.91 (d, J = 3.6 Гц, 4H), 1.85 (d, J = 7.0 Гц, 4H).
142	463,1	-	-	-
143	463,2	-	-	-
144	449,1	-	-	-
145	419,1	ДМСО-d <sub>6</sub>	300	δ 8.10 (s, 1 H), 7.44 (d 1 H), 7.28 (bs, 2 H), 6.20 (m, 1 H), 3.77 (m, 5 H), 2.95 (m, 2 H), 2.53 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 1.67(d, 3 H), 1.30 (t, 3 H) ppm.
146	433,1	ДМСО-d <sub>6</sub>	300	δ 8.10 (s, 1 H), 7.44 (d 1 H), 7.31 (bs, 2 H), 6.21 (m, 1 H), 3.80-3.63 (m, 5 H), 2.85 (m, 2 H), 2.49 (s, 3 H), 2.33 (m, 2 H), 1.67(d, 3 H), 1.31 (t, 3 H), 0.85 (t, 3 H) ppm.
147	469,1	-	-	-
148	462,2	-	-	-
151	455,1	-	-	-
153	513,2	-	-	-
154	499,1	ДМСО-d <sub>6</sub>	300	δ 8.24 (s, 1H), 7.37 (m 2H), 6.28 (m, 1H), 4.27 (br s, 1H), 3.72 (m, 4H), 3.50 (m, 2H), 2.99-2.87 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 1.68 (d, 3H), 1.20 (t, 3H), 0.93 (d, 3H) ppm.
155	499,2	-	-	-
157	445,1	-	-	-
160	486,2	ДМСО-d <sub>6</sub>	300	δ 8.09 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.18 (m, 1H), 3.78 (m, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.0-2.9 (m, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.67 (d, 3H), 0.98 (d, 3H) ppm.
162	454,1	-	-	-
168	410,2	-	-	-
169	425,1	-	-	-
170	434,2	-	-	-
171	424,2	-	-	-
172	487,3	-	-	-
173	466,2	-	-	-
175	510,2	-	-	-
176	536,3	-	-	-

Таблиця 3 (продовження)

№ Прикладу	МС [M+H] <sup>+</sup>	Розчинник	МГц	Спектри <sup>1</sup> H ЯМР
177	517,2	-	-	-
178	509,2	-	-	-
180	431,0	-	-	-
185	452,1	-	-	-
186	452,2	-	-	-
187	480,2	-	-	-
193	386,2	-	-	-
196	494,2	-	-	-
197	426,2	-	-	-
198	501,2	-	-	-
199	480,1	-	-	-
201	494,2	-	-	-
202	524,2	-	-	-
204	483,2	-	-	-
205	497,2	-	-	-
206	483,1	-	-	-
207	497,2	-	-	-
210	417,3	-	-	-

Приклад 212: 4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-2-азетидин-3-іл-6-хлор-3-етоксибензонітрил

5



Стадія 1: 1-(5-Хлор-2-етокси-4-фтор-3-йодфеніл)етанон

10 Задану сполуку отримували по способу Прикладу 13, стадія 3, з одержанням рацемічної проміжної сполуки, з застосуванням йодетану замість йодметану як вихідного матеріалу, з виходом 90 %. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.68 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 3.94 (q, J = 7.0 Гц, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.48 (t, J = 7.0 Гц, 3H). РХМС для C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>ClFIO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 342,9, 344,9; знайдено: 342,9, 344,8.

15 Стадія 2: 4-Ацетил-6-хлор-3-етокси-2-йодбензонітрил

Розчин 1-(5-хлор-2-етокси-4-фтор-3-йодфеніл)етанону (7,3 г, 21 ммоль) в N,N-диметилформаміді (80 мл) обробили ціанідом калію (2,1 г, 32 ммоль) і перемішували при 40 °С протягом 5 годин. Реакційну суміш розбавили етилацетатом і вилили в насичений розчин бікарбонату натрію/воду (1:1). Органічний шар відділили, промили насиченим розчином бікарбонату натрію, висушили сульфатом магнію, відфільтрували і концентрували з одержанням неочищеної коричневої маслянистої речовини. Неочищений матеріал очистили колонковою флеш-хроматографією, з використанням етилацетату в гексанах (0-30 %), з одержанням заданого продукту (6,1 г, 81 %) у вигляді жовтої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.57 (s, 1H), 3.93 (q, J = 7.0 Гц, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.47 (t, J = 7.0 Гц, 3H). РХМС для C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>ClINO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 349,9; знайдено: 349,9.

25 Стадія 3: трет-бутил-3-(3-ацетил-5-хлор-6-ціано-2-етоксифеніл)азетидин-1-карбоксилат

Цинк (4,60 г, 70,3 ммоль) і висушений в печі Целіт (870 мг) додали в колбу, і нагрівали колбу

термофеном під високим вакуумом протягом 5 хвилин, а потім заповнили азотом. Додали N,N-диметилацетамід (57 мл), потім 1,2-диброметан (430 мкл, 5,0 ммоль) і нагрівали суміш при 70 °C протягом 10 хвилин, а потім охолодили до кімнатної температури. Реакційну суміш по краплях обробили триметилхлорсиланом (630 мкл, 5,0 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш по краплях обробили розчином трет-бутил-3-йодазетидин-1-карбоксилату (18 г, 62 ммоль) в N,N-диметилацетаміді (28 мл) (внутрішню температуру підтримували нижче 40 °C за допомогою водяної бані) і нагрівали при 40 °C протягом 2 годин. Цинк-йодний реагент (перенесений через канюлю) відфільтрували через пластиковий фільтр (який відповідним чином закрили для запобігання атмосферного впливу) напряму в чисту суху колбу, яку продули азотом. Реакційну суміш обробили трис(добензиліденацетон)дипаладієм (0) (720 мг, 0,79 ммоль) і три-(2-фурил)фосфіном (370 мг, 1,6 ммоль) і дегазували азотом протягом декількох хвилин. Реакційну суміш швидко обробили розчином 4-ацетил-6-хлор-3-етокси-2-йодбензонітрилу (14 г, 41 ммоль) в N,N-диметилацетаміді (130 мл) (дегазованим за допомогою азоту) і нагрівали при 70 °C протягом 2 годин. Реакційну суміш вилили в насичений розчин хлориду амонію і екстрагували етилацетатом (3 x 300 мл). Об'єднані органічні екстракти промили водою (4 x 500 мл) і насиченим сольовим розчином (1 x 500 мл), висушили сульфатом магнію, відфільтрували і концентрували до неочищеної темної маслянистої речовини. Неочищений матеріал очистили колонковою флеш-хроматографією, з використанням етилацетату в гексанах (5-45 %) з одержанням заданого продукту (14 г, 88 %). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.46 (s, 1H), 4.42 – 4.20 (m, 5H), 3.80 (q, J = 7.0 Гц, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.37 (t, J = 7.0 Гц, 3H). PXMC для C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> ([M-(t-Bu)+H]<sup>+</sup>): m/z = 323,1; знайдено: 323,0.

Стадія 4: трет-бутил-3-[3-хлор-2-ціано-6-етокси-5-(1-гідроксіетил)феніл]азетидин-1-карбоксилат

Розчин (3aS)-1-метил-3,3-дифенілтетрагідро-3H-піроло[1,2-c][1,3,2]оксазаборола (9,7 г, 35 ммоль) в тетрагідрофурані (100 мл) обробили 1,0 М комплексом борана-ТГФ в тетрагідрофурані (42 мл, 42 ммоль) і перемішували при 20 °C протягом 15 хвилин. Реакційну суміш охолодили до -30 °C і повільно обробили розчином трет-бутил-3-(3-ацетил-5-хлор-6-ціано-2-етоксифеніл)азетидин-1-карбоксилату (13 г, 35 ммоль) в тетрагідрофурані (110 мл). Колбу, що містить вихідний матеріал кетону, промили додатковою кількістю тетрагідрофурану (20 мл) і додали до реакційної суміші. Реакційну суміш нагріли до 0 °C за період 30 хвилин і перемішували при 0 °C протягом 15 хвилин. Реакційну суміш погасили водою при 0 °C, вилили в насичений розчин бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом. Водний шар відділили і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промили водою і насиченим сольовим розчином, висушили сульфатом магнію, відфільтрували і концентрували до неочищеної темної маслянистої речовини. Неочищений матеріал очистили колонковою флеш-хроматографією, з використанням етилацетату в гексанах (0-70 %), з одержанням заданого продукту (10,4 г, 78 %) як жовтої пінистої речовини, у вигляді 98:2 суміші енантіомерів (час утримання = 7,73 хв. і 9,41 хв.; колонка ChiralPak AD-H, 4,6 x 150 мм, розмір часток 5 мікрон, елююючи 5 % етанолу в гексанах при 1 мл/хв.). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.56 (s, 1H), 5.15 – 5.07 (m, 1H), 4.41 – 4.17 (m, 5H), 3.74 (q, J = 7.0 Гц, 2H), 2.12 (d, J = 3.7 Гц, 1H), 1.49 – 1.37 (m, 15H). PXMC для C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> ([M-(t-Bu)+H]<sup>+</sup>): m/z = 325,1; знайдено: 325,1.

Стадія 5: трет-бутил-3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-ціано-2-етоксифеніл}азетидин-1-карбоксилат

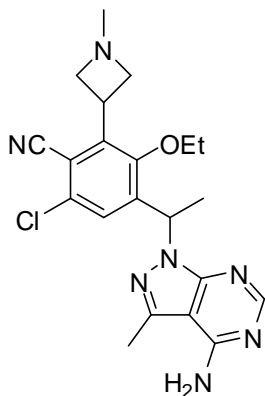
Розчин трет-бутил-3-[3-хлор-2-ціано-6-етокси-5-(1-гідроксіетил)феніл]азетидин-1-карбоксилату (98:2 суміш енантіомерів зі стадії 4) (10 г, 27 ммоль) в метиленхлориді (260 мл) при 0 °C обробили триетиламіном (11 мл, 82 ммоль), потім метансульфоновим ангідридом (7,1 г, 41 ммоль) і перемішували при 0 °C протягом 15 хвилин. Реакційну суміш розбавили дихлорметаном і промили водою і насиченим сольовим розчином, висушили сульфатом магнію, відфільтрували і концентрували з одержанням неочищеного мезилата, який використовували без додаткового очищення. Розчин неочищеної мезилатної проміжної сполуки в N,N-диметилформаміді (140 мл) обробили карбонатом цезію (13 г, 41 ммоль) і 3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміном (4,7 г, 31 ммоль) і нагрівали при 60 °C протягом 1 години. Реакційну суміш розбавили водою і екстрагували етилацетатом (3 x 250 мл). Об'єднані органічні шари промили водою і насиченим сольовим розчином, висушили сульфатом магнію, відфільтрували і концентрували до неочищеної маслянистої речовини. Неочищений матеріал очистили колонковою флеш-хроматографією (від 100 % дихлорметану до 70 % ацетонітрилу, що містить 3 % метанолу/30 % дихлорметану) з одержанням заданого продукту (8,7 г, 62 % за 2 стадії) як жовтої пінистої речовини, у вигляді 95:5 суміші енантіомерів (RT = 4,29 хв. і 6,00 хв.; колонка Phenomenex Lux Cellulose C-1, 4,6 x 150 мм, розмір часток 5 мікрон, елююючи 15 %

етанолу в гексанах при 1 мл/хв.). Цей матеріал розділили хіральною ВЕРХ (колонка Phenomenex Lux Cellulose C-1, 21,2 x 250 мм, розмір часток 5 мікрон, елююючи 15 % етанолу в гексанах при 10 мл/хв.) з одержанням 7,0 г піка 1 заданого матеріалу (час утримання 8,20 хв.).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.24 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.32 (q, J = 7.1 Гц, 1H), 5.48 (br s, 2H), 4.40 – 4.18 (m, 5H), 4.05 – 3.93 (m, 1H), 3.81 – 3.65 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.81 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 1.48 (t, J = 7.0 Гц, 3H), 1.43 (s, 9H). РХМС для  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{ClN}_7\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ):  $m/z$  = 512,2; знайдено: 512,3.

Стадія 6: 4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-2-азетидин-3-іл-6-хлор-3-етоксибензонітрил

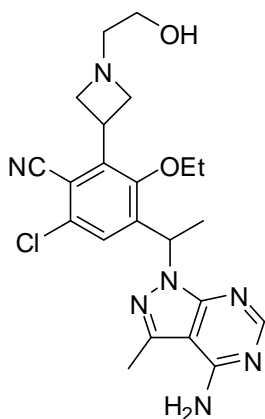
Розчин трет-бутил-3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-ціано-2-етоксифеніл}азетидин-1-карбоксилату (енантіомер піка 1 зі стадії 5) (2,2 г, 4,2 ммоль) в метиленхлориді (11 мл) по краплях обробили трифтороцтовою кислотою (11 мл) при кімнатній температурі за 30 хвилин. Реакційну суміш концентрували до маслянистої речовини, яку повторно концентрували із етанолу (2х) з одержанням залишку. Цей матеріал розчинили в мінімальній кількості метанолу, по краплях додали до льодяного насиченого розчину бікарбонату натрію (100 мл) і декілька раз екстрагували сумішю 2:1 дихлорметану/ізопропанолу з одержанням заданого продукту (1,8 г, количественно), який використовували без додаткового очищення. Невелику кількість заданого продукту очистили препаративною ВЕРХ (колонка XBridge C18, елююючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 60 мл/хв.) з одержанням заданого продукту. Продукт виділили у вигляді одного енантіомера.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.11 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.23 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 4.37 – 4.26 (m, 1H), 3.91 – 3.61 (m, 6H), 2.54 (s, 3H), 1.71 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 1.32 (t, J = 7.0 Гц, 3H). РХМС для  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClN}_7\text{O}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ):  $m/z$  = 412,2; знайдено: 412,1.

Приклад 213: 4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-(1-метилазетидин-3-іл)бензонітрил



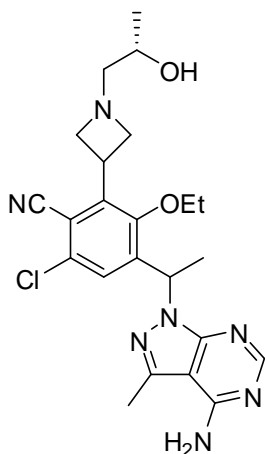
Розчин 4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-2-азетидин-3-іл-6-хлор-3-етоксибензонітрилу (хіральна проміжна сполука в Прикладі 212, стадія 6) (0,30 г, 0,73 ммоль) в метанолі (7,3 мл) обробили формальдегідом (37 % у воді) (0,54 мл, 7,3 ммоль) і перемішували його при кімнатній температурі протягом 5 хвилин. Реакційну суміш обробили ціаноборгідридом натрію (0,092 г, 1,5 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш розбавили метанолом і очистили препаративною РХМС (колонка XBridge C18, елююючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 60 мл/хв.) з одержанням заданого продукту (0,16 г, 50 %). Продукт виділили у вигляді одного енантіомера.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.27 – 6.18 (m, 1H), 4.10 – 3.98 (m, 1H), 3.96 – 3.86 (m, 2H), 3.83 – 3.74 (m, 1H), 3.72 – 3.64 (m, 1H), 3.10 – 2.98 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.71 (d, J = 6.9 Гц, 3H), 1.32 (t, J = 6.7 Гц, 3H). РХМС для  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClN}_7\text{O}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ):  $m/z$  = 426,2; знайдено: 426,2.

Приклад 219: 4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-[1-(2-гідроксietил)азетидин-3-іл]бензонітрил



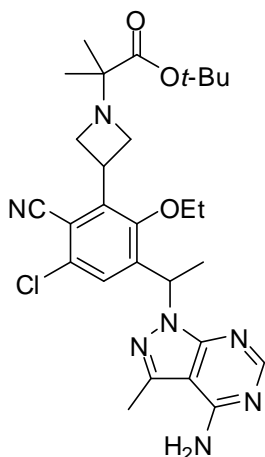
Розчин 4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-2-азетидин-3-іл-6-хлор-3-етоксибензонітрилу (300 мг, 0,74 ммоль, хіральна проміжна сполука із Прикладу 212) в тетрагідрофурані (14 мл) по краплях обробили триетиламіном (260 мкл, 1,8 ммоль), потім 2-брометанолом (63 мкл, 0,89 ммоль) і перемішували при 60 °С протягом 6 годин. Реакційну суміш обробили додатковою кількістю 2-брометанолу (26 мкл, 0,37 ммоль) і перемішували при 60 °С ще 6 годин. Реакційну суміш вилили в насичений розчин бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом. Органічний шар концентрували і очистили препаративною РХМС (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 60 мл/хв.) з одержанням заданого продукту (0,15 г, 44 %). Продукт виділили у вигляді одного енантіомера. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8.19 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.36 – 6.25 (m, 1H), 4.48 (br s, 1H), 4.19 – 4.07 (m, 1H), 4.04 – 3.94 (m, 2H), 3.91 – 3.82 (m, 1H), 3.81 – 3.72 (m, 1H), 3.20 – 3.08 (m, 2H), 2.62 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.79 (d, J = 6.8 Гц, 3H), 1.40 (t, J = 6.6 Гц, 3H). РХМС для C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 456,2; знайдено: 456,1.

Приклад 220: 4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-{1-[(2S)-2-гідроксипропіл]азетидин-3-іл}бензонітрил



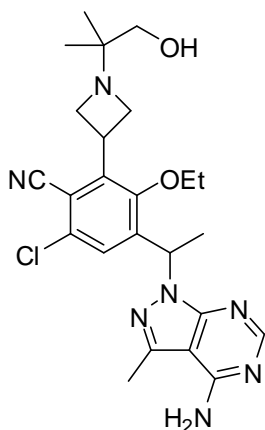
Розчин 4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-2-азетидин-3-іл-6-хлор-3-етоксибензонітрилу (50 мг, 0,12 ммоль, хіральна проміжна сполука із Прикладу 212) в етанолі (1,7 мл) обробили (S)-(-)-метилоксираном (21 мкл, 0,30 ммоль) і нагрівали в мікрохвильовому реакторі при 125 °С протягом 15 хвилин. Реакційну суміш розбавили метанолом і очистили препаративною РХМС (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 60 мл/хв.) з одержанням заданого продукту (27 мг, 47 %). Продукт виділили у вигляді одного діастереомера. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.23 (q, J = 6.9 Гц, 1H), 4.35 (d, J = 4.5 Гц, 1H), 4.13 – 3.99 (m, 1H), 3.97 – 3.88 (m, 2H), 3.85 – 3.63 (m, 2H), 3.61 – 3.51 (m, 1H), 3.15 – 2.99 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.28 (d, J = 5.9 Гц, 2H), 1.71 (d, J = 7.0 Гц, 3H), 1.32 (t, J = 6.9 Гц, 3H), 1.00 (d, J = 6.2 Гц, 3H). РХМС для C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 470,2; знайдено: 470,2.

Приклад 236: трет-бутил-2-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-ціано-2-етоксифеніл}азетидин-1-іл)-2-метилпропаноат



Розчин 4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-2-азетидин-3-іл-6-хлор-3-етоксибензонітрилу (0,38 г, 0,92 ммоль, хіральна проміжна сполука із Прикладу 212) в N,N-диметилформаміді (4,6 мл) обробили карбонатом калію (0,51 г, 3,7 ммоль), потім трет-бутил-2-бром-2-метилпропаноатом (0,86 мл, 4,6 ммоль) і нагрівали при 60 °С протягом 3 годин. Реакційну суміш вилили в воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар відділили, висушили сульфатом магнію, відфільтрували і концентрували до неочищеної маслянистої речовини. Неочищений матеріал очистили колонковою флеш-хроматографією, з використанням метанолу в дихлорметані (0-10 %), з одержанням заданого продукту (0,43 г, 83 %). Продукт виділили у вигляді одного енантіомера. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8.10 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.22 (q, J = 6.8 Гц, 1H), 4.12 – 3.97 (m, 1H), 3.88 – 3.70 (m, 4H), 3.62 – 3.48 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.70 (d, J = 7.0 Гц, 3H), 1.33 (t, J = 6.9 Гц, 3H), 1.17 (s, 9H), 1.05 (s, 6H). РХМС для C<sub>28</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 554,3; знайдено: 554,3.

Приклад 237: 4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-[1-(2-гідрокси-1,1-диметилетил)азетидин-3-іл]бензонітрил



Стадія 1. 2-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-ціано-2-етоксифеніл}азетидин-1-іл)-2-метилпропанової кислоти біс(трифторацетат)

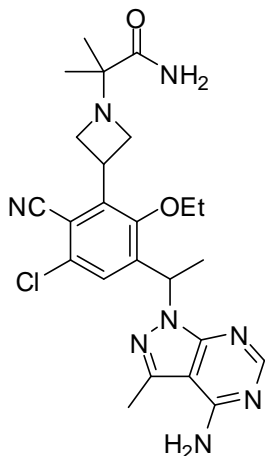
Трет-бутил-2-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-ціано-2-етоксифеніл}азетидин-1-іл)-2-метилпропаноат (0,36 г, 0,65 ммоль, хіральна проміжна сполука із Прикладу 236) розчинили в попередньо змішаному розчині трифтороцтової кислоти (3,2 мл) / води (0,065 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин і при 50 °С - протягом 30 хвилин. Реакційну суміш концентрували і повторно концентрували із ацетонітрилу (2x) з одержанням заданого продукту у вигляді смолянистої речовини. Цю смолянисту речовину обробили невеликою кількістю метил-трет-бутилового ефіра, який обертали до утворення твердої речовини. Метил-трет-бутиловий ефір декантували, а залишок концентрували з одержанням заданого продукту (0,51 г, 109 %), який використовували без додаткового очищення. РХМС для C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 498,2; знайдено: 498,3.

Стадія 2: 4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-[1-(2-гідрокси-1,1-диметилетил)азетидин-3-іл]бензонітрил



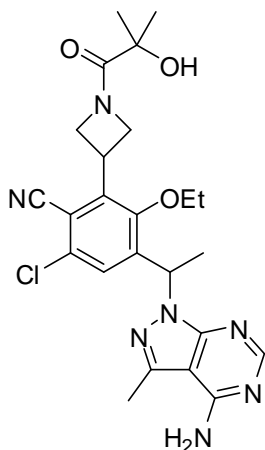
Розчин 2-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-ціано-2-етоксифеніл}азетидин-1-іл)-2-метилпропанової кислоти біс(трифторацетату) (0,10 г, 0,16 ммоль) в тетрагідрофурани (0,9 мл) охолодили до -25 °С, обробили 4-метилморфоліном (0,072 мл, 0,65 ммоль) і ізобутилхлорформіатом (0,085 мл, 0,65 ммоль), і перемішували при -15 °С протягом 15 хвилин. Реакційну суміш відфільтрували через одноразовий фільтрувальний картридж в окрему круглодонну колбу. Цей розчин потім охолодили до -20 °С і по краплях додали розчин тетрагідроборату натрію (0,031 г, 0,82 ммоль) в мінімальній кількості води. Реакційну суміш перемішували при -15 °С протягом 30 хвилин, вилили в воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар відділили, концентрували, розбавили метанолом і очистили препаративною РХМС (колонка Bridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту (3,5 мг, 4 %). Продукт виділили у вигляді одного енантіомера. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8.11 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.23 (q, J = 6.7 Гц, 1H), 4.44 – 4.35 (m, 1H), 4.04 – 3.88 (m, 1H), 3.86 – 3.73 (m, 1H), 3.72 – 3.57 (m, 3H), 3.12 (d, J = 4.7 Гц, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.71 (d, J = 6.9 Гц, 3H), 1.31 (t, J = 6.9 Гц, 3H), 0.80 (s, 6H). РХМС для C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 484,2; знайдено: 484,2.

Приклад 239. 2-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-ціано-2-етоксифеніл}азетидин-1-іл)-2-метилпропанамід



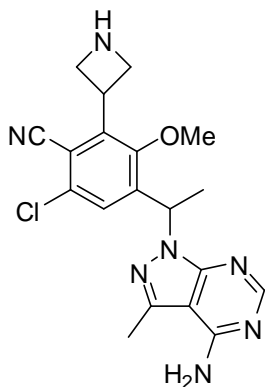
Розчин 2-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-ціано-2-етоксифеніл}азетидин-1-іл)-2-метилпропанової кислоти біс(трифторацетату) (0,05 г, 0,069 ммоль, хіральна проміжна сполука із Прикладу 237, стадія 1) і 2,0 М аміаку в етанолі (0,17 мл, 0,34 ммоль) в N,N-диметилформаміді (1 мл) обробили триетиламіном (0,048 мл, 0,35 ммоль) і бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонію гексафторфосфатом (0,046 г, 0,10 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш погасили декількома краплями води, розбавили метанолом і очистили препаративною РХМС (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 60 мл/хв.) з одержанням заданого продукту (25 мг, 73 %). Продукт виділили у вигляді одного енантіомера. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8.11 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.23 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 4.09 – 3.96 (m, 1H), 3.84 – 3.61 (m, 4H), 3.39 – 3.34 (m, 1H), 3.32 – 3.28 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.71 (d, J = 7.0 Гц, 3H), 1.31 (t, J = 6.9 Гц, 3H), 1.02 (s, 6H). РХМС для C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 497,2; знайдено: 497,3.

Приклад 247: 4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-[1-(2-гідрокси-2-метилпропанол)азетидин-3-іл]бензонітрил



Розчин 4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-2-азетидин-3-іл-6-хлор-3-етоксибензонітрилу (0,04 г, 0,097 ммоль, хіральна проміжна сполука із Прикладу 212) і 2-гідрокси-2-метил-пропанової кислоти (0,012 г, 0,12 ммоль) в N,N-диметилформаміді (0,54 мл) обробили триетиламіном (0,034 мл, 0,24 ммоль), потім O-(бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронія гексафторфосфатом (0,048 г, 0,13 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розбавили метанолом і ацетонітрилом і очистили препаративною РХМС (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом метанолу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 60 мл/хв.) з одержанням заданого продукту (7 мг, 14 %). Продукт виділили у вигляді одного енантіомера.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8.11 (s, 1H), 7.54 (d, J = 4.5 Гц, 1H), 6.25 (q, J = 7.2 Гц, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.88 – 4.77 (m, 1H), 4.73 – 4.60 (m, 1H), 4.50 – 4.35 (m, 1H), 4.29 – 4.09 (m, 2H), 3.85 – 3.73 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.73 (d, J = 7.0 Гц, 3H), 1.37 (t, J = 6.3 Гц, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.22 (s, 3H). РХМС для  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ClN}_7\text{O}_3$  (M+H) $^+$ : m/z = 498,2; знайдено: 498,2.

Приклад 261: 4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-2-азетидин-3-іл-6-хлор-3-метоксибензонітрил



Стадія 1: 4-ацетил-6-хлор-2-йод-3-метоксибензонітрил

Розчин 1-(5-хлор-4-фтор-3-йод-2-метоксифеніл)етанону (проміжна сполука із Прикладу 13, стадія 3) (18 г, 54 ммоль) в N,N-диметилформаміді (200 мл) обробили ціанідом калію (5,2 г, 81 ммоль) і перемішували при 40 °C протягом 6 годин. Реакційну суміш розбавили етилацетатом і вилили в суміш насиченого розчину бікарбонату натрію/води (1:1). Органічний шар відділили, промили насиченим розчином бікарбонату натрію, висушили сульфатом магнію, відфільтрували і концентрували з одержанням неочищеної коричневої маслянистої речовини. Неочищений матеріал очистили колонковою флеш-хроматографією, з використанням етилацетату в гексанах (0-30 %), з одержанням заданого продукту (11 г, 61 %) у вигляді жовтої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.60 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.62 (s, 3H). РХМС для  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClINO}_2$  (M+H) $^+$ : m/z = 335,9; знайдено: 335,9.

Стадія 2: трет-бутил-3-(3-ацетил-5-хлор-6-ціано-2-метоксифеніл)азетидин-1-карбоксилат

Цинк (5,0 г, 77 ммоль) і висушений в печі Целіт (520 мг) додали в колбу і нагрівали термофеном під високим вакуумом протягом 5 хвилин, а потім заповнили азотом. Додали N,N-диметилацетамід (53 мл), потім 1,2-диброметан (400 мкл, 4,6 ммоль) і нагрівали суміш при 70

°C протягом 15 хвилин, а потім охолодили до кімнатної температури. Реакційну суміш по краплях обробили триметилхлорсиланом (580 мкл, 4,6 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш по краплях обробили розчином трет-бутил-3-йодазетидин-1-карбоксилату (16 г, 58 ммоль) в N,N-диметилацетаміді (26 мл) (внутрішню температуру підтримували нижче 40 °C з допомогою водяної бані) і нагрівали при 40 °C протягом 2 годин. Цинк-йодний реагент (перенесений через канюлю) відфільтрували через пластиковий фільтр (який відповідним чином герметизували для запобігання атмосферного впливу) напругу в чисту суху колбу, яку продули азотом. Реакційну суміш обробили трис(добензиліденацетон)дипаладієм (0) (670 мг, 0,73 ммоль) і три-(2-фурил)фосфіном (340 мг, 1,5 ммоль) і дегазували азотом протягом декількох хвилин. Реакційну суміш швидко обробили розчином 4-ацетил-6-хлор-2-йод-3-метоксибензонітрилу (13 г, 39 ммоль) в N,N-диметилацетаміді (120 мл) (дегазованим азотом) і нагрівали при 70 °C протягом 2 годин. Реакційну суміш вилили в насичений розчин хлориду амонію і екстрагували етилацетатом (3 x 300 мл). Об'єднані органічні екстракти промили водою (4 x 500 мл) і насиченим сольовим розчином (1 x 500 мл), висушили сульфатом магнію, відфільтрували і концентрували до неочищеної темної маслянистої речовини. Неочищений матеріал очистили колонковою флеш-хроматографією, з використанням етилацетату в гексанах (5% - 40%), з одержанням заданого продукту (12 г, 85%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.79 (s, 1H), 4.39 – 4.29 (m, 1H), 4.28 – 4.11 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.38 (s, 9H).

Стадія 3: трет-бутил-3-[3-хлор-2-ціано-5-(1-гідроксіетил)-6-метоксифеніл]азетидин-1-карбоксилат

Розчин (3aS)-1-метил-3,3-дифенілтетрагідро-3H-піроло[1,2-c][1,3,2]оксазаборола (4,3 г, 16 ммоль) в тетрагідрофурані (46 мл) обробили 1,0 М комплексом борана-ТГФ в тетрагідрофурані (19 мл, 19 ммоль) і перемішували при 20 °C протягом 15 хвилин. Реакційну суміш охолодили до -30 °C і повільно обробили розчином трет-бутил-3-(3-ацетил-5-хлор-6-ціано-2-метоксифеніл)азетидин-1-карбоксилату (5,7 г, 16 ммоль) в тетрагідрофурані (49 мл). Колбу, що містить вихідний матеріал кетон, промили додатковою кількістю тетрагідрофурану (9 мл) і додали до реакційної суміші. Температура реакції після завершення додавання склала -20 °C. Реакційну суміш нагрівали до -5 °C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш погасили водою при 0 °C, вилили в насичений розчин бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом. Водний шар відділили і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промили водою і насиченим сольовим розчином, висушили сульфатом магнію, відфільтрували і концентрували до неочищеної темної маслянистої речовини. Неочищений матеріал очистили колонковою флеш-хроматографією, з використанням етилацетату в гексанах (0% - 100%), з одержанням заданого продукту (5,5 г, 97%) як бежевої пінистої речовини у вигляді суміші 97:3 енантіомерів (час утримання = 12,19 хв. і 13,18 хв.; колонка Phenomenex Lux Cellulose C-2, 4,6 x 150 мм, розмір часток 5 мікрон, елюючи 8% етанолу в гексанах при 1 мл/хв.). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.62 (s, 1H), 5.48 (d, J = 4.6 Гц, 1H), 5.00 – 4.90 (m, 1H), 4.43 – 4.31 (m, 1H), 4.30 – 4.10 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.29 (d, J = 6.4 Гц, 3H). РХМС для C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> ([M-(t-Bu)+H]<sup>+</sup>): m/z = 311,1; знайдено: 311,1.

Стадія 4: трет-бутил-3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-ціано-2-метоксифеніл}азетидин-1-карбоксилат

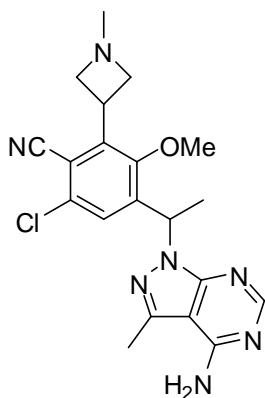
Розчин трет-бутил-3-[3-хлор-2-ціано-5-(1-гідроксіетил)-6-метоксифеніл]азетидин-1-карбоксилату (8,6 г, 23 ммоль) (97:3 суміш енантіомерів зі стадії 3) в метиленхлориді (220 мл) при 0 °C обробили триетиламіном (8,2 мл, 59 ммоль), потім метансульфоновим ангідридом (6,1 г, 35 ммоль) і перемішували при 0 °C протягом 15 хвилин. Реакційну суміш розбавили дихлорметаном і промили водою і насиченим сольовим розчином, висушили сульфатом магнію, відфільтрували і концентрували з одержанням неочищеного мезилата, який використовували без додаткового очищення. Розчин неочищеної мезилатної проміжної сполуки в N,N-диметилформаміді (82 мл) охолодили до 0 °C, обробили гідридом натрію (1,2 г, 30 ммоль) (60% в мінеральному маслі) і перемішували при 0 °C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш по краплях обробили розчином трет-бутил-3-(3-хлор-2-ціано-6-метокси-5-{1-[(метилсульфоніл)окси]етил}феніл)азетидин-1-карбоксилату (11 г, 24 ммоль) в N,N-диметилформаміді (170 мл) за період 10 хвилин і перемішували при 0 °C протягом 30 хвилин, і нагрівали при 50 °C протягом 1 години. Реакційну суміш розбавили водою і насиченим розчином бікарбонату натрію, і екстрагували етилацетатом (3 x 200 мл). Об'єднані органічні екстракти промили водою (4 x 150 мл) і насиченим сольовим розчином, висушили сульфатом магнію, відфільтрували і концентрували до неочищеної маслянистої речовини. Неочищений матеріал очистили колонковою флеш-хроматографією (от 2 % метанолу/98 % дихлорметану до 7 % метанолу/93 % дихлорметану [дихлорметан містив 0,5 % триетиламіну]) з одержанням заданого

продукту (9,1 г, 77% за 2 стадії) у вигляді суміші енантіомерів 9:1. Цей матеріал розділили хіральною ВЕРХ (час утримання = 5,81 хв. і 8,94 хв.; колонка Chiralcel AD-H, 20 x 250 мм, розмір часток 5 мікрон, елюючи 10% етанолу в гексанах при 18 мл/хв., 10 мг/введ) з одержанням 6,9 г заданого матеріалу піка 1.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.11 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.25 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 4.45 – 4.33 (m, 1H), 4.27 – 4.13 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.73 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 1.37 (s, 9H). РХМС для  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}_7\text{O}_3$  ( $[\text{M}-(\text{t-Bu})+\text{H}]+\text{H}^+$ ):  $m/z$  = 442,1; знайдено: 442,1.

Стадія 5: 4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-2-азетидин-3-іл-6-хлор-3-метоксибензонітрил

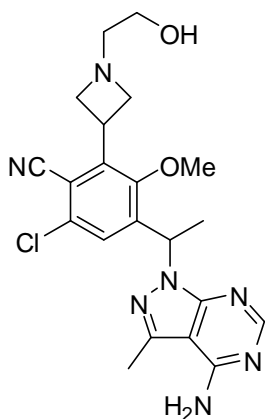
Розчин трет-бутил-3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-ціано-2-метоксифеніл}азетидин-1-карбоксилату (1,7 г, 3,3 ммоль) в метиленхлориді (30 мл) обробили трифтороцтовою кислотою (20 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хвилин. Реакційну суміш концентрували з одержанням залишку, який розбавили метанолом (50 мл) і насиченим розчином бікарбонату натрію (50 мл). Цей водний розчин розбавили насиченим сольовим розчином (50 мл) і екстрагували сумішшю 5:1 дихлорметану/ізопропанолу (5 x 100 мл). Об'єднані органічні екстракти висушили над сульфатом натрію і концентрували з одержанням заданого продукту (1,4 г, 97%). Продукт виділили у вигляді одного енантіомера.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.11 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.34 (br s, 2H), 6.24 (q, J = 6.9 Гц, 1H), 4.40 – 4.26 (m, 1H), 3.90 – 3.68 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.72 (d, J = 7.1 Гц, 3H). РХМС для  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClN}_7\text{O}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ):  $m/z$  = 398,1; знайдено: 398,1.

Приклад 262: 4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-метокси-2-(1-метилазетидин-3-іл)бензонітрил



Розчин 4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-2-азетидин-3-іл-6-хлор-3-метоксибензонітрилу (хіральна проміжна сполука із Прикладу 261) (50 мг, 0,13 ммоль) в метанолі (3 мл) обробили ціаноборгідридом натрію (20 мг, 0,31 ммоль), потім формальдегідом (37% у воді) (37 мкл, 0,50 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хвилин. Реакційну суміш погасили оцтовою кислотою (170 мкл, 2,9 ммоль), розбавили метанолом і очистили препаративною РХМС (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1% гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 60 мл/хв.) з одержанням заданого продукту (30 мг, 58%). Продукт виділили у вигляді одного енантіомера.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.11 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.37 (br s, 2H), 6.23 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 4.10 – 3.96 (m, 1H), 3.95 – 3.85 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.05 – 2.94 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.72 (d, J = 7.1 Гц, 3H). РХМС для  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClN}_7\text{O}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ):  $m/z$  = 412,2; знайдено: 412,1.

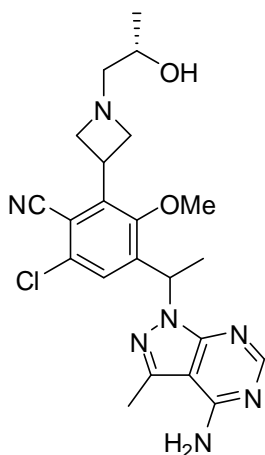
Приклад 268: 4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-2-[1-(2-гідроксіетил)азетидин-3-іл]-3-метоксибензонітрил



Розчин 4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-2-азетидин-3-іл-6-хлор-3-метоксибензонітрилу (хіральна проміжна сполука із Прикладу 261) (400 мг, 1,0 ммоль) в тетрагідрофурани (14 мл) обробили триетиламіном (350 мкл, 2,5 ммоль) і 2-брометанолом (85 мкл, 1,2 ммоль) і перемішували при 60 °С протягом ночі. Реакційну суміш концентрували, розбавили метанолом і очистили препаративною РХМС (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1% гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 60 мл/хв.) з одержанням заданого продукту (0,14 г, 31%). Продукт виділили у вигляді одного енантіомера. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8.11 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.24 (q, J = 6.9 Гц, 1H), 4.41 (t, J = 5.4 Гц, 1H), 4.12 – 4.03 (m, 1H), 3.97 – 3.88 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.38 – 3.34 (m, 2H), 3.09 – 3.01 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.41 (t, J = 5.9 Гц, 2H), 1.72 (d, J = 7.0 Гц, 3H). РХМС для C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 442,2; знайдено: 442,2.

Сполуки прикладу 268 і 269 синтезували з тієї ж хіральної проміжної сполуки в Прикладі 261. Згідно визначенню кристалічної структури в Прикладі 269, стереохімія у вуглецю в 1-положенні етан-1,1-діїлової групи являє собою S. Оскільки сполуку Прикладу 268 синтезували із тієї ж хіральної проміжної сполуки, що і Приклад 269, спеціалісти в даній області можуть очікувати, що вуглець в 1-положенні етан-1,1-діїлової групи Прикладу 268 також знаходиться в S-конфігурації. Відповідно передбачається, що сполука Прикладу 268 являє собою (S)-4-(1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-6-хлор-2-(1-(2-гідроксіетил)азетидин-3-іл)-3-метоксибензонітрил.

Приклад 269: 4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-2-{1-[(2S)-2-гідроксипропіл]азетидин-3-іл}-3-метоксибензонітрил



Розчин 4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-2-азетидин-3-іл-6-хлор-3-метоксибензонітрилу (хіральна проміжна сполука із Прикладу 261) (2,5 г, 6,3 ммоль) в етанолі (130 мл) обробили (S)-(-)-метилоксираном (1,1 мл, 16 ммоль) і нагрівали в мікрохвильовому реакторі при 120 °С протягом 25 хвилин. Реакційну суміш концентрували з одержанням залишку, який очистили колонковою флеш-хроматографією, з використанням метанолу в дихлорметані (0% - 10%; метанол містив 0,5% триетиламіну), і препаративною РХМС (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1% гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 60 мл/хв.) з одержанням заданого продукту (0,76 г, 26%). Продукт виділили у

вигляді одного діастереомера.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  8.11 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.34 (br s, 2H), 6.23 (q,  $J = 7.0$  Гц, 1H), 4.35 (br s, 1H), 4.14 – 3.99 (m, 1H), 3.98 – 3.87 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.60 – 3.52 (m, 1H), 3.13 – 2.99 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.28 (d,  $J = 5.9$  Гц, 2H), 1.75 – 1.69 (m, 3H), 1.00 (d,  $J = 6.2$  Гц, 3H). РХМС для  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClN}_7\text{O}_2$  (M+H) $^+$ :  $m/z = 456,2$ ; знайдено: 456,2.

5 Визначення кристалічної структури для сполуки Прикладу 269

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_7\text{O}_2\text{CL1}+\text{H}_2\text{O}$

Кристалічні дані:  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{ClF}_0\text{N}_7\text{O}_3$ , із ACN/води, безбарвні, голчасті,  $\sim 0,500 \times 0,070 \times 0,050$  мм, моноклінні, C2,  $a = 25,941(7)$  Å,  $b = 4,9767(13)$  Å,  $c = 17,787(5)$  Å,  $\beta = 101,967(4)^\circ$ , об'єм =  $2246,3(10)$  Å $^3$ ,  $Z = 4$ ,  $T = -100,^\circ\text{C}$ , формульна вага = 473,96, густина =  $1,401$  г/см $^3$ ,  $\mu(\text{Mo}) = 0,21$  мм $^{-1}$

10

ОДЕРЖАННЯ ДАНИХ: Система Bruker SMART APEX-II CCD, випромінення MoK-альфа, трубка зі стандартним фокусом, потужність на аноді = 50 кВ x 42 мА, відстань від кристала до пластини = 5,0 см, 512 x 512 пікселів/кадр, центральна область променя = (256,13, 253,14), загальна кількість кадрів = 704, осциляція/кадр =  $0,50^\circ$ , експозиція/кадр = 120,1 с/кадр, інтеграція SAINT, кристалографічні індекси (hkl) min/max = (-27, 34, -6, 6, -23, 11), введення даних в програму Shelx = 7578, унікальні дані = 5186, діапазон два-тета = от 3,20 до  $56,74^\circ$ , повнота для два-тета  $56,74 = 99,70\%$ ,  $R(\text{int-}xl) = 0,0331$ , використовували поправку програми SADABS.

15

Рішення та уточнення: Структуру розкрили з допомогою XS(Shelxtl), уточнили з допомогою програми Shelxtl, уточнення по повній матриці найменших квадратів  $F^2$ , коефіцієнти розсіювання з Таблиці Int. Tab., том C 4.2.6.8 і 6.1.1.4, кількість даних = 5186, кількість умов = 2, кількість параметрів = 313, відношення дані/параметри = 16,57, критерій відповідності  $F^2 = 1,02$ , індекси  $R [I > 4\sigma(I)]$   $R1 = 0,0524$ ,  $wR2 = 0,1033$ , індекси  $R$  (всі дані)  $R1 = 0,0826$ ,  $wR2 = 0,1162$ , максимальне верхнє і нижнє значення різниці =  $0,294$  і  $-0,221$  е/Å $^3$ , уточнений параметр Флека =  $0,05(8)$ . Всі атоми водню, за виключенням атомів водню NH2 і води, були ідеалізовані з допомогою моделі коливання в продовжній вертикальній площині.

25

Результати: Асиметрична одиниця містить одну молекулу і одну молекулу води, як показано на Фігурі 1 тепловими еліпсоїдами, зображеними з вірогідністю до 50%. Передбачена структура підтверджена. Абсолютну конфігурацію визначили на основі відомої S-конфігурації у C21. Конфігурацію у C7 визначили як S. Параметр Флека також підтверджує, що ця конфігурація вірна. На основі кристалічної структури, сполука Прикладу 269 імовірно являє собою 4-((S)-1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-6-хлор-2-(1-((S)-2-гідроксипропіл)азетидин-3-іл)-3-метоксибензонітрил. Кристалічна структура показана на ФІГ. 1.

30

Таблиця А1

Атомні координати ( $\times 10^4$ ) і параметри еквівалентного ізотропного зміщення ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ). U(екв.) визначили як одну третю від проекції ортогоналізованого тензора  $U_{ij}$

	x	y	z	U (екв.)
C(1)	8035(1)	8495(2)	305(1)	36(1)
N(1)	8519(1)	3404(5)	3463(1)	26(1)
O(1)	9561(1)	4043 (4)	2906(1)	23(1)
C(12)	9008(1)	8170(6)	1221(2)	21(1)
C(10)	9211(1)	5217(6)	2312 (2)	20(1)
O(2)	11255(1)	1950(5)	2364(1)	29(1)
N(4)	9120(1)	528(5)	4287(2)	30(1)
N(7)	10708(1)	7154(5)	1712(1)	24(1)
N(2)	8158(1)	5432(5)	3540(1)	24(1)
CO)	8688(1)	4321(6)	2173 (2)	20(1)
N(3)	9131(1)	1229(5)	5640(2)	30(1)
C(1)	8205(1)	5793 (6)	4289(2)	24(1)
C(13)	8494(1)	7215(6)	1069(2)	22(1)
C(21)	11447(1)	3787(7)	1864(2)	27(1)
C(7)	8514(1)	2255(6)	2701(2)	21(1)
C(14)	8337(1)	5294(6)	1539(2)	23(1)
C(16)	9152(1)	10282(7)	751(2)	28(1)
C(11)	9384(1)	7106(6)	1834(2)	20(1)
C(20)	10994(1)	5251(7)	1322(2)	27(1)
C(6)	7877(1)	7848 (6)	4574(2)	28(1)

35

Таблиця А1 (продовження)

	x	y	z	U (екв.)
C(4)	9278(1)	68(7)	5045(2)	32(1)
C(17)	9952(1)	8008(6)	1945(2)	23(1)
N(5)	8627(1)	4376(6)	6088(2)	30(1)
C(18)	10398(1)	6006(7)	2253 (2)	27(1)
C(19)	10208(1)	8201(7)	1229(2)	27(1)
N(6)	9263(1)	12004 (6)	392(2)	39(1)
C(2)	8582(1)	4004 (5)	4710 (2)	20(1)
C(15)	9743(1)	5706(7)	3568(2)	30(1)
C(8)	7972(1)	1060(6)	2388(2)	26(1)
C(3)	8776(1)	3257(7)	5486 (2)	26(1)
C(5)	8770(1)	2522(6)	4155(2)	25(1)
C(22)	11791(1)	2363(8)	1403(2)	42(1)
O(3)	8003 (1)	8621(5)	6617(1)	40(1)

Таблиця А2

Довжини [А] і кути [град.] зв'язків

C1(1)-C(13)	1,731(3)
N(1)-C(5)	1,340(4)
N(1)-N(2)	1,403(3)
N(1)-C(7)	1,468(4)
O(1)-C(10)	1,372(3)
O(1)-C(15)	1,437(4)
C(12)-C(13)	1,390(4)
C(12)-C(11)	1,406(4)
C(12)-C(16)	1,438(4)
C(10)-C(9)	1,400(4)
C(10)-C(11)	1,403 (4)
O(2)-C(21)	1,434(4)
N(4)-C(5)	1,333(4)
N(4)-C(4)	1,345(4)
N(7) -C(20)	1,463(4)
N(7)-C(18)	1,491(4)
N(7)-C(19)	1,494(4)
N(2)-C(1)	1,325(4)
C(9)-C(14)	1,382(4)
C(9)-C(7)	1,524(4)
N(3)-C(4)	1,329(4)
N(3)-C(3)	1,355(4)
C(1)-C(2)	1,417(4)
C(1)-C(6)	1,485(4)
C(13)-C(14)	1,385(4)
C(21)-C(22)	1,509(4)
C(21)-C(20)	1,540(4)
C(7)-C(8)	1,522(4)
C(16)-N(6)	1,143(4)
C(11)-C(17)	1,513(4)
C(17)-C(18)	1,538(4)
C(17)-C(19)	1,558(4)
N(5)-C(3)	1,334(4)
C(2)-C(5)	1,398(4)
C(2)-C(3)	1,417(4)
C(5)-N(1)-N(2)	110,6(2)
C(5)-N(1)-C(7)	129,0(3)
N(2)-N(1)-C(7)	119,5(2)

Таблиця А2 (продовження)

C(10)-O(1)-C(15)	116,0(2)
C(13)-C(12)-C(11)	120,4(3)
C(13)-C(12)-C(16)	119,3(2)
C(11)-C(12)-C(16)	120,3(2)
O(1) -C(10) -C(9)	117,6(2)
O(1)-C(10)-C(11)	120,5(2)
C(9)-C(10)-C(11)	121,7(3)
C(5) -N(4)-C(4)	111,0(3)
C(20)-N(7)-C(18)	116,9(2)
C(20) -N(7)-C(19)	114,6(2)
C(18)-N(7)-C(19)	89,10(19)
C(1) -N(2) -N(1)	105,8(2)
C(14)-C(9)-C(10)	118,9 (3)
C(14)-C(9)-C(7)	120,7(2)
C(10)-C(9)-C(7)	120,4(2)
C(4)-N(3)-C(3)	117,2(3)
N(2)-C(1)-C(2)	110,8(3)
N(2)-C(1)-C(6)	119,8(3)
C(2)-C(1)-C(6)	129,4(3)
C(14)-C(13)-C(12)	120,5(3)
C(14)-C(13)-C1(1)	119,3(2)
C(12)-C(13)-C1(1)	120,2(2)
O(2)-C(21) -C(22)	111,0(3)
O(2) -C(21) -C(20)	111,8(2)
C(22)-C(21)-C(20)	110,1(3)
N(1)-C(7)-C(8)	108,7(2)
N(1)-C(7)-C(9)	111,1(2)
C(8)-C(7)-C(9)	114,1(2)
C(9)-C(14)-C(13)	120,6(3)
N(6)-C(16)-C(12)	178,3(3)
C(10)-C(11)-C(12)	117,7(2)
C(10)-C(11)-C(17)	123,0(3)
C(12)-C(11)-C(17)	119,3(2)
N(7)-C(20) -C(21)	113,9(2)
N(3) -C(4)-N(4)	130,3(3)
C(11)-C(17)-C(18)	119,6(3)
C(11)-C(17)-C(19)	118,7(2)
C(18)-C(17)-C(19)	85,1(2)
N(7)-C(18)-C(17)	89,4(2)
N(7)-C(19)-C(17)	88,5(2)
C(5)-C(2)-C(3)	116,4(2)
C(5)-C(2)-C(1)	105,1(2)
C(3)-C(2)-C(1)	138,3(3)
N(5)-C(3)-N(3)	116,5(3)
N(5) -C(3) -C(2)	124,7(3)
N(3)-C(3)-C(2)	118,8(3)
N(4) -C(5) -N(1)	126,1(3)
N(4) -C(5) -C(2)	126,3 (3)
N(1) -C(5) -C(2)	107,6(2)



Таблиця А3

Параметри анізотропного зміщення ( $A^2 \times 10^3$ ). Експонента фактору анізотропного зміщення приймає вигляд:  $-2 \pi^2 [ h^2 a^2 U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12} ]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C1(1)	28(1)	47(1)	29(1)	14(1)	0(1)	2(1)
N(1)	29(1)	25(1)	24(1)	4(1)	8(1)	2(1)
C(12)	24(1)	17(1)	22(1)	2(1)	3(1)	1(1)
C(10)	22(1)	18(1)	19(1)	0(1)	6(1)	8(1)
O(2)	32(1)	29(1)	27(1)	-3(1)	8(1)	-4(1)
N(4)	30(1)	23(1)	36(2)	6(1)	9(1)	4(1)
N(7)	22(1)	26(1)	27(1)	-3(1)	7(1)	-1(1)
N(2)	26(1)	20(1)	29(1)	2(1)	11(1)	1(1)
C(9)	23(1)	18(1)	21(1)	-1(1)	10(1)	6(1)
N(3)	31(1)	31(1)	28(2)	4(1)	2(1)	3(1)
C(1)	26(2)	21(2)	28(2)	1(1)	9(1)	-3(1)
C(13)	25(1)	25(2)	17(1)	6(1)	6(1)	8(1)
C(21)	23(1)	29(2)	32(2)	-2(2)	11(1)	-2(1)
C(7)	25(1)	18(1)	22(2)	0(1)	8(1)	4(1)
C(14)	23(1)	23(2)	25(2)	1(1)	8(1)	1(1)
C(16)	26(2)	31(2)	25(2)	4(1)	5(1)	2(1)
C(11)	22(1)	19(1)	21(1)	-4(1)	7(1)	-2(1)
C(20)	26(2)	30(2)	27(2)	-5(1)	9(1)	-7(1)
C(6)	30(2)	18(2)	39(2)	-2(1)	10(1)	-1(1)
C(4)	26(2)	30(2)	37(2)	5(2)	3(2)	6(1)
C(17)	22(1)	22(2)	25(2)	-3(1)	3(1)	-4(1)
N(5)	36(2)	32(2)	23(2)	0(1)	7(1)	-KD
C(18)	26(2)	33(2)	26(2)	1(1)	10(1)	3(1)
C(19)	27(1)	28(2)	25(2)	6(1)	5(1)	-3(1)
N(6)	42(2)	36(2)	39(2)	14(1)	8(1)	-2(1)
C(2)	18(1)	15(1)	25(2)	3(1)	3(1)	-5(1)
C(15)	30(2)	35(2)	22(2)	-8(1)	2(1)	1(1)
C(8)	31(2)	20(1)	29(2)	3(1)	11(1)	-1(1)
C(3)	27(1)	26(2)	26(2)	3(1)	5(1)	-4(1)
C(5)	27(2)	21(2)	26(2)	4(1)	5(1)	-3(1)
C(22)	37(2)	43(2)	48(2)	-7(2)	17(2)	4(2)
O(3)	31(1)	37(1)	52(2)	-4(1)	5(1)	3(1)

Таблиця А4

Координати водню ( $\times 10^4$ ) і параметри ізотропного зміщення ( $A^2 \times 10^3$ )

	x	y	z	U(екв.)
H(21A)	11662	5142	2184	33
H(7A)	8769	778	2769	25
H(14A)	7993	4654	1427	28
H(20A)	11136	6209	936	32
H(20B)	10747	3924	1059	32
H(6A)	7658	8739	4146	43
H(6B)	8102	9141	4882	43
H(6C)	7660	6994	4880	43
H(4A)	9529	-1277	5173	38
H(17A)	10005	9684	2240	28
H(18A)	10560	6271	2791	33
H(18B)	10299	4141	2151	33
H(19A)	10051	7013	811	32
H(19B)	10235	10021	1045	32
H(15A)	9984	4705	3948	45

Таблиця А4 (продовження)

	x	y	z	U(екв.)
H(15B)	9448	6265	3778	45
H(15C)	9918	7259	3420	45
H(8A)	7888	-221	2748	39
H(8B)	7971	182	1907	39
H(8C)	7713	2467	2310	39
H(22C)	12072	1453	1746	62
H(22D)	11937	3652	1104	62
H(22A)	11584	1079	1067	62
H(5)	8394(11)	5640(60)	6006(16)	11(7)
H(5')	8756(12)	3720(80)	6590(20)	43 (10)
H(2'')	11091(16)	700 (100)	2100(30)	66(15)
H(3)	8231(15)	9740(80)	6910 (20)	80(17)
H(3')	7658(11)	9010(80)	6510(20)	52(12)

Таблиця А5

Торсіонні кути [град.]

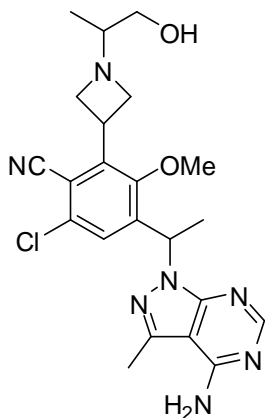
C(15)-O(1)-C(10)-C(9)	-109,6(3)
C(15)-O(1)-C(10)-C(11)	74,8 (3)
C(5) -N(1) -N(2) -C(1)	1,3(3)
C(7) -N(1) -N(2) -C(1)	171,4(2)
O(1) -C(10)-C(9)-C(14)	-174,4(2)
C(11)-C(10)-C(9)-C(14)	1,1(4)
O(1) -C(10)-C(9)-C(7)	4,1(4)
C(11)-C(10)-C(9)-C(7)	179,6(2)
N(1) -N(2)-C(1)-C(2)	-1,2(3)
N(1)-N(2) -C(1)-C(6)	179,4(2)
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	3,0(4)
C(16)-C(12)-C(13)-C(14)	-176,2(3)
C (11)-C(12)-C (13)-C1(1)	-179,0(2)
C(16)-C(12)-C(13)-C1(1)	1,7(4)
C(5)-N(1) -C(7)-C(8)	109,1(3)
N(2)-N(1) -C(7)-C(8)	-58,9(3)
C(5)-N(1) -C(7)-C(9)	-124,6(3)
N(2)-N(1)-C(7)-C(9)	67,4(3)
C(14)-C(9)-C(7)-N(1)	-112,9(3)
C(10)-C(9)-C(7)-N(1)	68,6(3)
C(14)-C(9)-C(7)-C(8)	10,4(4)
C(10) -C(9) -C(7)-C(8)	-168,1(3)
C(10) -C(9)-C(14)-C(13)	-2,9(4)
C(7) -C(9)-C(14)-C(13)	178,6(3)
C(12)-C(13)-C(14)-C(9)	0,8(4)
C1(1)-C(13)-C(14)-C(9)	-177,1(2)
C(13) -C(12)-C(16)-N(6)	98(12)
C(11)-C(12)-C(16)-N(6)	-82(12)
O(1)-C(10)-C(11)-C(12)	178,0(3)
C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	2,6(4)
O(1) -C(10)-C(11) -C(17)	-1,4(4)
C(9)-C(10)-C(11)-C(17)	-176,8(3)
C(13)-C(12)-C(11)-C(10)	-4,6(4)
C (16) -C (12) -C (11) -C (10)	174,6(3)
C(13)-C(12)-C(11)-C(17)	174,7(3)
C(16)-C(12)-C(11)-C(17)	-6,0(4)
C(18)-N(7)-C(20)-C(21)	-66,6(3)
C(19) -N(7) -C(20) -C(21)	-168,9(2)

Таблиця А5 (продовження)

O(2) -C(21) -C(20) -N(7)	68,8(3)
C(22)-C(21)-C(20)-N(7)	-167,3(3)
C(3) -N(3)-C(4)-N(4)	-1,9(5)
C(5)-N(4)-C(4)-N(3)	1,5(5)
C(10)-C(11)-C(17)-C(18)	33,6(4)
C (12) -C (11) -C (17) -C (18)	-145,8(3)
C(10)-C(11)-C(17)-C(19)	135,1(3)
C (12) -C (11) -C (17) -C (19)	-44,3(4)
C(20)-N(7)-C(18)-C(17)	-138,9(2)
C(19)-N(7)-C(18)-C(17)	-21,5(2)
C(11)-C(17)-C(18)-N(7)	141,1(2)
C(19)-C(17)-C(18)-N(7)	20,7(2)
C(20)-N(7)-C(19)-C(17)	140,7(2)
C(18) -N(7) -C(19) -C(17)	21,3(2)
C(11)-C(17)-C(19)-N(7)	-141,9(3)
C(18)-C(17)-C(19)-N(7)	-20,7(2)
N(2) -C(1)-C(2)-C(5)	0,6(3)
C(6)-C(1)-C(2)-C(5)	179,9(3)
N(2) -C(1)-C(2)-C(3)	-173,9(3)
C(6) -C(1) -C(2) -C(3)	5,4(6)
C(4) -N(3) -C(3)-N(5)	179,0(3)
C(4) -N(3) -C(3) -C(2)	0,4(4)
C(5) -C(2) -C(3) -N(5)	-177,4(3)
C(1) -C(2) -C(3) -N(5)	-3,3(5)
C(5) -C(2) -C(3) -N(3)	1,2(4)
C(1) -C(2) -C(3) -N(3)	175,3(3)
C(4) -N(4) -C(5) -N(1)	-177,0(3)
C(4) -N(4) -C(5) -C(2)	0,4(4)
N(2) -N(1) -C(5) -N(4)	176,9(3)
C(7) -N(1) -C(5) -N(4)	8,0(5)
N(2) -N(1) -C(5) -C(2)	-1,0(3)
C(7) -N(1) -C(5) -C(2)	-169,9(3)
C(3) -C(2) -C(5) -N(4)	-1,7(4)
C(1) -C(2) -C(5) -N(4)	-177,6(3)
C(3) -C(2) -C(5) -N(1)	176,2(2)
C(1) -C(2) -C(5) -N(1)	0,2(3)

Приклади 272 і 273. Діастереоізомери 4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-2-[1-(2-гідрокси-1-метилетил)азетидин-3-іл]-3-метоксибензонітрилу

5

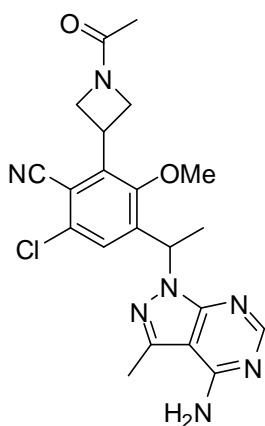


Розчин 4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-2-азетидин-3-іл-6-хлор-3-метоксибензонітрилу (40 мг, 0,10 ммоль) в метанолі (2 мл) обробили циноборгідридом натрію (16 мг, 0,25 ммоль), потім ацетолом (28 мкл, 0,40 ммоль) і перемішували при кімнатній

10

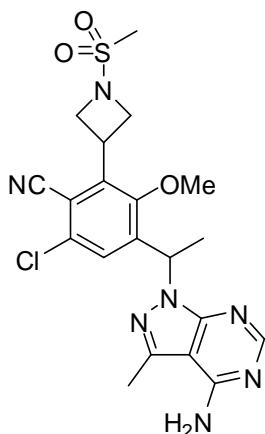
температурі протягом 1 години. Реакційну суміш погасили оцтовою кислотою (100 мкл, 1,8 ммоль), розбавили метанолом і очистили препаративною РХМС колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1% гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 60 мл/хв.) з одержанням заданих продуктів у вигляді суміші діастереомерів. Цю суміш діастереомерів розділили хіральною ВЕРХ (RT = 3,70 хв. і 6,58 хв.; колонка Phenomenex Lux Cellulose C-4, 21,2 x 250 мм, розмір часток 5 мкм, елюючи 20% етанолу в гексанах при 18 мл/хв., 5 мг/введ.) з одержанням заданого ізомера піка 1 (сполука 272) (19 мг, 41%) і ізомера піка 2 (сполука 273) (23 мг, 50%). Пік 1:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.11 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.34 (br s, 2H), 6.24 (q, J = 6.9 Гц, 1H), 4.43 (t, J = 5.2 Гц, 1H), 4.07 – 3.82 (m, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.31 – 3.24 (m, 1H), 3.17 – 3.06 (m, 2H), 3.06 – 2.97 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.21 – 2.11 (m, 1H), 1.72 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 0.81 (d, J = 6.3 Гц, 3H). РХМС для  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClN}_7\text{O}_2$  (M+H) $^+$ : m/z = 456,2; знайдено: 456,2. Пік 2:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.11 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.24 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 4.43 (t, J = 5.5 Гц, 1H), 4.06 – 3.91 (m, 2H), 3.89 – 3.79 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.30 – 3.24 (m, 1H), 3.15 – 3.00 (m, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.21 – 2.10 (m, 1H), 1.72 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 0.82 (d, J = 6.2 Гц, 3H). РХМС для  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClN}_7\text{O}_2$  (M+H) $^+$ : m/z = 456,2; знайдено: 456,2.

Приклад 281. 2-(1-ацетилазетидин-3-іл)-4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-метоксибензонітріл



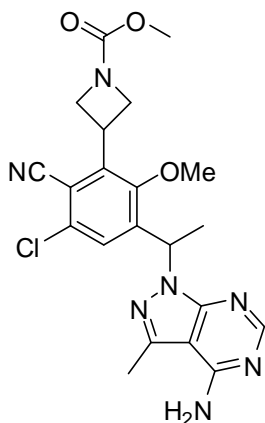
Розчин 4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-2-азетидин-3-іл-6-хлор-3-метоксибензонітрилу (хіральна проміжна сполука із Прикладу 261) (60 мг, 0,15 ммоль) в тетрагідрофурани (2 мл) при 0 °С обробили триетиламіном (53 мкл, 0,38 ммоль), потім ацетилхлоридом (13 мкл, 0,18 ммоль) і перемішували при 20 °С протягом ночі. Суміш розбавили метанолом і очистили препаративною РХМС (колонка XBridge C18, елююючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1% гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 60 мл/хв.) з одержанням заданого продукту (39 мг, 59%). Продукт виділили у вигляді одного енантіомера. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8.11 (s, 1H), 7.52 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 7.36 (br s, 2H), 6.26 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 4.57 – 4.36 (m, 3H), 4.30 – 4.21 (m, 1H), 4.18 – 4.08 (m, 1H), 3.71 (d, J = 3.1 Гц, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.78 – 1.71 (m, 6H). РХМС для C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 440,2; знайдено: 440,1.

Приклад 285: 4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-метокси-2-[1-(метилсульфоніл)азетидин-3-іл]бензонітрил



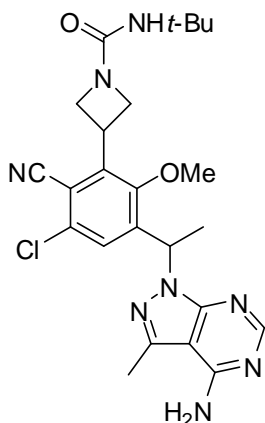
Розчин 4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-2-азетидин-3-іл-6-хлор-3-метоксибензонітрилу (хіральна проміжна сполука із Прикладу 261) (40 мг, 0,10 ммоль) в дихлорметані (1 мл) обробили триетиламіном (35 мкл, 0,25 ммоль), охолодили до 0 °С, обробили метансульфонілхлоридом (9,3 мкл, 0,12 ммоль) і перемішували при 0 °С протягом 1 години. Реакційну суміш розбавили метанолом і очистили препаративною РХМС (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1% гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 60 мл/хв.) з одержанням заданого продукту (20 мг, 42%). Продукт виділили у вигляді одного енантіомера.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.12 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.25 (q,  $J = 7.0$  Гц, 1H), 4.54 – 4.40 (m, 1H), 4.27 – 4.12 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.74 (d,  $J = 7.1$  Гц, 3H). РХМС для  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClN}_7\text{O}_3\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ :  $m/z = 476,1$ ; знайдено: 476,1.

Приклад 289. Метил-3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-ціано-2-метоксифеніл}азетидин-1-карбоксилат



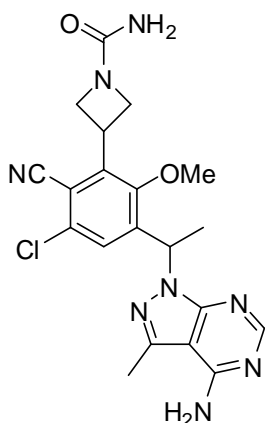
Розчин 4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-2-азетидин-3-іл-6-хлор-3-метоксибензонітрилу (хіральна проміжна сполука із Прикладу 261) (20 мг, 0,05 ммоль) в дихлорметані (1 мл) обробили триетиламіном (20 мкл, 0,14 ммоль), потім метилхлорформіатом (4,7 мкл, 0,06 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш розбавили метанолом і очистили препаративною РХМС (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1% гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 60 мл/хв.) з одержанням заданого продукту (12 мг, 52%). Продукт виділили у вигляді одного енантіомера.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.11 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.34 (br s, 2H), 6.25 (q,  $J = 7.0$  Гц, 1H), 4.53 – 4.38 (m, 1H), 4.36 – 4.17 (m, 4H), 3.71 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.73 (d,  $J = 7.1$  Гц, 3H). РХМС для  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClN}_7\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ :  $m/z = 456,2$ ; знайдено: 456,1.

Приклад 292. 3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-ціано-2-метоксифеніл}-N-(трет-бутил)азетидин-1-карбоксамід



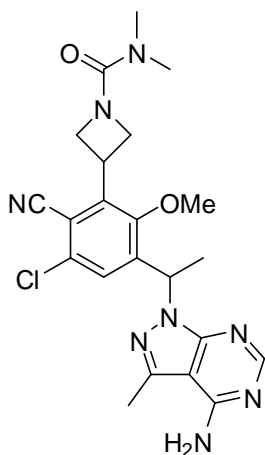
Розчин 4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-2-азетидин-3-іл-6-хлор-3-метоксибензонітрилу (хіральна проміжна сполука із Прикладу 261) (20 мг, 0,05 ммоль) в N,N-диметилформаміді (1 мл) обробили триетиламіном (20 мкл, 0,14 ммоль), потім 2-ізоціанато-2-метилпропаном (7,2 мкл, 0,063 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавили метанолом і очистили препаративною РХМС (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1% гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 60 мл/хв.) з одержанням заданого продукту (16 мг, 64%). Продукт виділили у вигляді одного енантіомера. РХМС для  $C_{24}H_{30}ClN_8O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 497,2; знайдено: 497,2.

Приклад 293. 3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-ціано-2-метоксифеніл}азетидин-1-карбоксамід



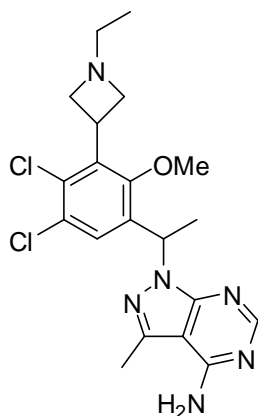
Розчин 3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-ціано-2-метоксифеніл}-N-(трет-бутил)азетидин-1-карбоксаміду (хіральна проміжна сполука із Прикладу 292) (16 мг, 0,032 ммоль) в трифтороцтовій кислоті (2 мл) нагрівали в мікрохвильовому реакторі при 120 °C протягом 10 хвилин. Реакційну суміш розбавили метанолом і очистили препаративною РХМС (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1% гідроксиду амонію, зі швидкістю 60 мл/хв.) з одержанням заданого продукту (7 мг, 50%). Продукт виділили у вигляді одного енантіомера. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.12 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.28 (q, J = 6.9 Гц, 1H), 5.70 (br s, 1H), 4.62 – 4.49 (m, 1H), 4.34 – 4.20 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.78 – 3.49 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.73 (d, J = 7.0 Гц, 3H). РХМС для  $C_{20}H_{22}ClN_8O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 441,2; знайдено: 441,1.

Приклад 296. 3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-ціано-2-метоксифеніл}-N,N-диметилазетидин-1-карбоксамід



Розчин 4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-2-азетидин-3-іл-6-хлор-3-метоксибензонітрилу (хіральна проміжна сполука із Прикладу 261) (40 мг, 0,10 ммоль) в N,N-диметилформаміді (2 мл) обробили триетиламіном (40 мкл, 0,29 ммоль), потім п-нітрофенілхлорформіатом (23 мкл, 0,13 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш розбавили метанолом і очистили препаративною РХМС (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1% гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 60 мл/хв.) з одержанням заданого продукту, який одразу використовували. Розчин п-нітрофенілкарбаматної проміжної сполуки в тетрагідрофурані (1 мл) обробили триетиламіном (15 мкл, 0,11 ммоль), потім 1,0 М розчином диметиламіну в тетрагідрофурані (150 мкл, 0,15 ммоль) і нагрівали в закритій пробірці при 60 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували, розбавили метанолом і очистили препаративною РХМС (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1% гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 60 мл/хв.) з одержанням заданого продукту (13 мг, 28%). Продукт виділили у вигляді одного енантіомера. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8.11 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.36 (br s, 2H), 6.25 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 4.44 – 4.23 (m, 3H), 4.22 – 4.10 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.76 (s, 6H), 2.55 (s, 3H), 1.73 (d, J = 7.1 Гц, 3H). РХМС для C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 469,2; знайдено: 469,1.

Приклад 298: 1-{1-[4,5-дихлор-3-(1-етилазетидин-3-іл)-2-метоксифеніл]етил}-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін



Стадія 1: 1-(4,5-Дихлор-2-гідроксифеніл)етанон

Розчин 3,4-дихлорфенолу [AK Scientific] (30 г, 18 ммоль) в ацетилхлориді (19 мл, 270 ммоль) перемішували при 60 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш охолодили до 20 °С, обробили трихлоридом алюмінію (37 г, 280 ммоль), який добавляли частинами, і нагрівали при 180 °С протягом 30 хвилин. Реакційну суміш охолодили до 20 °С, і розчин затвердів, перетворившись на твердий блок, який розламувався з важкістю. Цей матеріал охолодили до 0 °С і повільно погасили, добавляючи порціями 1 М HCl. Твердий блок матеріалу повільно зруйнувався при достатній кількості HCl, і цю гетерогенну суміш перемішували при 20 °С протягом ночі до однорідності. Тверду речовину відфільтрували, промили великою кількістю води і висушили під вакуумом з одержанням заданого продукту (38 г, кількісно) у вигляді жовто-коричневої твердої

речовини.

Стадія 2: 1-(4,5-дихлор-2-гідрокси-3-йодфеніл)етанон

Розчин 1-(4,5-дихлор-2-гідроксифеніл)етанону (12 г, 59 ммоль) в оцтовій кислоті (70 мл) обробили N-йодсукцинімідом (16 г, 71 ммоль) і перемішували при 90 °С протягом 18 годин. Реакційну суміш обробили додатковою кількістю N-йодсукциніміда (8 г, 36 ммоль) і перемішували при 90 °С протягом 4 годин. Реакційну суміш концентрували, розбавили етилацетатом і погасили насиченим розчином бікарбонату натрію до припинення виділення бульбашок. Органічний шар відділили, а водний шар повторно екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари висушили і концентрували з одержанням коричневої твердої речовини. Цей матеріал перекристалізували із метанолу з одержанням заданого продукту (9,0 г, 46%) у вигляді жовто-коричневої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.36 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 2.65 (s, 3H). РХМС для C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>Cl<sub>2</sub>IO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 330,9, 332,9; знайдено: 330,8, 332,9.

Стадія 3: 1-(4,5-дихлор-3-йод-2-метоксифеніл)етанон

Розчин 1-(4,5-дихлор-2-гідрокси-3-йодфеніл)етанону (16 г, 47 ммоль) і карбонату калію (17 г, 120 ммоль) в N,N-диметилформаміді (40 мл) обробили метилйодидом (6,4 мл, 100 ммоль) і перемішували при 60 °С протягом 1 години. Реакційну суміш розбавили водою і екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні шари висушили сульфатом магнію, відфільтрували і концентрували з одержанням неочищеної твердої речовини. Неочищений матеріал очистили колонковою флеш-хроматографією, з використанням етилацетату в гексанах (5% - 30%), з одержанням заданого продукту (14 г, 84%) у вигляді оранжевої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.69 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.60 (s, 3H). РХМС для C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>IO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 344,9, 346,9; знайдено: 344,8, 346,9.

Стадія 4: трет-бутил-3-(3-ацетил-5,6-дихлор-2-метоксифеніл)азетидин-1-карбоксилат

Цинк (4,5 г, 69 ммоль) суспендували з 1,2-диброметаном (420 мкл, 4,9 ммоль) в N,N-диметилформаміді (54 мл). Суміш нагрівали при 70 °С протягом 10 хвилин, а потім охолодили до кімнатної температури. По краплях додали триметилхлорсилан (620 мкл, 4,9 ммоль) і продовжували перемішування протягом 1 години. Потім додали розчин трет-бутил-3-йодазетидин-1-карбоксилату (17 г, 61 ммоль) в N,N-диметилформаміді (30 мл) і нагрівали суміш при 40 °С протягом 1 години, потім швидко додали суміш 1-(4,5-дихлор-3-йод-2-метоксифеніл)етанону (14 г, 41 ммоль), трис(дибензиліденацетон)дипаладія (0) (710 мг, 0,77 ммоль) і три-(2-фурил)фосфіну (360 мг, 1,6 ммоль) в N,N-диметилформаміді (120 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш розділили між етилацетатом і насиченим розчином хлориду амонію. Органічний шар промили водою, висушили сульфатом магнію, відфільтрували і концентрували до неочищеного залишку, який очистили колонковою флеш-хроматографією, з використанням етилацетату в гексанах (0-25%), з одержанням заданого продукту (12 г, 77 %). РХМС для C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>4</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup>: m/z = 396,1; знайдено: 396,0.

Стадія 5: трет-бутил-3-[2,3-дихлор-5-(1-гідроксіетил)-6-метоксифеніл]азетидин-1-карбоксилат

Розчин трет-бутил-3-(3-ацетил-5,6-дихлор-2-метоксифеніл)азетидин-1-карбоксилату (9,6 г, 26 ммоль) в метанолі (240 мл) при 0 °С обробили тетрагідроборатом натрію (1,9 г, 51 ммоль), який добавляли частинами протягом 5 хвилин, і перемішували при 0 °С протягом 30 хвилин. Реакційну суміш погасили оцтовою кислотою (7,3 мл, 130 ммоль) при 0 °С і обробили насиченим розчином бікарбонату натрію (~50 мл). Реакційну суміш концентрували для видалення більшої частини метанолу (до ~60 мл), вилили в насичений розчин бікарбонату натрію (150 мл) і екстрагували етилацетатом (2 x 200 мл). Об'єднані органічні екстракти промили водою і насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, відфільтрували і концентрували з одержанням заданого продукту (9,6 г, кількісно), який використовували без додаткового очищення. РХМС для C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>4</sub> ([M-(t-Bu)+H]<sup>+</sup>): m/z = 320,0; знайдено: 320,0.

Стадія 6: трет-бутил-3-[2,3-дихлор-5-(1-хлоретил)-6-метоксифеніл]азетидин-1-карбоксилат

N,N-диметилформамід (0,92 мл, 12 ммоль) додали до твердого ціанурхлориду (2,2 г, 12 ммоль) при кімнатній температурі (ДМФ абсорбувався твердою речовиною). Суміш залишили стояти протягом 10 хвилин, обробили метиленхлоридом (60 мл) і перемішували протягом декількох хвилин для руйнування твердої речовини. Реакційну суміш обробили розчином трет-бутил-3-[2,3-дихлор-5-(1-гідроксіетил)-6-метоксифеніл]азетидин-1-карбоксилату (3,0 г, 8,0 ммоль) в метиленхлориді (30 мл) і перемішували при 35 - 40 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш обробили додатковою кількістю N,N-диметилформаміду (1 мл) і перемішували при 35 - 40 °С протягом 4 годин. Для завершення реакції знадобилась ще одна обробка N,N-



диметилформамідом (1 мл) при перемішуванні при 35 - 40 °C протягом ночі. Реакційну суміш розбавили водою і дихлорметаном. Органічну фазу відділили і промили насиченим розчином бікарбонату натрію, водою і насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом магнію, відфільтрували і концентрували до неочищеного залишку. Неочищений матеріал очистили колонковою флеш-хроматографією, з використанням етилацетату в гексанах (5-40 %), з одержанням заданого продукту (2,8 г, 90 %). РХМС для  $C_{13}H_{15}Cl_3NO_3$  ( $[M-(t-Bu)+H]^+$ ):  $m/z$  = 338,0, 340,0; знайдено: 337,9, 339,9.

Стадія 7: трет-бутил-3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[4,3-с]піридин-1-іл)етил]-5,6-дихлор-2-метоксифеніл}азетидин-1-карбоксилат

Розчин трет-бутил-3-[2,3-дихлор-5-(1-хлоретил)-6-метоксифеніл]азетидин-1-карбоксилату (1,0 г, 2,5 ммоль) і 3-метил-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-4-аміну (0,43 г, 2,9 ммоль) в N,N-диметилформаміді (23 мл) обробили карбонатом цезію (1,2 г, 3,8 ммоль) і йодидом калію (42 мг, 0,25 ммоль) і нагрівали при 100 °C протягом 10 годин. Реакційну суміш розбавили етилацетатом (75 мл) і водою (75 мл). Водний шар відділили і повторно екстрагували етилацетатом (2 x 50 мл). Об'єднані органічні шари промили водою, насиченим розчином бікарбонату натрію і насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом магнію, відфільтрували і концентрували до неочищеного залишку. Неочищений матеріал очистили колонковою флеш-хроматографією, з використанням метанолу в дихлорметані (0% - 10%), з одержанням заданого продукту (0,97 г, 75%). РХМС для  $C_{23}H_{29}Cl_2N_6O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 507,2, 509,2; знайдено: 507,0, 509,0.

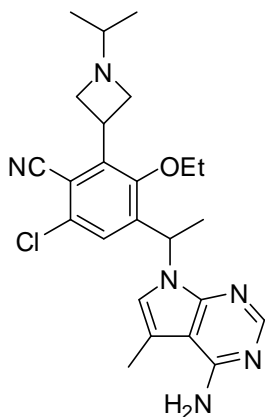
Стадія 8: 1-[1-(3-азетидин-3-іл-4,5-дихлор-2-метоксифеніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-4-амін

Розчин трет-бутил-3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[4,3-с]піридин-1-іл)етил]-5,6-дихлор-2-метоксифеніл}азетидин-1-карбоксилату (0,97 г, 1,9 ммоль) в метиленхлориді (20 мл) обробили трифтороцтовою кислотою (10 мл) і перемішували при 20 °C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш концентрували, а залишок розбавили метанолом (~20 мл) і обробили насиченим розчином бікарбонату натрію (до pH~8). Реакційну суміш концентрували для видалення метанолу. Маслянисту речовину, яка суспендована в водному шарі, екстрагували в 5:1 суміші дихлорметану/ізопропанолу, висушили над сульфатом магнію, відфільтрували і концентрували з одержанням заданого продукту (0,77 г, 99%), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. РХМС для  $C_{18}H_{21}Cl_2N_6O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 407,1, 409,1; знайдено: 407,0, 409,0.

Стадія 9: 1-{1-[4,5-дихлор-3-(1-етилазетидин-3-іл)-2-метоксифеніл]етил}-3-метил-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-4-амін

Розчин 1-[1-(3-азетидин-3-іл-4,5-дихлор-2-метоксифеніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-4-аміну (40 мг, 0,098 ммоль) в метанолі (2,6 мл) обробили ціаноборгідридом натрію (15 мг, 0,25 ммоль), потім ацетальдегідом (22 мкл, 0,39 ммоль) і перемішували при 20 °C протягом 20 хвилин. Реакційну суміш погасили оцтовою кислотою (130 мкл, 2,3 ммоль), розбавили метанолом і очистили препаративною РХМС (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1% гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 60 мл/хв.) з одержанням заданого продукту у вигляді суміші енантіомерів. Цю рацемічну суміш розділили хіральною ВЕРХ (RT = 18,6 хв. і 22,0 хв.; колонка Phenomenex Lux Cellulose C-4, 21,2 x 250 мм, розмір часток 5 мікрон, елюючи 5% етанолу в гексанах при 18 мл/хв., 2,5 мг/введ) з одержанням заданого ізомера піка 1 (11 мг, 26%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.11 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.33 (br s, 2H), 6.21 (q, J = 6.9 Гц, 1H), 3.98 – 3.77 (m, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.92 – 2.83 (m, 1H), 2.79 – 2.72 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.35 – 2.22 (m, 2H), 1.70 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 0.86 (t, J = 7.1 Гц, 3H). РХМС для  $C_{20}H_{25}Cl_2N_6O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 435,1; знайдено: 435,0.

Приклад 307: 4-[1-(4-аміно-5-метил-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-7-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-(1-ізопропілазетидин-3-іл)бензонітрил



Стадія 1: трет-бутил-3-{3-[1-(4-аміно-5-метил-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-7-іл)етил]-5-хлор-6-ціано-2-етоксифеніл}азетидин-1-карбоксилат

5      Задану сполуку отримували по способу Прикладу 212, стадія 5 (хіральна проміжна сполука), з використанням 5-метил-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-амін [ACES Pharma] замість 3-метил-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-4-аміну як вихідного матеріалу, з виходом 18%.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.13 (s, 1H), 6.93 (br s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.17 (q,  $J = 7.1$  Гц, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.40 – 4.27 (m, 4H), 4.27 – 4.18 (m, 1H), 4.03 – 3.92 (m, 1H), 3.80 – 3.70 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.74 (d,  $J = 7.1$  Гц, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.40 (t,  $J = 7.0$  Гц, 3H). РХМС для  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{ClN}_6\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ :  $m/z = 511,2$ ; знайдено: 511,2.

Стадія 2: 4-[1-(4-аміно-5-метил-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-7-іл)етил]-2-азетидин-3-іл-6-хлор-3-етоксибензонітрил

15      Задану сполуку отримували по способу Прикладу 212, стадія 6, з використанням трет-бутил-3-{3-[1-(4-аміно-5-метил-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-7-іл)етил]-5-хлор-6-ціано-2-етоксифеніл}азетидин-1-карбоксилат замість трет-бутил-3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-ціано-2-етоксифеніл}азетидин-1-карбоксилату як вихідного матеріалу, з виходом 99%. РХМС для  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClN}_6\text{O}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ :  $m/z = 411,2$ ; знайдено: 411,1.

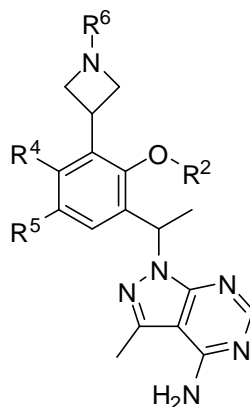
20      Стадія 3: 4-[1-(4-аміно-5-метил-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-7-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-(1-ізопропілазетидин-3-іл)бензонітрил

25      Задану сполуку отримували по способу Прикладу 213, з використанням 4-[1-(4-аміно-5-метил-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-7-іл)етил]-2-азетидин-3-іл-6-хлор-3-етоксибензонітрилу замість 4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-1-іл)етил]-2-азетидин-3-іл-6-хлор-3-етоксибензонітрилу і ацетону замість формальдегіду як вихідних матеріалів, з виходом 65%. Продукт виділили у вигляді одного енантіомера.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}$ )  $\delta$  7.95 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.16 – 7.13 (m, 1H), 6.58 (s, 2H), 6.11 (q,  $J = 7.1$  Гц, 1H), 4.04 – 3.67 (m, 5H), 3.04 – 2.92 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.27 – 2.12 (m, 1H), 1.69 (d,  $J = 7.1$  Гц, 3H), 1.30 (t,  $J = 6.9$  Гц, 3H), 0.85 (dd,  $J = 6.1, 1.8$  Гц, 6H). РХМС для  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{ClN}_6\text{O}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ :  $m/z = 453,2$ ; знайдено: 453,3.

30      Синтезовані сполуки

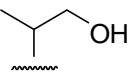
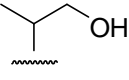
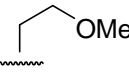
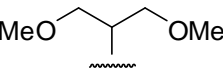
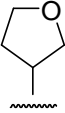

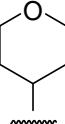
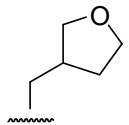
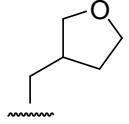
Експериментальні способи для сполук Прикладів 214-218, 221-235, 238, 240-246, 248-260, 263-267, 270, 271, 274-280, 282-284, 286-288, 290, 291, 294, 295, 297, 299-306, 308 і 309 представлені в Таблицях 4 і 5.

Таблиця 4

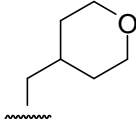

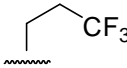

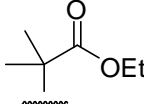
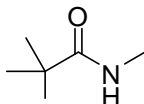
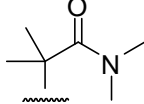

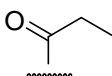
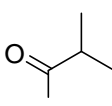


№ Прикладу	Назва	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Соль	Спосіб <sup>1</sup>
214	4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-(1-етилазетидин-3-іл)бензонітрил <sup>3</sup>	Et	CN	Cl		-	213
215	4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-(1-ізопропілазетидин-3-іл)бензонітрил <sup>3</sup>	Et	CN	Cl		-	213
216	4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-(1-ізобутилазетидин-3-іл)бензонітрил <sup>3</sup>	Et	CN	Cl		-	213
217	4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-2-[1-(циклопропілметил)азетидин-3-іл]-3-етоксибензонітрил <sup>3</sup>	Et	CN	Cl		-	213
218	4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-2-(1-циклобутилазетидин-3-іл)-3-етоксибензонітрил <sup>3</sup>	Et	CN	Cl		-	213
221	4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-[1-[(2R)-2-гідроксипропіл]азетидин-3-іл]бензонітрил <sup>5</sup>	Et	CN	Cl		-	220
222	4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-[1-(2-гідрокси-2-метилпропіл)азетидин-3-іл]бензонітрил <sup>3</sup>	Et	CN	Cl		-	220

Таблиця 4 (продовження)

№ Прикладу	Назва	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Соль	Спосіб <sup>1</sup>
223	4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-[1-(2-гідрокси-1-метилетил)азетидин-3-іл]бензонітрил (з піка 1) <sup>5</sup>	Et	CN	Cl		-	272/273
224	4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-[1-(2-гідрокси-1-метилетил)азетидин-3-іл]бензонітрил (з піка 2) <sup>5</sup>	Et	CN	Cl		-	272/273
225	4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-[1-(2-метоксіетил)азетидин-3-іл]бензонітрил <sup>3</sup>	Et	CN	Cl		-	213
226	4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-[1-(2-метокси-1-(метоксиметил)етил)азетидин-3-іл]бензонітрил <sup>3</sup>	Et	CN	Cl		-	213
227	4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-[1-(тетрагідрофуран-3-іл)азетидин-3-іл]бензонітрил (з піка 1) <sup>5</sup>	Et	CN	Cl		-	272/273
228	4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-[1-(тетрагідрофуран-3-іл)азетидин-3-іл]бензонітрил (з піка 2) <sup>5</sup>	Et	CN	Cl		-	272/273
229	4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-[1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)азетидин-3-іл]бензонітрил <sup>3</sup>	Et	CN	Cl		-	213
230	4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-[1-(тетрагідрофуран-3-ілметил)азетидин-3-іл]бензонітрил (з піка 1) <sup>5</sup>	Et	CN	Cl		-	272/273
231	4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-[1-(тетрагідрофуран-3-ілметил)азетидин-3-іл]бензонітрил (з піка 2) <sup>5</sup>	Et	CN	Cl		-	272/273

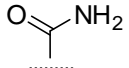
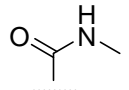
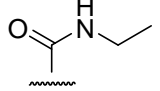
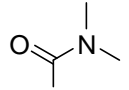
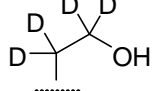


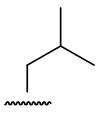


Таблиця 4 (продовження)

№ Прикла ДУ	Назва	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Соль	Спосіб <sup>1</sup>
232	4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-[1-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)азетидин-3-іл]бензонітрил <sup>3</sup>	Et	CN	Cl		-	213
233	4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-[1-(2,2,2-трифторетил)азетидин-3-іл]бензонітрил <sup>3</sup>	Et	CN	Cl		-	219
234	4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-[1-(3,3,3-трифторпропіл)азетидин-3-іл]бензонітрил <sup>3</sup>	Et	CN	Cl		-	213
235	4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-2-[1-(ціанометил)азетидин-3-іл]-3-етоксибензонітрил <sup>3</sup>	Et	CN	Cl		-	219
238	Етил 2-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-ціано-2-етоксифеніл}азетидин-1-іл)-2-метилпропаноат <sup>3</sup>	Et	CN	Cl		-	236
240	2-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-ціано-2-етоксифеніл}азетидин-1-іл)-N,2-диметилпропанамід <sup>3</sup>	Et	CN	Cl		-	239
241	2-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-ціано-2-етоксифеніл}азетидин-1-іл)-N,N,2-триметилпропанамід <sup>3</sup>	Et	CN	Cl		-	239
242	2-(1-ацетилазетидин-3-іл)-4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етоксибензонітрил <sup>3</sup>	Et	CN	Cl		-	281
243	4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-(1-пропіонілазетидин-3-іл)бензонітрил <sup>3</sup>	Et	CN	Cl		ТФК	281
244	4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-(1-ізобутирилазетидин-3-іл)бензонітрил <sup>3</sup>	Et	CN	Cl		-	281

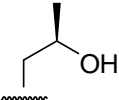
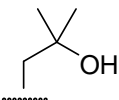


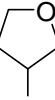
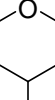
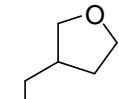
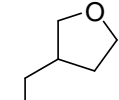
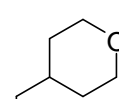
Таблиця 4 (продовження)

№ Прикладу	Назва	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Соль	Спосіб <sup>1</sup>
245	4-[1-(4-іміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-2-[1-(2,2-диметилпропаноіл)азетидин-3-іл]-3-етоксибензонітрил <sup>3</sup>	Et	CN	Cl		-	281
246	4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-2-[1-(циклопропілкарбоніл)азетидин-3-іл]-3-етоксибензонітрил <sup>3</sup>	Et	CN	Cl		-	281
248	4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-[1-(метилсульфоніл)азетидин-3-іл]бензонітрил <sup>3</sup>	Et	CN	Cl		-	285
249	4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-[1-(етилсульфоніл)азетидин-3-іл]бензонітрил <sup>3</sup>	Et	CN	Cl		-	285
250	4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-[1-(ізопропілсульфоніл)азетидин-3-іл]бензонітрил <sup>3</sup>	Et	CN	Cl		-	285
251	4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-2-[1-(циклопропілсульфоніл)азетидин-3-іл]-3-етоксибензонітрил <sup>3</sup>	Et	CN	Cl		ТФК	285
252	Метил-3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-ціано-2-етоксифеніл}азетидин-1-карбоксилат <sup>3</sup>	Et	CN	Cl		-	289
253	Етил 3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-ціано-2-етоксифеніл}азетидин-1-карбоксилат <sup>3</sup>	Et	CN	Cl		-	289
254	Ізопропіл 3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-ціано-2-етоксифеніл}азетидин-1-карбоксилат <sup>3</sup>	Et	CN	Cl		-	289
255	3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-ціано-2-етоксифеніл}-N-(трет-бутил)азетидин-1-карбоксамід <sup>3</sup>	Et	CN	Cl		-	292

Таблиця 4 (продовження)

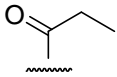
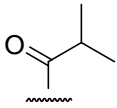
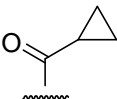
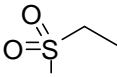
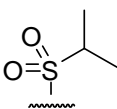
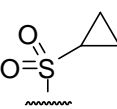
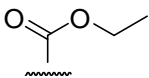
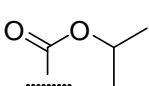
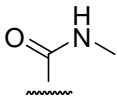
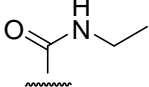
№ Прикла ду	Назва	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Соль	Спосіб <sup>1</sup>
256	3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-ціано-2-етоксифеніл}азетидин-1-карбоксамід <sup>3</sup>	Et	CN	Cl		ТФК	293
257	3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-ціано-2-етоксифеніл}-N-метилазетидин-1-карбоксамід <sup>3</sup>	Et	CN	Cl		-	292
258	3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-ціано-2-етоксифеніл}-N-етилазетидин-1-карбоксамід <sup>3</sup>	Et	CN	Cl		-	292
259	3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-ціано-2-етоксифеніл}-N,N-диметилазетидин-1-карбоксамід <sup>3</sup>	Et	CN	Cl		-	296
260	4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-[1-(2-гідроксіетил)азетидин-3-іл]бензонітрил-d4 <sup>3</sup>	Et	CN	Cl		-	219
263	4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-2-(1-етилазетидин-3-іл)-3-метоксибензонітрил <sup>3</sup>	Me	CN	Cl		-	262
264	4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-2-(1-ізопропілазетидин-3-іл)-3-метоксибензонітрил <sup>3</sup>	Me	CN	Cl		-	262
265	4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-2-(1-ізобутилазетидин-3-іл)-3-метоксибензонітрил <sup>3</sup>	Me	CN	Cl		-	262
266	4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-2-[1-(циклопропілметил)азетидин-3-іл]-3-метоксибензонітрил <sup>3</sup>	Me	CN	Cl		-	262
267	4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-2-(1-циклобутилазетидин-3-іл)-3-метоксибензонітрил <sup>3</sup>	Me	CN	Cl		-	262

Таблиця 4 (продовження)

№ Прикла ДУ	Назва	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Соль	Спосіб <sup>1</sup>
270	4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-2-{1-[(2R)-2-гідроксипропіл]азетидин-3-іл}-3-метоксибензонітрил <sup>5</sup>	Me	CN	Cl		-	269
271	4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-2-[1-(2-гідрокси-2-метилпропіл)азетидин-3-іл]-3-метоксибензонітрил <sup>3</sup>	Me	CN	Cl		-	269
274	4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-метокси-2-(1-оксетан-3-іл)азетидин-3-іл)бензонітрил <sup>3</sup>	Me	CN	Cl		-	262
275	4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-метокси-2-[1-(тетрагідрофуран-3-іл)азетидин-3-іл]бензонітрил (з піка 1) <sup>5</sup>	Me	CN	Cl		-	272/273
276	4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-метокси-2-[1-(тетрагідрофуран-3-іл)азетидин-3-іл]бензонітрил (з піка 2) <sup>5</sup>	Me	CN	Cl		-	272/273
277	4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-метокси-2-[1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)азетидин-3-іл]бензонітрил <sup>3</sup>	Me	CN	Cl		-	262
278	4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-метокси-2-[1-(тетрагідрофуран-3-іл)метил]азетидин-3-іл)бензонітрил (з піка 1) <sup>5</sup>	Me	CN	Cl		-	272/273
279	4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-метокси-2-[1-(тетрагідрофуран-3-іл)метил]азетидин-3-іл)бензонітрил (з піка 2) <sup>5</sup>	Me	CN	Cl		-	272/273
280	4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-метокси-2-[1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил]азетидин-3-іл)бензонітрил <sup>3</sup>	Me	CN	Cl		-	262



Таблиця 4 (продовження)

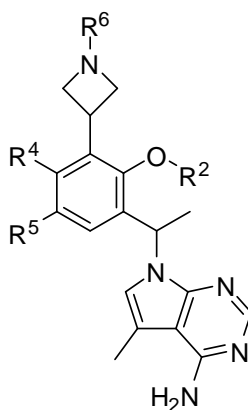
№ Прикладу	Назва	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Соль	Спосіб <sup>1</sup>
282	4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-метокси-2-(1-пропіонілазетидин-3-іл)бензонітрил <sup>3</sup>	Me	CN	Cl		-	281
283	4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-2-(1-ізобутирилазетидин-3-іл)-3-метоксибензонітрил <sup>3</sup>	Me	CN	Cl		-	281
284	4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-2-[1-(циклопропілкарбоніл)азетидин-3-іл]-3-метоксибензонітрил <sup>3</sup>	Me	CN	Cl		-	281
286	4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-2-[1-(етилсульфоніл)азетидин-3-іл]-3-метоксибензонітрил <sup>3</sup>	Me	CN	Cl		-	285
287	4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-2-[1-(ізопропілсульфоніл)азетидин-3-іл]-3-метоксибензонітрил <sup>3</sup>	Me	CN	Cl		-	285
288	4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-2-[1-(циклопропілсульфоніл)азетидин-3-іл]-3-метоксибензонітрил <sup>3</sup>	Me	CN	Cl		-	285
290	Етил 3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-ціано-2-метоксифеніл}азетидин-1-карбоксилат <sup>3</sup>	Me	CN	Cl		-	289
291	Ізопропіл 3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-ціано-2-метоксифеніл}азетидин-1-карбоксилат <sup>3</sup>	Me	CN	Cl		-	289
294	3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-ціано-2-метоксифеніл}-N-метилазетидин-1-карбоксамід <sup>3</sup>	Me	CN	Cl		-	292
295	3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-ціано-2-метоксифеніл}-N-етилазетидин-1-карбоксамід <sup>3</sup>	Me	CN	Cl		-	292

Таблиця 4 (продовження)

№ Прикладу	Назва	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Соль	Спосіб <sup>1</sup>
297	4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-2-[1-(2-гідроксіетил)азетидин-3-іл]-3-метоксибензонітрил-d <sup>3</sup>	Me	CN	Cl		-	268
299	1-{1-[4,5-дихлор-3-(1-ізопропілазетидин-3-іл)-2-метоксифеніл]етил}-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін (Пік 1) <sup>3</sup>	Me	Cl	Cl		-	298
300	2-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5,6-дихлор-2-метоксифеніл}азетидин-1-іл)етано (Пік 1) <sup>3</sup>	Me	Cl	Cl		-	298 і 219
301	(2S)-1-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5,6-дихлор-2-метоксифеніл}азетидин-1-іл)пропан-2-ол (Пік 1) <sup>5</sup>	Me	Cl	Cl		-	298 і 220
302	(2R)-1-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5,6-дихлор-2-метоксифеніл}азетидин-1-іл)пропан-2-ол (Пік 1) <sup>5</sup>	Me	Cl	Cl		-	298 і 220
303	1-(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5,6-дихлор-2-метоксифеніл}азетидин-1-іл)-2-метилпропан-2-ол (Пік 2) <sup>3</sup>	Me	Cl	Cl		-	298 і 220
304	1-{1-[4,5-дихлор-2-метокси-3-(1-оксетан-3-ілазетидин-3-іл)феніл]етил}-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін (Пік 1) <sup>3</sup>	Me	Cl	Cl		-	298 і 213
305	(3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5,6-дихлор-2-метоксифеніл}азетидин-1-іл)ацетонітрил (Пік 2) <sup>3</sup>	Me	Cl	Cl		-	298 і 219
306	1-{1-[3-(1-ацетилазетидин-3-іл)-4,5-дихлор-2-метоксифеніл]етил}-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін (Пік 2) <sup>3</sup>	Me	Cl	Cl		-	298 і 281

<sup>1</sup> Синтезували по експериментальному способу вказаної сполуки;<sup>3</sup> Сполуку виділили у вигляді одного енантіомера;<sup>5</sup> Сполуку виділили у вигляді одного діастереомера.

Таблиця 5



№ Прикладу	Назва	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Соль	Спосіб <sup>1</sup>
308	4-[1-(4-аміно-5-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-[1-(2-гідроксіетил)азетидин-3-іл]бензонітрил <sup>3</sup>	Et	CN	Cl		-	307 і 219
309	4-[1-(4-аміно-5-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-{1-[(2S)-2-гідроксипропіл]азетидин-3-іл}бензонітрил <sup>5</sup>	Et	CN	Cl		-	220 и 219

<sup>1</sup>Синтезували по експериментальному способу вказаної сполуки;

<sup>3</sup>Сполуку виділили у вигляді одного енантіомера;

<sup>5</sup>Сполуку виділили у вигляді одного діастереомера.

Аналітичні дані

- 5 Дані <sup>1</sup>H ЯМР (спектрометр Varian Inova 500, спектрометр Mercury 400 або спектрометр Varian (або Mercury) 300) і мас-спектральні дані РХМС (МС) для Прикладів 214-218, 221-235, 238, 240-246, 248-260, 263-267, 270, 271, 274-280, 282-284, 286-288, 290, 291, 294, 295, 297, 299, 300-306, 308 і 309 представлені нижче в Таблиці 6.

Таблиця 6

№ Прикладу	МС [M+H] <sup>+</sup>	Розчинник	МГц	<sup>1</sup> H ЯМР спектри
214	440,2	ДМСО-d <sub>6</sub>	400	δ 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.23 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 4.09 – 3.98 (m, 1H), 3.93 – 3.84 (m, 2H), 3.84 – 3.75 (m, 1H), 3.74 – 3.65 (m, 1H), 3.01 – 2.89 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.33 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 1.71 (d, J = 7.0 Гц, 3H), 1.33 (t, J = 6.9 Гц, 3H), 0.86 (t, J = 7.2 Гц, 3H).
215	454,3	ДМСО-d <sub>6</sub>	400	δ 8.11 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.23 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 4.02 – 3.91 (m, 1H), 3.90 – 3.76 (m, 3H), 3.75 – 3.65 (m, 1H), 3.05 – 2.92 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.25 – 2.14 (m, 1H), 1.71 (d, J = 7.0 Гц, 3H), 1.33 (t, J = 6.9 Гц, 3H), 0.90 – 0.78 (m, 6H).
216	468,3	ДМСО-d <sub>6</sub>	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.22 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 4.09 (br s, 1H), 3.92 (brs, 2H), 3.83 – 3.76 (m, 1H), 3.75 – 3.65 (m, 1H), 3.01 (br s, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.16 (br s, 2H), 1.71 (d, J = 7.0 Гц, 3H), 1.54 (br s, 1H), 1.32 (t, J = 6.9 Гц, 3H), 0.83 (d, J = 6.6 Гц, 6H).

Таблиця 6 (продовження)

№ Прикладу	МС [M+H] <sup>+</sup>	Розчинник	МГц	<sup>1</sup> H ЯМР спектри
217	466,3	ДМСО-d <sub>6</sub>	400	δ 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.23 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 4.12 – 4.01 (m, 1H), 3.96 – 3.87 (m, 2H), 3.84 – 3.75 (m, 1H), 3.74 – 3.64 (m, 1H), 3.08 – 2.96 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.20 (d, J = 6.7 Гц, 2H), 1.71 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 1.32 (t, J = 6.9 Гц, 3H), 0.77 – 0.66 (m, 1H), 0.40 – 0.33 (m, 2H), 0.07 – 0.00 (m, 2H).
218	466,2	ДМСО-d <sub>6</sub>	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.34 (br s, 2H), 6.22 (q, J = 6.9 Гц, 1H), 4.10 – 3.95 (m, 1H), 3.85 – 3.61 (m, 4H), 3.13 – 2.92 (m, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.92 – 1.81 (m, 2H), 1.79 – 1.50 (m, 7H), 1.32 (t, J = 6.9 Гц, 3H).
221	470,2	ДМСО-d <sub>6</sub>	400	δ 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.23 (q, J = 7.1 Гц, 1H), 4.35 (d, J = 4.5 Гц, 1H), 4.12 – 3.98 (m, 1H), 3.98 – 3.88 (m, 2H), 3.84 – 3.74 (m, 1H), 3.73 – 3.64 (m, 1H), 3.61 – 3.51 (m, 1H), 3.07 (q, J = 8.4 Гц, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.28 (d, J = 5.9 Гц, 2H), 1.71 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 1.32 (t, J = 6.9 Гц, 3H), 1.00 (d, J = 6.2 Гц, 3H).
222	484,3	ДМСО-d <sub>6</sub>	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.23 (q, J = 6.9 Гц, 1H), 4.16 – 3.88 (m, 4H), 3.86 – 3.61 (m, 2H), 3.19 – 3.04 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.26 (s, 2H), 1.71 (d, J = 7.0 Гц, 3H), 1.32 (t, J = 6.9 Гц, 3H), 1.04 (s, 6H).
223	470,2	ДМСО-d <sub>6</sub>	400	δ 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.23 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 4.44 (br s, 1H), 4.05 – 3.95 (m, 1H), 3.94 – 3.89 (m, 1H), 3.88 – 3.82 (m, 1H), 3.82 – 3.75 (m, 1H), 3.74 – 3.65 (m, 1H), 3.17 – 3.07 (m, 2H), 3.07 – 2.99 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.20 – 2.13 (m, 1H), 1.71 (d, J = 7.0 Гц, 3H), 1.37 – 1.29 (m, 3H), 0.86 – 0.78 (m, 3H).
224	470,2	ДМСО-d <sub>6</sub>	400	δ 8.11 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.23 (q, J = 6.6 Гц, 1H), 4.43 (br s, 1H), 4.05 – 3.90 (m, 2H), 3.87 – 3.75 (m, 2H), 3.73 – 3.64 (m, 1H), 3.16 – 3.02 (m, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.23 – 2.11 (m, 1H), 1.71 (d, J = 6.9 Гц, 3H), 1.37 – 1.29 (m, 3H), 0.86 – 0.79 (m, 3H).
225	470,2	ДМСО-d <sub>6</sub>	400	δ 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.23 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 4.12 – 4.01 (m, 2H), 3.95 – 3.84 (m, 2H), 3.83 – 3.74 (m, 1H), 3.74 – 3.64 (m, 1H), 3.31 – 3.26 (m, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.13 – 3.02 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.71 (d, J = 7.0 Гц, 3H), 1.32 (t, J = 7.0 Гц, 3H).
226	514,2	ДМСО-d <sub>6</sub>	400	δ 8.11 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.33 (br s, 2H), 6.23 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 4.08 – 3.98 (m, 1H), 3.91 – 3.82 (m, 2H), 3.82 – 3.74 (m, 1H), 3.74 – 3.64 (m, 1H), 3.28 – 3.15 (m, 12H), 2.54 (s, 3H), 1.71 (d, J = 7.0 Гц, 3H), 1.32 (t, J = 6.9 Гц, 3H).
227	482,2	ДМСО-d <sub>6</sub>	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.33 (br s, 2H), 6.23 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 4.11 – 3.97 (m, 1H), 3.94 – 3.77 (m, 3H), 3.76 – 3.58 (m, 3H), 3.56 – 3.43 (m, 2H), 3.10 – 2.97 (m, 2H), 2.96 – 2.87 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.71 (d, J = 7.0 Гц, 3H), 1.67 – 1.56 (m, 2H), 1.34 (t, J = 6.9 Гц, 3H).
228	482,3	ДМСО-d <sub>6</sub>	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.36 (br s, 2H), 6.23 (q, J = 6.9 Гц, 1H), 4.11 – 3.97 (m, 1H), 3.93 – 3.57 (m, 6H), 3.56 – 3.40 (m, 2H), 3.12 – 3.04 (m, 1H), 3.03 – 2.96 (m, 1H), 2.95 – 2.87 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.79 – 1.56 (m, 5H), 1.34 (t, J = 6.9 Гц, 3H).

Таблиця 6 (продовження)

№ Прикладу	МС [M+H] <sup>+</sup>	Розчинник	МГц	<sup>1</sup> Н ЯМР спектри
229	496,3	ДМСО-d <sub>6</sub>	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.34 (br s, 2H), 6.23 (q, J = 6.9 Гц, 1H), 4.14 – 3.95 (m, 1H), 3.94 – 3.63 (m, 6H), 3.29 – 3.17 (m, 2H), 3.12 – 2.96 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.23 – 2.09 (m, 1H), 1.71 (d, J = 7.0 Гц, 3H), 1.65 – 1.52 (m, 2H), 1.33 (t, J = 6.9 Гц, 3H), 1.19 – 1.08 (m, 2H).
230	496,2	ДМСО-d <sub>6</sub>	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.36 (br s, 2H), 6.22 (q, J = 6.8 Гц, 1H), 4.16 – 3.99 (m, 1H), 3.98 – 3.51 (m, 7H), 3.30 – 3.24 (m, 1H), 3.10 – 2.98 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.33 (d, J = 7.4 Гц, 2H), 2.21 – 2.09 (m, 1H), 1.97 – 1.83 (m, 1H), 1.71 (d, J = 7.0 Гц, 3H), 1.52 – 1.37 (m, 1H), 1.33 (t, J = 6.9 Гц, 3H).
231	496,3	ДМСО-d <sub>6</sub>	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.22 (q, J = 6.7 Гц, 1H), 4.14 – 4.00 (m, 1H), 3.96 – 3.86 (m, 2H), 3.84 – 3.52 (m, 5H), 3.29 – 3.22 (m, 1H), 3.12 – 2.96 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.33 (d, J = 7.3 Гц, 2H), 2.22 – 2.09 (m, 1H), 1.99 – 1.83 (m, 1H), 1.71 (d, J = 7.0 Гц, 3H), 1.53 – 1.38 (m, 1H), 1.33 (t, J = 6.8 Гц, 3H).
232	510,3	ДМСО-d <sub>6</sub>	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.22 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 4.15 – 4.00 (m, 1H), 3.96 – 3.84 (m, 2H), 3.83 – 3.73 (m, 3H), 3.72 – 3.62 (m, 1H), 3.30 – 3.18 (m, 2H), 3.08 – 2.94 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.22 (d, J = 6.3 Гц, 2H), 1.71 (d, J = 7.0 Гц, 3H), 1.55 (d, J = 11.7 Гц, 3H), 1.32 (t, J = 6.9 Гц, 3H), 1.17 – 1.01 (m, 2H).
233	494,1	ДМСО-d <sub>6</sub>	400	δ 8.11 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.29 (br s, 2H), 6.23 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 4.26 – 4.15 (m, 1H), 4.03 – 3.94 (m, 2H), 3.86 – 3.65 (m, 2H), 3.42 (q, J = 9.1 Гц, 2H), 3.20 (q, J = 10.2 Гц, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.71 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 1.33 (t, J = 6.9 Гц, 3H).
234	508,2	ДМСО-d <sub>6</sub>	400	δ 8.11 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.23 (q, J = 6.9 Гц, 1H), 4.13 – 4.02 (m, 1H), 3.98 – 3.87 (m, 2H), 3.84 – 3.75 (m, 1H), 3.74 – 3.65 (m, 1H), 3.13 – 3.03 (m, 2H), 2.61 – 2.51 (m, 5H), 2.38 – 2.23 (m, 2H), 1.71 (d, J = 7.0 Гц, 3H), 1.33 (t, J = 6.9 Гц, 3H).
235	451,1	ДМСО-d <sub>6</sub>	400	δ 8.11 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.31 (br s, 2H), 6.23 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 4.22 – 4.11 (m, 1H), 3.91 (q, J = 6.8 Гц, 2H), 3.84 – 3.74 (m, 1H), 3.72 – 3.61 (m, 3H), 3.32 – 3.21 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.72 (d, J = 7.0 Гц, 3H), 1.31 (t, J = 6.9 Гц, 3H).
238	526,2	ДМСО-d <sub>6</sub>	400	δ 8.11 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.22 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 4.09 – 3.95 (m, 3H), 3.85 – 3.75 (m, 3H), 3.74 – 3.64 (m, 1H), 3.53 – 3.41 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.71 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 1.31 (t, J = 7.0 Гц, 3H), 1.10 (s, 6H), 0.95 (t, J = 7.1 Гц, 3H).
240	511,3	ДМСО-d <sub>6</sub>	400	δ 8.11 (s, 1H), 7.77 (q, J = 4.4 Гц, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.23 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 4.08 – 3.98 (m, 1H), 3.85 – 3.75 (m, 1H), 3.74 – 3.62 (m, 3H), 3.38 – 3.34 (m, 1H), 3.31 – 3.27 (m, 1H), 2.57 (d, J = 4.7 Гц, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.71 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 1.32 (t, J = 7.0 Гц, 3H), 1.02 (s, 6H).
241	511,3	ДМСО-d <sub>6</sub>	400	δ 8.11 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.01 (s, 2H), 6.26 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 4.12 – 4.00 (m, 1H), 3.88 – 3.79 (m, 2H), 3.69 – 3.62 (m, 2H), 3.48 – 3.35 (m, 2H), 3.15 (br s, 6H), 2.57 (s, 3H), 1.76 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 1.36 (t, J = 7.0 Гц, 3H), 1.15 (d, J = 1.7 Гц, 6H).

Таблиця 6 (продовження)

№ Прикладу	МС [M+H] <sup>+</sup>	Розчинник	МГц	<sup>1</sup> Н ЯМР спектри
242	454,2	ДМСО-d <sub>6</sub>	400	δ 8.11 (s, 1H), 7.54 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 7.33 (br s, 2H), 6.25 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 4.57 – 4.35 (m, 3H), 4.28 – 4.19 (m, 1H), 4.18 – 4.08 (m, 1H), 3.85 – 3.74 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.76 (d, J = 2.3 Гц, 3H), 1.72 (d, J = 7.0 Гц, 3H), 1.37 (t, J = 6.9 Гц, 3H).
243	468,2	ДМСО-d <sub>6</sub>	300	δ 8.28 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.28 (q, J = 6.9 Гц, 1H), 4.58 – 4.35 (m, 3H), 4.31 – 4.06 (m, 2H), 3.88 – 3.70 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.12 – 1.99 (m, 2H), 1.75 (d, J = 7.0 Гц, 3H), 1.38 (t, J = 6.9 Гц, 3H), 0.95 (t, J = 7.5 Гц, 3H).
244	482,3	ДМСО-d <sub>6</sub>	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.34 (br s, 2H), 6.25 (q, J = 6.9 Гц, 1H), 4.62 – 4.36 (m, 3H), 4.30 – 4.06 (m, 2H), 3.87 – 3.74 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.46 – 2.39 (m, 1H), 1.72 (d, J = 7.0 Гц, 3H), 1.38 (t, J = 6.9 Гц, 3H), 1.01 – 0.92 (m, 6H).
245	496,1	ДМСО-d <sub>6</sub>	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.25 (q, J = 6.9 Гц, 1H), 4.70 (br s, 2H), 4.50 – 4.36 (m, 1H), 4.22 (br s, 2H), 3.86 – 3.74 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.72 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 1.38 (t, J = 6.9 Гц, 3H), 1.11 (s, 9H).
246	480,2	ДМСО-d <sub>6</sub>	300	δ 8.12 (s, 1H), 7.55 (d, J = 3.1 Гц, 1H), 7.36 (br s, 2H), 6.25 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 4.72 – 4.62 (m, 1H), 4.61 – 4.42 (m, 2H), 4.31 – 4.10 (m, 2H), 3.87 – 3.74 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.73 (d, J = 7.0 Гц, 3H), 1.61 – 1.48 (m, 1H), 1.38 (t, J = 6.9 Гц, 3H), 0.76 – 0.63 (m, 4H).
248	490,1	ДМСО-d <sub>6</sub>	300	δ 8.12 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.24 (q, J = 6.9 Гц, 1H), 4.54 – 4.39 (m, 1H), 4.25 – 4.11 (m, 4H), 3.88 – 3.65 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.73 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 1.34 (t, J = 6.9 Гц, 3H).
249	504,2	ДМСО-d <sub>6</sub>	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.23 (q, J = 6.7 Гц, 1H), 4.56 – 4.38 (m, 1H), 4.29 – 4.10 (m, 4H), 3.88 – 3.65 (m, 2H), 3.15 (q, J = 7.4 Гц, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.73 (d, J = 7.0 Гц, 3H), 1.34 (t, J = 6.9 Гц, 3H), 1.20 (t, J = 7.3 Гц, 3H).
250	518,2	ДМСО-d <sub>6</sub>	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.23 (q, J = 6.9 Гц, 1H), 4.55 – 4.40 (m, 1H), 4.26 – 4.10 (m, 4H), 3.88 – 3.65 (m, 2H), 3.31 – 3.26 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.73 (d, J = 7.0 Гц, 3H), 1.34 (t, J = 6.9 Гц, 3H), 1.23 (d, J = 6.8 Гц, 6H).
251	516,2	ДМСО-d <sub>6</sub>	300	δ 8.27 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.27 (q, J = 6.9 Гц, 1H), 4.58 – 4.42 (m, 1H), 4.31 – 4.13 (m, 4H), 3.90 – 3.64 (m, 2H), 2.84 – 2.69 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.75 (d, J = 7.0 Гц, 3H), 1.34 (t, J = 6.9 Гц, 3H), 1.01 – 0.96 (m, 2H), 0.93 – 0.88 (m, 2H).
252	470,1	ДМСО-d <sub>6</sub>	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.34 (br s, 2H), 6.24 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 4.52 – 4.37 (m, 1H), 4.35 – 4.19 (m, 4H), 3.79 (q, J = 6.8 Гц, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.72 (d, J = 7.0 Гц, 3H), 1.37 (t, J = 6.9 Гц, 3H).
253	484,2	ДМСО-d <sub>6</sub>	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.34 (br s, 2H), 6.24 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 4.52 – 4.37 (m, 1H), 4.35 – 4.17 (m, 4H), 4.00 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 3.79 (q, J = 6.9 Гц, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.72 (d, J = 7.0 Гц, 3H), 1.37 (t, J = 6.9 Гц, 3H), 1.15 (t, J = 7.1 Гц, 3H).

Таблиця 6 (продовження)

№ Прикладу	МС [M+H] <sup>+</sup>	Розчинник	МГц	<sup>1</sup> H ЯМР спектри
254	498,3	ДМСО-d <sub>6</sub>	300	δ 8.27 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.27 (q, J = 6.8 Гц, 1H), 4.80 – 4.66 (m, 1H), 4.49 – 4.35 (m, 1H), 4.33 – 4.14 (m, 4H), 3.87 – 3.69 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.74 (d, J = 7.0 Гц, 3H), 1.37 (t, J = 6.9 Гц, 3H), 1.15 (d, J = 6.2 Гц, 6H).
255	511,3	ДМСО-d <sub>6</sub>	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.31 (br s, 2H), 6.24 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.35 – 4.24 (m, 1H), 4.24 – 4.15 (m, 2H), 4.07 – 3.94 (m, 2H), 3.83 – 3.68 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.72 (d, J = 7.0 Гц, 3H), 1.36 (t, J = 6.9 Гц, 3H), 1.21 (s, 9H).
256	455,2	ДМСО-d <sub>6</sub>	400	δ 8.15 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.25 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 5.96 (br s, 2H), 4.40 – 4.30 (m, 1H), 4.24 – 4.16 (m, 2H), 4.15 – 4.01 (m, 2H), 3.85 – 3.68 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.73 (d, J = 7.0 Гц, 3H), 1.36 (t, J = 6.9 Гц, 3H).
257	469,2	ДМСО-d <sub>6</sub>	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.37 (q, J = 4.2 Гц, 1H), 6.24 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 4.43 – 4.29 (m, 1H), 4.24 – 4.15 (m, 2H), 4.13 – 3.99 (m, 2H), 3.85 – 3.68 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.51 (d, J = 4.7 Гц, 3H), 1.72 (d, J = 7.0 Гц, 3H), 1.36 (t, J = 6.9 Гц, 3H).
258	483,2	ДМСО-d <sub>6</sub>	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.44 (t, J = 5.6 Гц, 1H), 6.24 (q, J = 6.9 Гц, 1H), 4.43 – 4.28 (m, 1H), 4.26 – 4.14 (m, 2H), 4.12 – 3.98 (m, 2H), 3.86 – 3.67 (m, 2H), 3.04 – 2.92 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.72 (d, J = 7.0 Гц, 3H), 1.36 (t, J = 6.9 Гц, 3H), 0.97 (t, J = 7.1 Гц, 3H).
259	483,2	ДМСО-d <sub>6</sub>	400	δ 8.11 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.24 (q, J = 6.9 Гц, 1H), 4.42 – 4.32 (m, 1H), 4.31 – 4.24 (m, 2H), 4.22 – 4.12 (m, 2H), 3.85 – 3.71 (m, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.55 (s, 3H), 1.72 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 1.36 (t, J = 7.0 Гц, 3H).
260	460,2	ДМСО-d <sub>6</sub>	400	δ 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.23 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.11 – 4.01 (m, 1H), 3.95 – 3.87 (m, 2H), 3.84 – 3.74 (m, 1H), 3.74 – 3.64 (m, 1H), 3.12 – 3.01 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.71 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 1.33 (t, J = 6.9 Гц, 3H).
263	426,2	ДМСО-d <sub>6</sub>	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38 (br s, 2H), 6.24 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 4.11 – 3.97 (m, 1H), 3.95 – 3.84 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.00 – 2.88 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.39 – 2.27 (m, 2H), 1.72 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 0.86 (t, J = 7.1 Гц, 3H).
264	440,2	ДМСО-d <sub>6</sub>	400	δ 8.11 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.28 – 6.19 (m, 1H), 4.02 – 3.92 (m, 1H), 3.91 – 3.82 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.03 – 2.89 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.24 – 2.14 (m, 1H), 1.72 (d, J = 6.9 Гц, 3H), 0.84 (d, J = 5.9 Гц, 6H).
265	454,2	ДМСО-d <sub>6</sub>	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.34 (br s, 2H), 6.23 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 4.14 – 4.01 (m, 1H), 3.96 – 3.84 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.04 – 2.92 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.13 (d, J = 6.9 Гц, 2H), 1.72 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 1.60 – 1.45 (m, 1H), 0.83 (d, J = 6.6 Гц, 6H).
266	452,2	ДМСО-d <sub>6</sub>	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.37 (br s, 2H), 6.24 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 4.15 – 4.00 (m, 1H), 3.98 – 3.87 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.06 – 2.95 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.28 – 2.12 (m, 2H), 1.72 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 0.78 – 0.64 (m, 1H), 0.42 – 0.32 (m, 2H), 0.08 – -0.01 (m, 2H).

Таблица 6 (продовження)

№ Прикладу	МС [M+H] <sup>+</sup>	Розчинник	МГц	<sup>1</sup> Н ЯМР спектри
267	452,2	ДМСО-d <sub>6</sub>	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.38 (br s, 2H), 6.23 (q, J = 6.9 Гц, 1H), 4.10 – 3.95 (m, 1H), 3.83 – 3.70 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.10 – 2.92 (m, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.92 – 1.79 (m, 2H), 1.78 – 1.50 (m, 7H).
270	456,2	ДМСО-d <sub>6</sub>	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.34 (br s, 2H), 6.24 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 4.36 (d, J = 4.5 Гц, 1H), 4.13 – 4.00 (m, 1H), 3.99 – 3.87 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.61 – 3.52 (m, 1H), 3.11 – 3.01 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.28 (d, J = 5.4 Гц, 2H), 1.72 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 1.00 (d, J = 6.2 Гц, 3H).
271	470,3	ДМСО-d <sub>6</sub>	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.33 (br s, 2H), 6.23 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 4.16 – 3.91 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 3.17 – 3.05 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.26 (s, 2H), 1.72 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 1.04 (s, 6H).
274	454,1	ДМСО-d <sub>6</sub>	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.24 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 4.55 – 4.48 (m, 2H), 4.37 – 4.29 (m, 2H), 4.21 – 4.07 (m, 1H), 3.93 – 3.83 (m, 2H), 3.69 – 3.58 (m, 4H), 3.24 – 3.12 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.72 (d, J = 7.1 Гц, 3H).
275	468,2	ДМСО-d <sub>6</sub>	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.24 (q, J = 7.1 Гц, 1H), 4.11 – 3.97 (m, 1H), 3.95 – 3.82 (m, 2H), 3.75 – 3.58 (m, 6H), 3.56 – 3.41 (m, 2H), 3.08 – 2.97 (m, 2H), 2.94 – 2.87 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.72 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 1.68 – 1.56 (m, 1H).
276	468,2	ДМСО-d <sub>6</sub>	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.24 (q, J = 6.9 Гц, 1H), 4.11 – 3.98 (m, 1H), 3.94 – 3.83 (m, 2H), 3.74 – 3.58 (m, 6H), 3.52 (dd, J = 8.9, 5.1 Гц, 1H), 3.44 (dd, J = 8.9, 2.5 Гц, 1H), 3.11 – 2.95 (m, 2H), 2.95 – 2.86 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.72 (d, J = 7.0 Гц, 3H), 1.67 – 1.56 (m, 1H).
277	482,2	ДМСО-d <sub>6</sub>	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.37 (br s, 2H), 6.24 (q, J = 6.9 Гц, 1H), 4.12 – 3.98 (m, 1H), 3.94 – 3.83 (m, 2H), 3.83 – 3.73 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.29 – 3.18 (m, 2H), 3.09 – 2.96 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.21 – 2.10 (m, 1H), 1.72 (d, J = 7.0 Гц, 3H), 1.64 – 1.53 (m, 2H), 1.24 – 1.08 (m, 2H).
278	482,2	ДМСО-d <sub>6</sub>	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.37 (br s, 2H), 6.23 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 4.14 – 3.99 (m, 1H), 3.98 – 3.85 (m, 2H), 3.75 – 3.52 (m, 6H), 3.29 (dd, J = 8.3, 6.4 Гц, 1H), 3.09 – 2.95 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.36 – 2.29 (m, 2H), 2.23 – 2.07 (m, 1H), 1.96 – 1.83 (m, 1H), 1.72 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 1.52 – 1.37 (m, 1H).
279	482,2	ДМСО-d <sub>6</sub>	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.38 (br s, 2H), 6.23 (q, J = 6.9 Гц, 1H), 4.14 – 3.99 (m, 1H), 3.96 – 3.85 (m, 2H), 3.75 – 3.51 (m, 6H), 3.32 – 3.26 (m, 1H), 3.09 – 2.98 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.35 – 2.30 (m, 2H), 2.23 – 2.08 (m, 1H), 1.97 – 1.83 (m, 1H), 1.72 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 1.54 – 1.35 (m, 1H).
280	496,2	ДМСО-d <sub>6</sub>	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.36 (br s, 2H), 6.23 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 4.14 – 4.00 (m, 1H), 3.96 – 3.86 (m, 2H), 3.83 – 3.74 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.29 – 3.19 (m, 2H), 3.05 – 2.94 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.20 (d, J = 6.3 Гц, 2H), 1.72 (d, J = 7.0 Гц, 3H), 1.59 – 1.45 (m, 3H), 1.17 – 1.01 (m, 2H).



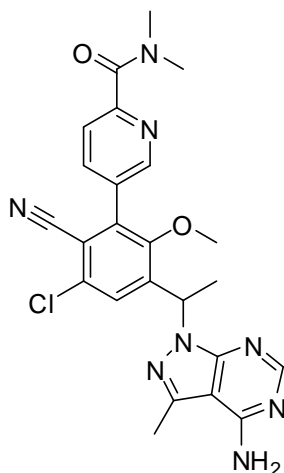
Таблиця 6 (продовження)

№ Прикладу	МС [M+H] <sup>+</sup>	Розчинник	МГц	<sup>1</sup> Н ЯМР спектри
282	454,1	ДМСО-d <sub>6</sub>	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.26 (q, J = 6.9 Гц, 1H), 4.58 – 4.37 (m, 3H), 4.31 – 4.21 (m, 1H), 4.19 – 4.09 (m, 1H), 3.71 (d, J = 3.3 Гц, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.11 – 2.00 (m, 2H), 1.73 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 0.95 (t, J = 7.5 Гц, 3H).
283	468,2	ДМСО-d <sub>6</sub>	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.26 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 4.64 – 4.37 (m, 3H), 4.31 – 4.19 (m, 1H), 4.19 – 4.08 (m, 1H), 3.72 (d, J = 3.9 Гц, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.46 – 2.39 (m, 1H), 1.73 (d, J = 7.0 Гц, 3H), 1.02 – 0.92 (m, 6H).
284	466,2	ДМСО-d <sub>6</sub>	300	δ 8.12 (s, 1H), 7.53 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.26 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 4.73 – 4.62 (m, 1H), 4.61 – 4.42 (m, 2H), 4.31 – 4.22 (m, 1H), 4.22 – 4.11 (m, 1H), 3.73 (d, J = 2.3 Гц, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.74 (d, J = 7.0 Гц, 3H), 1.55 (d, J = 5.6 Гц, 1H), 0.74 – 0.64 (m, 4H).
286	490,1	ДМСО-d <sub>6</sub>	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.24 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 4.54 – 4.40 (m, 1H), 4.25 – 4.13 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.19 – 3.10 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.73 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 1.24 – 1.17 (m, 3H).
287	504,2	ДМСО-d <sub>6</sub>	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.39 (br s, 2H), 6.24 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 4.55 – 4.40 (m, 1H), 4.23 – 4.15 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.30 – 3.22 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.74 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 1.24 (d, J = 6.8 Гц, 6H).
288	502,1	ДМСО-d <sub>6</sub>	300	δ 8.12 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.42 (br s, 2H), 6.25 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 4.56 – 4.42 (m, 1H), 4.29 – 4.17 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 2.83 – 2.72 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.74 (d, J = 7.0 Гц, 3H), 1.03 – 0.95 (m, 2H), 0.93 – 0.88 (m, 2H).
290	470,2	ДМСО-d <sub>6</sub>	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.25 (q, J = 6.9 Гц, 1H), 4.52 – 4.37 (m, 1H), 4.36 – 4.16 (m, 4H), 4.00 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.73 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 1.15 (t, J = 7.1 Гц, 3H).
291	484,2	ДМСО-d <sub>6</sub>	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.25 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 4.81 – 4.66 (m, 1H), 4.52 – 4.36 (m, 1H), 4.25 (d, J = 8.4 Гц, 4H), 3.70 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.73 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 1.16 (d, J = 6.3 Гц, 6H).
294	455,1	ДМСО-d <sub>6</sub>	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.36 (br s, 2H), 6.36 (q, J = 4.4 Гц, 1H), 6.25 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 4.44 – 4.30 (m, 1H), 4.25 – 4.14 (m, 2H), 4.13 – 3.99 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.51 (d, J = 4.6 Гц, 3H), 1.73 (d, J = 7.0 Гц, 3H).
295	469,1	ДМСО-d <sub>6</sub>	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.33 (br s, 2H), 6.44 (t, J = 5.5 Гц, 1H), 6.25 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 4.44 – 4.30 (m, 1H), 4.26 – 4.15 (m, 2H), 4.12 – 3.99 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.03 – 2.92 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.73 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 0.97 (t, J = 7.1 Гц, 3H).
297	469,1	ДМСО-d <sub>6</sub>	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.37 (br s, 2H), 6.24 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.14 – 3.99 (m, 1H), 3.99 – 3.86 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.11 – 3.00 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.72 (d, J = 7.1 Гц, 3H).
299	449,0	ДМСО-d <sub>6</sub>	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.21 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 3.99 – 3.84 (m, 2H), 3.84 – 3.69 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.97 – 2.87 (m, 1H), 2.85 – 2.75 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.14 – 2.07 (m, 1H), 1.70 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 0.85 (d, J = 5.9 Гц, 6H).

Таблиця 6 (продовження)

№ Прикладу	МС [M+H] <sup>+</sup>	Розчинник	МГц	<sup>1</sup> Н ЯМР спектри
300	451,2	ДМСО-d <sub>6</sub>	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.32 (br s, 2H), 6.21 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 4.56 (br s, 1H), 4.12 – 3.89 (m, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.46 – 3.36 (m, 2H), 3.28 – 3.04 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.71 (d, J = 7.1 Гц, 3H).
301	465,0			-
302	465,0			-
303	479,1	ДМСО-d <sub>6</sub>	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.32 (br s, 2H), 6.21 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 4.45 – 3.83 (m, 4H), 3.58 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.45 – 2.28 (m, 2H), 1.71 (d, J = 7.0 Гц, 3H), 1.06 (s, 6H).
304	463,0	ДМСО-d <sub>6</sub>	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.33 (br s, 2H), 6.21 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 4.54 – 4.46 (m, 2H), 4.35 – 4.27 (m, 2H), 4.01 – 3.80 (m, 3H), 3.62 – 3.53 (m, 4H), 3.14 – 3.06 (m, 1H), 3.03 – 2.93 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.70 (d, J = 7.1 Гц, 3H).
305	446,1	ДМСО-d <sub>6</sub>	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.32 (br s, 2H), 6.22 (q, J = 6.9 Гц, 1H), 4.04 – 3.84 (m, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.28 – 3.21 (m, 1H), 3.17 – 3.08 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.71 (d, J = 7.0 Гц, 3H).
306	449,1	ДМСО-d <sub>6</sub>	300	δ 8.11 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.32 (br s, 2H), 6.22 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 4.55 – 4.41 (m, 2H), 4.40 – 4.29 (m, 1H), 4.26 – 4.14 (m, 1H), 4.11 – 4.02 (m, 1H), 3.65 (d, J = 3.3 Гц, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.78 – 1.75 (m, 3H), 1.72 (d, J = 6.2 Гц, 3H).
308	455,3	ДМСО-d <sub>6</sub>	300	δ 7.95 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.17 – 7.13 (m, 1H), 6.58 (s, 2H), 6.11 (q, J = 7.1 Гц, 1H), 4.41 (t, J = 5.4 Гц, 1H), 4.13 – 3.99 (m, 1H), 3.97 – 3.86 (m, 2H), 3.84 – 3.67 (m, 2H), 3.13 – 3.00 (m, 2H), 2.41 (t, J = 6.0 Гц, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.69 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 1.30 (t, J = 6.9 Гц, 3H).
309	469,2	ДМСО-d <sub>6</sub>	300	δ 7.95 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.16 – 7.13 (m, 1H), 6.58 (s, 2H), 6.11 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 4.36 (d, J = 4.5 Гц, 1H), 4.15 – 4.00 (m, 1H), 3.99 – 3.87 (m, 2H), 3.84 – 3.67 (m, 2H), 3.63 – 3.50 (m, 1H), 3.18 – 2.99 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.28 (d, J = 5.9 Гц, 2H), 1.69 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 1.29 (t, J = 6.9 Гц, 3H), 1.00 (d, J = 6.2 Гц, 3H).

Приклад 313: 5-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-ціано-2-метоксифеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід



Стадія 1: 5-бром-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід

5-бромпіридин-2-карбонову кислоту (20 г, 100 ммоль, номер по каталогу Frontier Scientific B1704) перемішали в метиленхлориді (30 мл) і охолодили до 0 °С. Повільно додали 2,0 М оксалілхлориду в метиленхлориді (100 мл), потім N,N-диметилформамід (0,8 мл). Суміш перемішували протягом 30 хвилин при 0 °С, а потім при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш випарили, повторно розчинили в метиленхлориді (130 мл) і повільно додали до суміші диметиламіну гідрохлориду (9,8 мл, 120 ммоль) і триетиламіну (56,1 мл, 400 ммоль) в метиленхлориді (130 мл), охолодженій до 0 °С. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Цю суміш розбавили метиленхлоридом (200 мл) і промили насиченим розчином бікарбонату натрію, насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, відфільтрували і випарили. Продукт очистили колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, з використанням градієнта етилацетату в гексанах (0-60%), з одержанням 5-бром-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміда, (22,0 г, 100%). Розрахункове значення по РХМС для C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>2</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 229,0, 231,0; знайдено: 228,9, 230,9.

Стадія 2: {6-[(диметиламіно)карбоніл]піридин-3-іл}боронова кислота

Суміш 5-бром-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду (23 г, 98 ммоль), 4,4,5,5,4',4',5',5'-октаметил-[2,2']бі[[1,3,2]діоксабороланілу] (27 г, 110 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II), комплексу з дихлорметаном (Aldrich, номер по каталогу 379670) (1:1) (4,8 г, 5,9 ммоль), 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцена (Aldrich, номер по каталогу 177261) (3,3 г, 5,9 ммоль) і ацетату калію (30 г, 300 ммоль) в 1,4-діоксані (600 мл) дегазували азотом і нагрівали при 120 °С протягом 16 годин. Суміш охолодили до кімнатної температури і розбавили етилацетатом (600 мл) і водою (600 мл). Водний шар концентрували in vacuo з одержанням твердого залишку. Тверду речовину розчинили в ацетонітрилі і відфільтрували для видалення залишкових нерозчинних солей. Ацетонітрил видалили in vacuo з одержанням {6-[(диметиламіно)карбоніл]піридин-3-іл}боронової кислоти (12 г, 60%). Розрахункове значення по РХМС для C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 195,1; знайдено: 195,1.

Стадія 3: 4-ацетил-2-бром-6-хлор-3-метоксибензонітрил

1-(3-бром-5-хлор-4-фтор-2-гідроксифеніл)етанон (2,0 г, 7,5 ммоль, Приклад 43, стадія 1) змішали з ціанідом калію (0,58 г, 9,0 ммоль) в N,N-диметилформаміді (16 мл) і нагрівали до 85 °С на масляній бані. Після нагрівання протягом 18 годин, реакційну суміш залишили охолоджуватись до кімнатної температури і додали йодметан (0,90 мл, 11 ммоль) і карбонат калію (2,1 г, 15 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 65 °С і контролювали по РХ/МС. Після нагрівання протягом 3 годин, реакція завершилась, і реакційну суміш залишили охолоджуватись до кімнатної температури, потім розчинили в етилацетаті і промили водою, насиченим сольовим розчином і висушили над сульфатом магнію. Одержаний розчин концентрували з одержанням неочищеного продукту у вигляді темної маслянистої речовини. Продукт очистили колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом гексан:етилацетат, з одержанням 4-ацетил-2-бром-6-хлор-3-метоксибензонітрилу (1,65 г, 75 %) у вигляді твердого залишку. Розрахункове значення по РХМС для C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>BrClNO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 287,9, 289,9; знайдено: 288,1, 290,0.

Стадія 4: 5-(3-ацетил-5-хлор-6-ціано-2-метоксифеніл)-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід

Карбонат натрію (3,0 г, 20 ммоль) у воді (20 мл) додали до суміші 4-ацетил-2-бром-6-хлор-3-

метоксибензонітрилу (2,5 г, 8,7 ммоль) і {6-[(диметиламіно)карбоніл]піридин-3-іл}боронової кислоти (1,9 г, 10, ммоль, Приклад 301, стадія 2) в ацетонітрилі (100 мл). Реакційну суміш дегазували з допомогою  $N_2$  і додали [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій (II), комплекс з дихлорметаном (1:1) (400 мг, 0,4 ммоль), і знову дегазували реакційну суміш з допомогою  $N_2$ . Реакційну суміш нагрівали при 100 °C протягом 4 годин, і реакція завершилась, по даним РХ/МС. Реакційну суміш залишили охолоджуватись до кімнатної температури і розділили між водою і EtOAc. Об'єднаний органічний шар промили насиченим сольовим розчином, висушили над  $MgSO_4$ , відфільтрували, концентрували з одержанням неочищеного продукту. Продукт очистили колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом гексан:етилацетат, з одержанням 5-(3-ацетил-5-хлор-6-ціано-2-метоксифеніл)-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду у вигляді жовтої маслянистої речовини (2,2 г, 71 %). Розрахункове значення по РХМС для  $C_{18}H_{17}ClN_3O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 358,1; знайдено: 358,1.

Стадія 5: 5-[3-хлор-2-ціано-5-(1-гідроксіетил)-6-метоксифеніл]-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід

Тетрагідроборат натрію (320 мг, 8,4 ммоль) додали до суміші 5-(3-ацетил-5-хлор-6-ціано-2-метоксифеніл)-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду (2 г, 6 ммоль) в метанолі (100 мл), охолодженої до 0 °C. Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 години, погасили водою і розділили між водою і EtOAc. Об'єднаний органічний шар промили насиченим сольовим розчином, висушили над  $MgSO_4$ , відфільтрували і концентрували з одержанням неочищеного 5-[3-хлор-2-ціано-5-(1-гідроксіетил)-6-метоксифеніл]-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду у вигляді прозорої маслянистої речовини (2,0 г, 100%). Розрахункове значення по РХМС для  $C_{18}H_{19}ClN_3O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 360,1; знайдено: 360,1.

Стадія 6: 5-[3-хлор-5-(1-хлоретил)-2-ціано-6-метоксифеніл]-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід

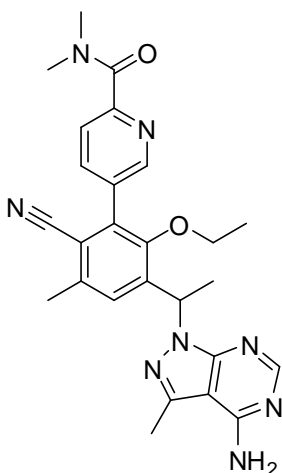
Тіонілхлорид (800 мкл, 10 ммоль) по краплях додали до розчину 5-[3-хлор-2-ціано-5-(1-гідроксіетил)-6-метоксифеніл]-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду (2 г, 6 ммоль), метиленхлориду (100 мл) і N,N-диметилформаміду (100 мкл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 5 годин, і реакція завершилась, по даним РХ/МС. Реакційну суміш розділили між EtOAc і водою. Об'єднаний органічний шар промили насиченим розчином  $NaHCO_3$ , насиченим сольовим розчином, висушили над  $Na_2SO_4$ , відфільтрували і концентрували з одержанням неочищеного 5-[3-хлор-5-(1-хлоретил)-2-ціано-6-метоксифеніл]-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду у вигляді маслянистої речовини (1,8 г, 80%). Розрахункове значення по РХМС для  $C_{18}H_{18}Cl_2N_3O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 378,1; знайдено: 378,1.

Стадія 7: 5-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-ціано-2-метоксифеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід

Карбонат цезію (3000 мг, 10 ммоль) додали до суміші 3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (1100 мг, 7,1 ммоль) і 5-[3-хлор-5-(1-хлоретил)-2-ціано-6-метоксифеніл]-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду (1,8 г, 4,8 ммоль) в N,N-диметилформаміді (50 мл). Реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом 3 годин і залишили охолоджуватись до кімнатної температури. Реакційну суміш розбавили EtOAc, промили водою, насиченим сольовим розчином, висушили над  $Na_2SO_4$ , відфільтрували і концентрували з одержанням неочищеного продукту. Його очистили колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом (гексани/10 % EtOH в EtOAc, 0-100 %), з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої маслянистої речовини (2,0 г, 80%). Розрахункове значення по РХМС для  $C_{24}H_{24}ClN_8O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 491,1; знайдено: 491,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ) δ 8.74 (d, J = 1.4 Гц, 1H), 8.15 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.43 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.89 (d, J = 7.1 Гц, 3H).

Енантіомери розділили хіральною колонковою ВЕРХ, з використанням: колонки Phenomenex Lux-Cellulose 1, 21,1 x 250 мм, розмір часток 5 мікрон, 15% етанолу в гексанах при 18 мл/хв., ~ 5 мг/введ, з одержанням наступного: час утримання першого піку: 2,09 хв., 5-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-ціано-2-метоксифеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід; час утримання другого піку: 3,92 хв., 5-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-ціано-2-метоксифеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід.

Приклад 314: 5-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-ціано-2-етокси-5-метилфеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід



### Стадія 1: 4-ацетил-5-гідрокси-2-метилбензонітрил

1-(4-бром-2-гідрокси-5-метилфеніл)етанон (8,5 г, 37 ммоль, номер по каталогу Alfa Aesar H29125) змішали з ціанідом цинку (8,7 г, 74 ммоль) в N,N-диметилформаміді (75 мл), дегазували азотом і додали трис(добензиліденацетон)дипаладій (0) (номер по каталогу Aldrich 328774) (1,0 г, 1,1 ммоль) і (9,9-диметил-9Н-ксантен-4,5-дііл)біс(дифенілфосфін) (номер по каталогу Aldrich 526460) (1,5 г, 2,6 ммоль). Реакційну суміш знову дегазували азотом і нагрівали до 120 °С, і контролювали по РХ/МС. Після нагрівання протягом 18 годин, реакція завершилась, реакційну суміш залишили охолоджуватись до кімнатної температури, розчинили в етилацетаті і промили водою (2X), насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом магнію і концентрували з одержанням неочищеного продукту у вигляді темно-бурштинової маслянистої речовини. Продукт очистили колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом гексан:етилацетат, з одержанням 4-ацетил-5-гідрокси-2-метилбензонітрилу у вигляді твердої речовини (6,3 г, 98%). Розрахункове значення по РХМС для  $C_{10}H_{10}NO_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 176.1; знайдено: 176.2.

Стадія 2: 4-ацетил-3-гідрокси-2-йод-6-метилбензонітрил

4-ацетил-5-гідрокси-2-метилбензонітрил (6,7 г, 38 ммоль) розчинили в оцтовій кислоті (80 мл) і додали N-йодсукцинімід (10, г, 46 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 80 °С на масляній бані і контролювали по РХ/МС. Після нагрівання протягом 4 годин, реакція завершилась. Суміш залишили охолоджуватись і концентрували in vacuo з одержанням темної маслянистої речовини. Маслянисту речовину розчинили в етилацетаті і промили водою, бікарбонатом натрію (3X, до злегка лужної реакції), насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом магнію і концентрували з одержанням неочищеного продукту у вигляді темної маслянистої речовини. Продукт очистили колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом гексан:етилацетат, з одержанням 4-ацетил-3-гідрокси-2-йод-6-метилбензонітрилу у вигляді біло-жовтої твердої речовини (7,2 г, 62%). Розрахункове значення по РХМС для  $C_{10}H_9INO_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 301.9; знайдено: 301.9.

### Стадія 3: 4-ацетил-2-йод-3-етокси-6-метилбензонітрил

4-ацетил-3-гідрокси-2-йод-6-метилбензонітрил (5,0 г, 17 ммоль) розчинили в N,N-диметилформаміді (50,0 мл) і додали карбонат калію (4,6 г, 33 ммоль) і етилийодид (2,1 мл, 33 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 60 °C і контролювали по РХ/МС. Після нагрівання протягом 2 годин, реакція завершилась. Суміш залишили охолоджуватись, розбавили етилацетатом (300 мл) і відфільтрували для видалення твердих речовин, що залишились. Органічний шар промили водою (3X), насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом магнію і концентрували з одержанням неочищеного продукту у вигляді темної твердої речовини. Продукт очистили колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом гексан:етилацетат, з одержанням 4-ацетил-3-етокси-2-йод-6-метилбензонітрилу у вигляді білдожовтої кристалічної речовини (5,0 г, 96%). Розрахункове значення по РХМС для  $C_{12}H_{13}INO_2$   $(M+H)^+$ :  $m/z = 329.9$ ; знайдено: 330.0.

Стадія 4: 5-(3-ацетил-6-ціано-2-етокси-5-метилфеніл)-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід

Карбонат натрію (3 г, 30 ммоль) у воді (20 мл) додали до суміші 4-ацетил-3-етокси-2-йод-6-метилбензонітрилу (3 г, 9 ммоль) і 6-[(диметиламіно)карбоніл]піридин-3-іл]боронової кислоти (1700 мг, 8,8 ммоль, Приклад 313, стадія 2) в ацетонітрилі (100 мл). Суміш дегазували азотом і додали [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій (II), комплекс з дихлорметаном (1:1) (400 мг, 0,4 ммоль). Реакційну суміш знову дегазували азотом і нагрівали до 100 °C протягом 4

годин. Реакційну суміш залишили охолоджуватись до кімнатної температури, розбавили водою і екстрагували EtOAc. Об'єднаний органічний шар промили насиченим сольовим розчином, висушили над  $\text{MgSO}_4$ , відфільтрували і концентрували з одержанням неочищеного продукту. Продукт очистили колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом (гексан/EtOAc, 0-100%), з одержанням продукту 5-(3-ацетил-6-ціано-2-етокси-5-метилфеніл)-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду у вигляді жовтої твердої речовини (2,3 г, 75%). Розрахункове значення по РХМС для  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ):  $m/z = 352,1$ ; знайдено: 352,2.

Стадія 5: 5-[2-ціано-6-етокси-5-(1-гідроксіетил)-3-метилфеніл]-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід

Тетрагідроборат натрію (370 мг, 9,8 ммоль) додали до суміші 5-(3-ацетил-6-ціано-2-етокси-5-метилфеніл)-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду (2,3 г, 6,5 ммоль) в метанолі (100 мл) при 0 °C. Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 години. Реакційну суміш розділили між водою і EtOAc. Об'єднаний органічний шар промили насиченим сольовим розчином, висушили над  $\text{MgSO}_4$ , відфільтрували і концентрували з одержанням неочищеного продукту 5-[2-ціано-6-етокси-5-(1-гідроксіетил)-3-метилфеніл]-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду у вигляді прозорої маслянистої речовини (2,3 г, 99%). Розрахункове значення по РХМС для  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ):  $m/z = 354,1$ ; знайдено: 354,2.

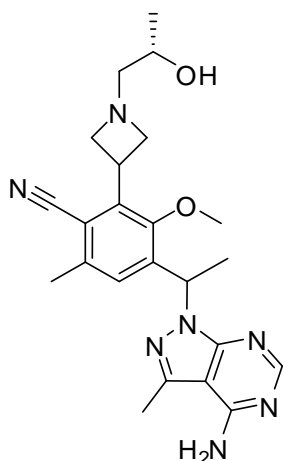
Стадія 6: 5-[3-(1-хлоретил)-6-ціано-2-етокси-5-метилфеніл]-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід

Тіонілхлорид (900 мкл, 10 ммоль) по краплях додали до розчину 5-[2-ціано-6-етокси-5-(1-гідроксіетил)-3-метилфеніл]-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду (2,3 г, 6,5 ммоль) в метиленхлориді (100 мл) і N,N-диметилформаміді (100 мкл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин, розбавили метиленхлоридом (100 мл) і промили насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$ . Об'єднаний органічний шар промили насиченим сольовим розчином, висушили над  $\text{MgSO}_4$ , відфільтрували і концентрували з одержанням неочищеного 5-[3-(1-хлоретил)-6-ціано-2-етокси-5-метилфеніл]-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду (2,2 г, 91%). Розрахункове значення по РХМС для  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClN}_3\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ):  $m/z = 372,1$ ; знайдено: 372,2.

Стадія 7: 5-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-ціано-2-етокси-5-метилфеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід

Карбонат цезію (4000 мг, 10 ммоль) додали до суміші 3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (1300 мг, 8,5 ммоль) і 5-[3-(1-хлоретил)-6-ціано-2-етокси-5-метилфеніл]-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду (2,1 г, 5,6 ммоль) в N,N-диметилформаміді (100 мл). Реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом 3 годин і контролювали по РХ/МС. Реакційну суміш розбавили EtOAc, промили водою, насиченим сольовим розчином, висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтрували і концентрували з одержанням неочищеного продукту. Продукт очистили колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом (гексан/10% EtOH в EtOAc, градієнт 0-100 %), з одержанням вказаної в заголовку сполуки (2,1 г, 77%). Розрахункове значення по РХМС для  $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_8\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ):  $m/z = 485,2$ ; знайдено: 485,2.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.70 – 8.63 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.06 (dd,  $J = 8.0, 2.2$  Гц, 1H), 7.69 (d,  $J = 8.1$  Гц, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.34 (q,  $J = 7.0$  Гц, 1H), 3.59 – 3.47 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.79 (d,  $J = 7.1$  Гц, 3H), 0.90 (t,  $J = 7.0$  Гц, 3H). Енантіомери розділили хіральною колонковою ВЕРХ, з використанням: колонку AD 20 X 25 см, елюючи сумішшю гексана: 30% етанолу при 13 мл/хв., ~ 5 мг/введ, з одержанням: час утримання першого піку: 1,63 хвилини, 5-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-ціано-2-етокси-5-метилфеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід; час утримання другого піку: 4,13 хвилини, 5-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-ціано-2-етокси-5-метилфеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід.

Приклад 315: 4-[-1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-2-{1-[(2S)-2-гідроксипропіл]азетидин-3-іл}-3-метокси-6-метилбензонітріл



Стадія 1: 4-ацетил-5-гідрокси-2-метилбензонітрил

1-(4-Бром-2-гідрокси-5-метилфеніл)етанон (8,5 г, 37 ммоль, номер по каталогу Alfa Aesar H29125) змішали з ціанідом цинку (8,7 г, 74 ммоль) в N,N-диметилформаміді (75 мл), дегазували азотом і додали трис(дифенілдіенацетон)дипаладій (0) (1,0 г, 1,1 ммоль) і (9,9-диметил-9Н-ксантен-4,5-дііл)біс(дифенілфосфін) (1,5 г, 2,6 ммоль). Реакційну суміш знову дегазували азотом і нагрівали до 120 °С, і контролювали по РХ/МС. Після нагрівання протягом 18 годин, реакція завершилась, реакційну суміш залишили охолоджуватись до кімнатної температури, розчинили в етилацетаті і промили водою (2Х), насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом магнію і концентрували з одержанням неочищеного продукту у вигляді темно-бурштинової маслянистої речовини. Продукт очистили колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом гексан:етилацетат, з одержанням 4-ацетил-5-гідрокси-2-метилбензонітрилу у вигляді твердої речовини (6,3 г, 98%). Розрахункове значення по РХМС для  $C_{10}H_{10}NO_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 176,1; знайдено: 176,2.

Стадія 2: 4-ацетил-3-гідрокси-2-йод-6-метилбензонітрил

4-ацетил-5-гідрокси-2-метилбензонітрил (6,7 г, 38 ммоль) розчинили в оцтовій кислоті (80 мл) і додали N-йодсукцинімід (10, г, 46 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 80 °С на масляній бані і контролювали по РХ/МС. Після нагрівання протягом 4 годин, реакція завершилась. Суміш залишили охолоджуватись і концентрували in vacuo з одержанням темної маслянистої речовини. Цю маслянисту речовину розчинили в етилацетаті і промили водою, бікарбонатом натрію (3х, до слаболужної реакції), насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом магнію і концентрували з одержанням неочищеного продукту у вигляді темної маслянистої речовини. Продукт очистили колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом гексан:етилацетат, з одержанням 4-ацетил-3-гідрокси-2-йод-6-метилбензонітрилу у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (7,2 г, 62%). Розрахункове значення по РХМС для  $C_{10}H_9INO_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 301,9; знайдено: 301,9.

Стадія 3: 4-ацетил-2-йод-3-метокси-6-метилбензонітрил

4-ацетил-3-гідрокси-2-йод-6-метилбензонітрил (5,0 г, 17 ммоль) розчинили в N,N-диметилформаміді (50 мл) і додали карбонат калію (4,6 г, 33 ммоль) і метилйодид (2,1 мл, 33 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 60 °С і контролювали по РХ/МС. Після нагрівання протягом 2 годин, реакція завершилась. Суміш залишили охолоджуватись, розбавили етилацетатом (300 мл) і відфільтрували для видалення твердих речовин, що залишились. Органічний шар промили водою (3Х), насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом магнію і концентрували з одержанням неочищеного продукту у вигляді темної твердої речовини. Продукт очистили колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом гексан:етилацетат, з одержанням 4-ацетил-3-метокси-2-йод-6-метилбензонітрилу у вигляді блідо-жовтої кристалічної речовини (5,0 г, 96%). Розрахункове значення по РХМС для  $C_{11}H_{11}INO_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 315,9; знайдено: 316,0.

Стадія 4: Трет-бутил-3-(3-ацетил-6-ціано-2-метокси-5-метилфеніл)азетидин-1-карбоксилат

Цинк (1,70 г, 26,0 ммоль) і Целіт (висушений в печі, 500 мг) спільно подрібнили в колбі до однорідності твердих речовин, колбу нагрівали термофеном під високим вакуумом протягом 5 хвилин, а потім заповнили азотом. Тверді речовини суспендували в N,N-диметилацетаміді (4,2 мл) і додали 1,2-диброметан (0,13 мл, 1,5 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 70 °С протягом 30 хвилин, а потім охолодили до кімнатної температури. По краплях додали триметилхлорсилан (0,16 мл, 1,3 ммоль) і продовжували перемішування протягом 2 годин при

кімнатній температурі. Потім повільно додали розчин трет-бутил-3-йодазетидин-1-карбоксилату (2,70 г, 9,52 ммоль) в N,N-диметилацетаміді (4,35 мл), і одержану суміш нагрівали при 50 °C протягом 2 годин. Цинк-йодний реагент залишили охолоджуватись до кімнатної температури, набрали в шприц і напряду відфільтрували через ПТФЕ фільтр (оздоблений голкою) в суспензію трис(дибензиліденацетон)дипаладія (0) (0,111 г, 0,121 ммоль) і три-(2-фурил)фосфіну (0,056 г, 0,24 ммоль), і 4-ацетил-2-йод-3-метокси-6-метилбензонітрилу (2,0 г, 6,3 ммоль) в N,N-диметилацетаміді (19,6 мл), попередньо дегазовану продуванням N<sub>2</sub>. Реакційну суміш знову дегазували азотом і нагрівали до 70 °C. Після нагрівання протягом 30 хвилин, реакція завершилась, по даним РХ/МС. Суміш залишили охолоджуватись, розчинили в етилацетаті і промили водою, насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом магнію і концентрували з одержанням неочищеного продукту у вигляді маслянистої речовини. Продукт очистили колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом гексан:етилацетат, з одержанням трет-бутил-3-(3-ацетил-6-ціано-2-метокси-5-метилфеніл)азетидин-1-карбоксилату у вигляді прозорої маслянистої речовини (1,8 г, 82%). Розрахункове значення по РХМС для C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 289,1; знайдено: 289,1.

Стадія 5: Трет-бутил-3-[2-ціано-5-(1-гідроксіетил)-6-метокси-3-метилфеніл]азетидин-1-карбоксилат

Трет-бутил-3-(3-ацетил-6-ціано-2-метокси-5-метилфеніл)азетидин-1-карбоксилат (2,2 г, 6,4 ммоль) розчинили в метанолі (20 мл) і охолодили на льодяній бані. Частинами додали тетрагідроборат натрію (0,26 г, 7,0 ммоль) і контролювали реакцію по РХ/МС. Після перемішування протягом 1 години, реакція завершилась. Суміш розбавили етилацетатом і водою. Об'єднаний органічний шар промили водою, насиченим розчином бікарбонату натрію, насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом магнію і концентрували з одержанням неочищеного трет-бутил-3-[2-ціано-5-(1-гідроксіетил)-6-метокси-3-метилфеніл]азетидин-1-карбоксилату у вигляді жовтої пінистої речовини (2,1 г, 99%). Розрахункове значення по РХМС для C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 291,1; знайдено: 291,1.

Стадія 6: Трет-бутил-3-[3-(1-хлоретил)-6-ціано-2-метокси-5-метилфеніл]азетидин-1-карбоксилат

Трет-бутил-3-[2-ціано-5-(1-гідроксіетил)-6-метокси-3-метилфеніл]азетидин-1-карбоксилат (2,1 г, 6,4 ммоль) розчинили в метиленхлориді (50,0 мл) і N,N-диметилформаміді (0,59 мл), охолодили на льодяній бані і повільно додали тіонілхлорид (0,56 мл, 7,7 ммоль). Після перемішування протягом 2 годин реакція завершилась, по даним РХ/МС, і суміш розділили між етилацетатом і водою. Об'єднаний органічний шар промили насиченим водним розчином бікарбонату натрію, насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом магнію і концентрували з одержанням неочищеного трет-бутил-3-[3-(1-хлоретил)-6-ціано-2-метокси-5-метилфеніл]азетидин-1-карбоксилату у вигляді маслянистої речовини (2,2 г, 100%). Розрахункове значення по РХМС для C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 309,1; знайдено: 309,1.

Стадія 7: Трет-бутил-3-[3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-ціано-2-метокси-5-метилфеніл]азетидин-1-карбоксилат

Трет-бутил-3-[3-(1-хлоретил)-6-ціано-2-метокси-5-метилфеніл]азетидин-1-карбоксилат (2,3 г, 6,3 ммоль) розчинили в N,N-диметилформаміді (68 мл) з карбонатом цезію (4,1 г, 13 ммоль) і 3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміном (1,4 г, 9,4 ммоль) і нагрівали на масляній бані до 80 °C. Реакційну суміш перемішували протягом 18 годин і залишили охолоджуватись до кімнатної температури. Реакційну суміш розчинили в етилацетаті, відфільтрували, промили водою, насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом магнію і концентрували з одержанням неочищеного продукту. Продукт очистили колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом (гексан:10% етанол в етилацетаті), з одержанням трет-бутил-3-[3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-ціано-2-метокси-5-метилфеніл]азетидин-1-карбоксилату у вигляді напівтвердої речовини (1,5 г, 50%). Розрахункове значення по РХМС для C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 478,2; знайдено: 478,2. Енантіомери розділили хіральною колонковою ВЕРХ, з використанням: колонки Phenomenex LUX Cellulose, 21,1 x 250 мм, 5 мікрон, 15% етанолу в гексані, 18 мл/хв., ~ 5 мг/введ, з одержанням: час утримання першого піку: 2,1 хвилини, трет-бутил-3-[3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-ціано-2-метокси-5-метилфеніл]азетидин-1-карбоксилат; час утримання другого піку: 3,9 хвилини, трет-бутил-3-[3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-ціано-2-метокси-5-метилфеніл]азетидин-1-карбоксилат.

Стадія 8: 4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-2-азетидин-3-іл-3-метокси-6-метилбензонітрилу біс(трифторацетат)

Трет-бутил-3-[3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-ціано-2-метокси-5-метилфеніл]азетидин-1-карбоксилат (0,35 г, 0,73 ммоль) (стадія 7, Пік 1) розчинили в

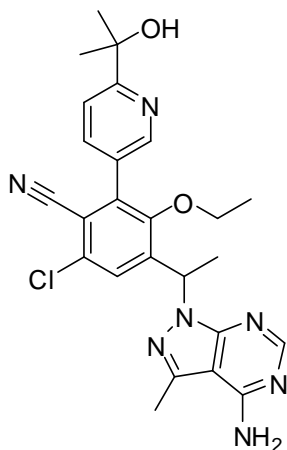


метиленхлориді (3,0 мл) і трифтороцтовій кислоті (1,0 мл) при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 1 години, реакція завершилась, по даним РХ/МС. Реакційну суміш концентрували in vacuo з одержанням 4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-2-азетидин-3-іл-3-метокси-6-метилбензонітрилу біс(трифторацетату) у вигляді в'язкої маслянистої речовини бурштинового кольору (0,50 г, 100%). Розрахункове значення по РХМС для  $C_{20}H_{24}N_7O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 378,2; знайдено: 378,2.

Стадія 9: 4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-2-{1-[(2S)-2-гідроксипропіл]азетидин-3-іл}-3-метокси-6-метилбензонітрил

4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-2-азетидин-3-іл-3-метокси-6-метилбензонітрилу біс(трифторацетат) (0,074 г, 0,10 ммоль) розчинили в етанолі (3,0 мл) і додали DIPEA (0,071 мл, 0,41 ммоль) і (S)-(-)-метилоксиран (0,0071 г, 0,12 ммоль). Реакційну суміш нагрівали в закритій пробірці до 90 °С і контролювали по РХ/МС. Після нагрівання протягом 6 годин, реакційну суміш очистили без виділення продукту з допомогою препаративної ВЕРХ на колонці C-18, елюючи градієнтом води:ацетонітрилу, буферованим при рН 10, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої аморфної речовини (0,018 г, 40%). Продукт виділили у вигляді одного енантіомера. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{23}H_{30}N_7O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 436,2; знайдено: 436,3. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.09 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.22 (q, J = 7.1 Гц, 1H), 4.34 (d, J = 4.5 Гц, 1H), 4.09 – 3.83 (m, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.58 – 3.51 (m, 1H), 3.12 – 2.95 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.27 (d, J = 5.9 Гц, 2H), 1.71 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 1.00 (d, J = 6.2 Гц, 3H).

Приклад 316: 4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-[6-(1-гідрокси-1-метилетил)піридин-3-іл]бензонітрил



Стадія 1: 5-бром-N-метокси-N-метилпіридин-2-карбоксамід

N,N-диметилгідроксил аміну гідрохлорид (500 мг, 5 ммоль) додали до суміші N,N,N',N'-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-іл)уронія гексафторфосфату (1400 мг, 3,7 ммоль), N,N-діізопропілетиламіну (1000 мкл, 7 ммоль) і 5-бромпіридин-2-карбонової кислоти (500 мг, 2 ммоль, номер по каталогу Frontier Scientific B1704) в N,N-диметилформаміді (10 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, і, по даним РХ/МС, реакція завершилась. Реакційну суміш розділили між водою і EtOAc. Об'єднаний органічний шар промили насиченим сольовим розчином, висушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтрували і концентрували з одержанням неочищеного продукту. Продукт очистили колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом гексана: EtOAc (0-30%), з одержанням 5-бром-N-метокси-N-метилпіридин-2-карбоксаміду у вигляді прозорої маслянистої речовини (0,50 г, 60%). Розрахункове значення по РХМС для  $C_8H_{10}BrN_2O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 244,9, 246,9; знайдено: 244,9, 246,9.

Стадія 2: 1-(5-Бромпіридин-2-іл)етанол

3,0 М метилмагнію хлорид в ТГФ (0,5 мл) по краплях додали до суміші 5-бром-N-метокси-N-метилпіридин-2-карбоксаміду (200 мг, 0,8 ммоль) в тетрагідрофурані (10 мл) при 0 °С. Після перемішування протягом 1 години при кімнатній температурі, реакцію погасили 1 н. розчином NH<sub>4</sub>Cl і екстрагували EtOAc. Об'єднаний органічний шар промили насиченим сольовим розчином і висушили над MgSO<sub>4</sub>, концентрували з одержанням неочищеного продукту 1-(5-бромпіридин-2-іл)етанолу (0,15 г, 90%). Розрахункове значення по РХМС для  $C_7H_7BrNO$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 199,9, 201,9; знайдено: 199,9, 201,9.

## Стадія 3. 2-(5-бромпіридин-2-іл)пропан-2-ол

3,0 М метилмагнію хлорид в ТГФ (0,3 мл) по краплях додали до суміші 1-(5-бромпіридин-2-іл)етанону (100 мг, 0,5 ммоль) в тетрагідрофурані (10 мл) при 0 °С. Після перемішування протягом 1 години при кімнатній температурі, реакцію погасили 1 н.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і екстрагували  $\text{EtOAc}$ . Об'єднаний органічний шар промили насиченим сольовим розчином і висушили над  $\text{MgSO}_4$ , концентрували з одержанням неочищеного 2-(5-бромпіридин-2-іл)пропан-2-олу (0,1 г, 100%). Розрахункове значення по РХМС для  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{BrNO}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 215,9, 217,9$ ; знайдено: 215,8, 217,8.

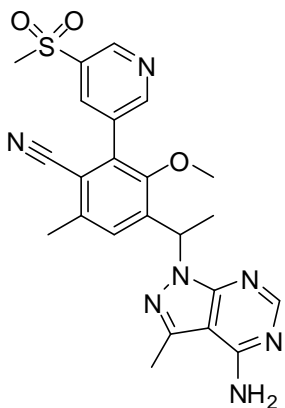
## Стадія 4. [6-(1-гідрокси-1-метилетил)піридин-3-іл]боронова кислота

Суміш 2-(5-бромпіридин-2-іл)пропан-2-олу (70 мг, 0,3 ммоль), 4,4,5,5,4',4',5',5'-октаметил-[2,2']бі[[1,3,2]діоксабороланілу] (90, мг, 0,36 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II), комплексу з дихлорметаном (1:1) (10 мг, 0,01 ммоль) і ацетату калію (100 мг, 1 ммоль) в 1,4-діоксані (5 мл) нагрівали при 120 °С протягом ночі. Реакція завершилась, по даним РХМС, суміш концентрували і в вакуумі з одержанням неочищеної [6-(1-гідрокси-1-метилетил)піридин-3-іл]боронової кислоти. Розрахункове значення по РХМС для  $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{BNO}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 182,1$ ; знайдено: 182,1.

Стадія 5: 4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-[6-(1-гідрокси-1-метилетил)піридин-3-іл]бензонітрилу біс(2,2,2-трифторацетат)

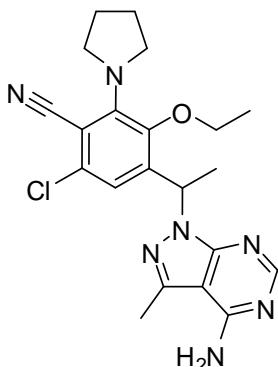
Карбонат натрію (10 мг, 0,09 ммоль) у воді (0,5 мл) додали до суміші 4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-2-бром-6-хлор-3-етоксибензонітрилу (20 мг, 0,04 ммоль, рацемічна проміжна сполука із Прикладу 43, стадія 5) і [6-(1-гідрокси-1-метилетил)піридин-3-іл]боронової кислоти (12 мг, 0,069 ммоль, Приклад 306, стадія 4) в ацетонітрилі (1 мл). Реакційну суміш дегазували з допомогою  $\text{N}_2$  і додали [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій (II), комплекс з дихлорметаном (1:1) (2 мг, 0,002 ммоль). Реакційну суміш знову дегазували з допомогою  $\text{N}_2$  і нагрівали до 100 °С протягом 1 години. Реакційну суміш залишили охолоджуватись до кімнатної температури і очистили без виділення продукту з допомогою препаративної ВЕРХ на колонці C-18, елюючи градієнтом води:ацетонітрилу, буферованим з допомогою ТФК, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої аморфної речовини. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{ClN}_7\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 492,1$ ; знайдено: 492,1.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.60 (d,  $J = 2.0$  Гц, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.96 (dd,  $J = 8.2, 2.3$  Гц, 1H), 7.80 (d,  $J = 8.3$  Гц, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.36 (q,  $J = 7.0$  Гц, 1H), 3.52 – 3.40 (m, 1H), 3.40 – 3.30 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.80 (d,  $J = 7.0$  Гц, 3H), 1.48 (d,  $J = 2.3$  Гц, 6H), 0.88 (t,  $J = 7.0$  Гц, 3H).

Приклад 317: 4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-3-метокси-6-метил-2-[5-(метилсульфоніл)піридин-3-іл]бензонітрил



Використовуючи такі ж способи, як для Прикладу 314, але з використанням метилйодиду замість етилйодиду на стадії 3, отримували 4-ацетил-2-йод-3-метокси-6-метилбензонітрил, а з використанням 3-(метилсульфоніл)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридину замість {6-[(диметиламіно)карбоніл]піридин-3-іл}боронової кислоти (рацемічна проміжна сполука зі стадії 4), отримували вказану в заголовку сполуку, 4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-1-іл)етил]-3-метокси-6-метил-2-[5-(метилсульфоніл)піридин-3-іл]бензонітрил. Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 478,1$ ; знайдено: 478,2.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9.24 (d,  $J = 2.2$  Гц, 1H), 9.03 (d,  $J = 2.0$  Гц, 1H), 8.59 (t,  $J = 2.1$  Гц, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.56 (q,  $J = 7.1$  Гц, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.98 (d,  $J = 7.1$  Гц, 3H).

Приклад 318: 4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-піролідин-1-ілбензонітрил



5

Стадія 1: 4-ацетил-6-хлор-3-етокси-2-йодбензонітрил

4-ацетил-6-хлор-3-етокси-2-йодбензонітрил отримували такими ж способами, які описані в Прикладі 43, стадія 1 і стадія 2, але з використанням N-йодсукциніміда. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{11}H_{10}ClINO_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 349,9$ ; знайдено: 350,0

10 Стадія 2: 4-ацетил-6-хлор-3-етокси-2-піролідин-1-ілбензонітрил

4-ацетил-6-хлор-3-етокси-2-йодбензонітрил (0,20 г, 0,57 ммоль) змішали з піролідином (0,052 мл, 0,63 ммоль) в N,N-диметилформаміді (2,0 мл) з карбонатом цезію (0,19 г, 0,57 ммоль) і нагрівали до 120 °С в закритій пробірці. Після нагрівання протягом 18 годин, реакційну суміш залишили охолоджуватись, розчинили в етилацетаті, промили водою, насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом магнію і концентрували з одержанням неочищеного продукту у вигляді темної маслянистої речовини. Продукт очистили колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом гексан:етилацетат, з одержанням 4-ацетил-6-хлор-3-етокси-2-піролідин-1-ілбензонітрилу у вигляді маслянистої речовини (0,045 г, 27%). Розрахункове значення по РХМС для  $C_{15}H_{18}ClN_2O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 293,1$ ; знайдено 293,1.

20 Стадія 3: 6-хлор-3-етокси-4-(1-гідроксіетил)-2-піролідин-1-ілбензонітрил

4-ацетил-6-хлор-3-етокси-2-піролідин-1-ілбензонітрил (0,045 г, 0,15 ммоль) розчинили в метанолі (3 мл) і охолодили на льодяній бані. Додали тетрагідроборат натрію (0,0058 г, 0,15 ммоль) і контролювали реакцію по РХ/МС. Після перемішування протягом 1 години, реакційну суміш розчинили в етилацетаті і промили водою, бікарбонатом натрію, насиченим сольовим розчином і висушили над сульфатом магнію з одержанням неочищеного 6-хлор-3-етокси-4-(1-гідроксіетил)-2-піролідин-1-ілбензонітрилу у вигляді прозорої маслянистої речовини (0,045 г, 100%). Розрахункове значення по РХМС для  $C_{15}H_{20}ClN_2O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 295,1$ ; знайдено 295,1.

Стадія 4: 6-хлор-4-(1-хлоретил)-3-етокси-2-піролідин-1-ілбензонітрил

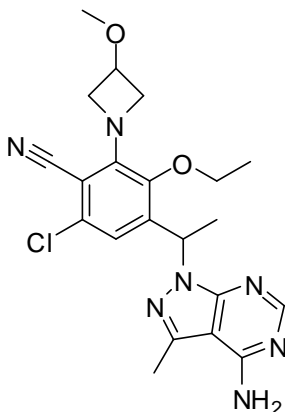
30 6-хлор-3-етокси-4-(1-гідроксіетил)-2-піролідин-1-ілбензонітрил (0,045 г, 0,15 ммоль) розчинили в метиленхлориді (3,0 мл) і N,N-диметилформаміді (0,002 мл, 0,03 ммоль) і охолодили на льодяній бані. Додали тіонілхлорид (0,017 мл, 0,23 ммоль) і контролювали реакцію по РХ/МС. Після перемішування протягом 2 годин, реакція завершилась. Реакційну суміш потім розчинили в етилацетаті, промили розчином бікарбонату натрію, насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом магнію і концентрували з одержанням неочищеного 6-хлор-4-(1-хлоретил)-3-етокси-2-піролідин-1-ілбензонітрилу у вигляді жовтої маслянистої речовини (0,048 г, 100%). Розрахункове значення по РХМС для  $C_{15}H_{19}Cl_2N_2O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 313,1$ ; знайдено 313,1.

Стадія 5: 4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-піролідин-1-ілбензонітрил

40 6-хлор-4-(1-хлоретил)-3-етокси-2-піролідин-1-ілбензонітрил (0,048 г, 0,15 ммоль, рацемічна суміш) змішали з 3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміном (0,034 г, 0,23 ммоль) і карбонатом цезію (0,10 г, 0,31 ммоль) в N,N-диметилформаміді (3,0 мл) і нагрівали на масляній бані до 85 °С. Після нагрівання протягом 18 годин, реакція завершилась. Неочищену реакційну суміш очистили без виділення продукту з допомогою препаративної ВЕРХ на колонці C-18, елюючи градієнтом води:ацетонітрилу, буферованим при рН 10, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої аморфної речовини (0,012 г, 18%). Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{21}H_{25}ClN_7O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 426,1$ ; знайдено 426,1. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.11 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.25 (q, J = 7.1 Гц, 1H), 3.71 (dp, J = 15.7, 8.1, 7.2 Гц, 4H), 3.49 – 3.35 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.00 – 1.76 (m, 4H), 1.70 (d, J =

7.1 Гц, 3H), 1.34 (t, J = 7.0 Гц, 3H).

Приклад 319: 4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-(3-метоксіязетидин-1-іл)бензонітрил



5

Стадія 1: 4-ацетил-6-хлор-3-етокси-2-(3-метоксіязетидин-1-іл)бензонітрил

До суміші 4-ацетил-6-хлор-3-етокси-2-йодбензонітрилу (50 мг, 0,1 ммоль, Приклад 318, стадія 1), 3-метоксіязетидину гідрохлориду (21 мг, 0,17 ммоль, номер по каталогу Chem-Impex 20140) і карбонату цезію (70 мг, 0,21 ммоль) в 1,4-діоксані (4 мл) додали (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-дііл)біс(дифенілфосфін) (40 мг, 0,07 ммоль) і трис(дибензиліденацетон)дипаладій (0) (60 мг, 0,07 моль). Реакційну суміш дегазували з допомогою N<sub>2</sub>. Реакційну суміш нагрівали при 80 °C протягом 2 годин і контролювали по РХМС. Реакційну суміш залишили охолоджуватись до кімнатної температури, розбавили водою і екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промили насиченим сольовим розчином, висушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтрували і концентрували з одержанням неочищеного продукту. Продукт очистили колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом (гексани:EtOAc, 0-70%), з одержанням 4-ацетил-6-хлор-3-етокси-2-(3-метоксіязетидин-1-іл)бензонітрилу у вигляді прозорої маслянистої речовини (0,030 г, 70%). Розрахункове значення по РХМС для C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 309,1; знайдено: 309,1.

Стадія 2. 6-хлор-3-етокси-4-(1-гідроксіетил)-2-(3-метоксіязетидин-1-іл)бензонітрил

4-ацетил-6-хлор-3-етокси-2-(3-метоксіязетидин-1-іл)бензонітрил (30 мг, 0,1 ммоль) розчинили в метанолі (5 мл), охолодили до 0 °C і додали тетрагідроборат натрію (5,5 мг, 0,14 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при 0 °C. Реакційну суміш розділили між EtOAc і водою. Об'єднаний органічний шар промили водою і насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub>, насиченим сольовим розчином, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували і концентрували з одержанням неочищеного 6-хлор-3-етокси-4-(1-гідроксіетил)-2-(3-метоксіязетидин-1-іл)бензонітрилу (0,030 г, 100%). Розрахункове значення по РХМС для C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 311,1; знайдено: 311,1.

Стадія 3. 6-хлор-4-(1-хлоретил)-3-етокси-2-(3-метоксіязетидин-1-іл)бензонітрил

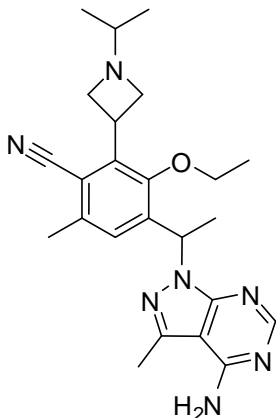
6-хлор-3-етокси-4-(1-гідроксіетил)-2-(3-метоксіязетидин-1-іл)бензонітрил (30 мг, 0,1 ммоль) (рацемічна суміш) розчинили в метиленхлориді (5 мл) і N,N-диметилформаміді (100 мкл, 1 ммоль). По краплях додали тіонілхлорид (18 мкл, 0,24 ммоль) при кімнатній температурі і перемішували реакційну суміш протягом 2 годин. Реакційну суміш розбавили EtOAc, промили водою і насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub>, насиченим сольовим розчином, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували і концентрували з одержанням неочищеного 6-хлор-4-(1-хлоретил)-3-етокси-2-(3-метоксіязетидин-1-іл)бензонітрилу (0,030 г, 100%). Розрахункове значення по РХМС для C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 329,1; знайдено: 329,1.

Стадія 4: 4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-(3-метоксіязетидин-1-іл)бензонітрил

Карбонат цезію (50 мг, 0,2 ммоль) додали до суміші 3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (16 мг, 0,10 ммоль) і 6-хлор-4-(1-хлоретил)-3-етокси-2-(3-метоксіязетидин-1-іл)бензонітрилу (30 мг, 0,09 ммоль) в N,N-диметилформаміді (3 мл, 40 ммоль) і перемішували реакційну суміш при 80 °C протягом ночі. Суміш розбавили EtOAc, промили водою, насиченим сольовим розчином, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували і концентрували неочищений продукт. Продукт очистили препаративною ВЕРХ на колонці C-18, елюючи градієнтом води:ацетонітрилу, буферованим при pH 10, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої аморфної речовини (0,007 г, 20 %). Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші.

Розрахункове значення по РХМС для  $C_{21}H_{25}ClN_7O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 442,1$ ; знайдено: 442,1.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8.11 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.18 (d,  $J = 7.1$  Гц, 1H), 4.58 – 4.44 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 4.13 – 4.01 (m, 2H), 3.81 – 3.62 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.69 (d,  $J = 7.1$  Гц, 3H), 1.35 (t,  $J = 7.0$  Гц, 3H).

- 5      Приклад 320: 4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-3-етокси-2-(1-ізопропілазетидин-3-іл)-6-метилбензонітрил



- 10      Стадія 1: 4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-2-азетидин-3-іл-3-етокси-6-метилбензонітрилу біс(трифторацетат)

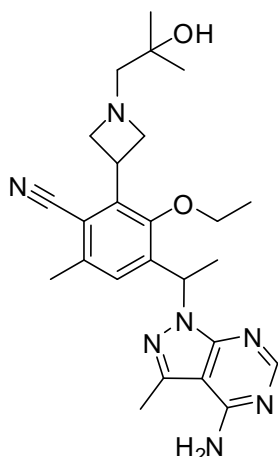
Використовуючи способи, описані в Прикладі 315, але використовуючи етильодид замість метилйодиду на стадії 3, отримували проміжну сполуку 4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-2-азетидин-3-іл-3-етокси-6-метилбензонітрилу біс(трифторацетат).

- 15      Розрахункове значення по РХМС для  $C_{21}H_{26}N_7O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 392,2$ ; знайдено: 392,2.

Стадія 2: 4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-3-етокси-2-(1-ізопропілазетидин-3-іл)-6-метилбензонітрил

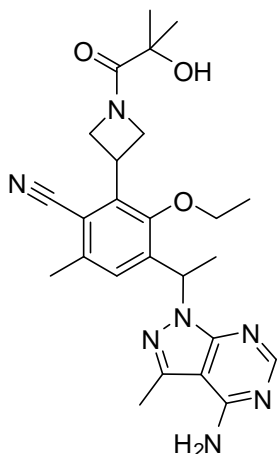
- До суміші 4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-2-азетидин-3-іл-3-етокси-6-метилбензонітрилу (70 мг, 0,2 ммоль) в метанолі (50 мл) додали ацетон (0,1 мл, 2 ммоль) і ціаноборгідрид натрію (17 мг, 0,27 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, і реакція завершилась, по даним РХ/МС. Реакцію погасили водою і екстрагували EtOAc. Об'єднаний органічний шар промили насиченим сольовим розчином, висушили над  $MgSO_4$ , відфільтрували і концентрували з одержанням неочищеного продукту. Продукт очистили препаративною ВЕРХ на колонці С-18, елюючи градієнтом води:ацетонітрилу, буферованим при рН 10, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої аморфної речовини (0,030 г, 40 %). Продукт виділили у вигляді рацемічної суміші. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{24}H_{32}N_7O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 434,2$ ; знайдено: 434,3.  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.17 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.37 (q,  $J = 7.1$  Гц, 1H), 4.17 – 3.98 (m, 4H), 3.90 – 3.71 (m, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.46 (s, 4H), 1.84 (d,  $J = 7.1$  Гц, 3H), 1.42 (t,  $J = 7.0$  Гц, 3H), 1.03 (dd,  $J = 6.2, 1.4$  Гц, 6H).

Приклад 321: 4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-3-етокси-2-[1-(2-гідрокси-2-метилпропіл)азетидин-3-іл]-6-метилбензонітрил



4-[1-(4-Аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-1-іл)етил]-2-азетидин-3-іл-3-етокси-6-метилбензонітрил (0,055 г, 0,14 ммоль, хіральна проміжна сполука із Прикладу 320, стадія 1) змішали з тетрагідрофураном (22 мл), DIPEA (0,049 мл, 0,28 ммоль) і 2,2-диметил-оксираном (0,018 мл, 0,21 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагріли до 95 °С і залишили перемішуватись протягом ночі. Реакційну суміш залишили охолоджуватись до кімнатної температури і очистили без виділення продукту з допомогою препаративної ВЕРХ на колонці С-18, елюючи градієнтом води:ацетонітрилу, буферованим при рН 10, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої аморфної речовини (0,035 г, 50 %). Продукт виділили у вигляді одного енантіомера. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{25}H_{34}N_7O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 464,3; знайдено: 464,3. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8.09 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.21 (q, J = 6.8 Гц, 1H), 4.00 (m, 4H), 3.81 – 3.54 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.27 (bs, 2H), 1.70 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 1.30 (t, J = 6.9 Гц, 3H), 1.04 (s, 6H).

Приклад 322: 4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-1-іл)етил]-3-етокси-2-[1-(2-гідрокси-2-метилпропанол)азетидин-3-іл]-6-метилбензонітрил



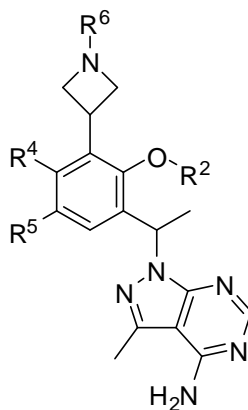
4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-1-іл)етил]-2-азетидин-3-іл-3-етокси-6-метилбензонітрил (0,075 г, 0,10 ммоль, хіральна проміжна сполука із Прикладу 320, стадія 1) розчинили в N,N-диметилформаміді (3,0 мл) і додали DIPEA (0,089 мл, 0,51 ммоль) і 2-гідрокси-2-метил-пропанову кислоту (0,013 г, 0,12 ммоль) і N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-іл)уронію гексафторфосфат (0,058 г, 0,15 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин, і реакція завершилась, по даним РХ/МС. Продукт очистили без виділення, з допомогою препаративної ВЕРХ на колонці С-18, елюючи градієнтом води:ацетонітрилу, буферованим при рН 10, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої аморфної речовини (0,025 г, 51%). Продукт виділили у вигляді одного енантіомера. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{25}H_{32}N_7O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 478,2; знайдено: 478,2. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8.10 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.24 (q, J = 6.8 Гц, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.90 – 4.75 (m, 1H), 4.73 – 4.58 (m, 1H), 4.39 (p, J = 8.5 Гц, 1H), 4.30 – 4.05 (m, 2H), 3.75 (d, J = 7.1 Гц, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.72 (d, J = 6.9 Гц, 3H), 1.35 (t, J = 6.1 Гц, 3H), 1.26 (s, 3H),

1.23 (s, 3H).

Синтезовані сполуки

Експериментальні способи для сполук Прикладів 326-344 представлені в Таблицях 7 і 8.

Таблиця 7

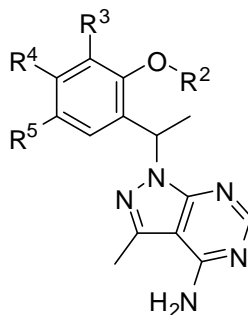


№ Прикладу	Назва	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Соль	Спосіб <sup>1</sup>
326	4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-3-етокси-2-{1-[(2S)-2-гідроксипропіл]азетидин-3-іл}-6-метилбензонітрил <sup>3</sup>	Et	CN	CH <sub>3</sub>			321
327	4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-3-етокси-2-[1-(2-гідроксіетил)азетидин-3-іл]-6-метилбензонітрил <sup>3</sup>	Et	CN	CH <sub>3</sub>			320
328	4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-2-[1-(2-гідрокси-2-метилпропіл)азетидин-3-іл]-3-метокси-6-метилбензонітрил <sup>3</sup>	CH <sub>3</sub>	CN	CH <sub>3</sub>			315

<sup>1</sup>Синтезували по експериментальному способу вказаної сполуки;<sup>2</sup>Сполуку виділили у вигляді рацемічної суміші;<sup>3</sup>Сполуку виділили у вигляді одного енантіомера.

5

Таблиця 8



№ Прикладу	Назва	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>3</sup>	Соль	Спосіб <sup>1</sup>
329	4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-піримідин-5-ілбензонітрил <sup>2</sup>	Et	CN	Cl		ТФК	43

Таблиця 8 (подовження)

№ Прикладу	Назва	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>3</sup>	Соль	Спосіб <sup>1</sup>
330	5-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-ціано-2-етоксибеніл}нікотинонітрил <sup>3</sup>	Et	CN	Cl		ТФК	43
331	5-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-ціано-2-етоксибеніл}-N,N-диметилнікотинамід <sup>3</sup>	Et	CN	Cl			43
332	4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-метокси-2-[5-(метилсульфоніл)піридин-3-іл]бензонітрил <sup>3</sup>	Me	CN	Cl			313
333	5-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-ціано-2-етоксибеніл}-N-метилпіридин-2-карбоксамід <sup>2</sup>	Et	CN	Cl			43
334	4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-ціано-2-етоксибеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід <sup>3</sup>	Et	CN	Cl			43
335	4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-3-етокси-6-метил-2-[5-(метилсульфоніл)піридин-3-іл]бензонітрил <sup>3</sup>	Et	CN	CH <sub>3</sub>			314
336	4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-[6-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)піридин-3-іл]бензонітрил <sup>2</sup>	Et	CN	Cl			43
337	4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-[6-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)піридин-3-іл]бензонітрил <sup>2</sup>	Et	CN	Cl			43
338	4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-[6-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)піридин-3-іл]бензонітрил <sup>2</sup>	Et	CN	Cl			43



Таблиця 8 (подовження)

№ Прикладу	Назва	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>3</sup>	Соль	Спосіб <sup>1</sup>
339	4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-[5-(1,3-оксазол-2-іл)піридин-3-іл]бензонітрил <sup>2</sup>	Et	CN	Cl			43
340	4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-ціано-2-етокси-5-метилфеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід <sup>3</sup>	Et	CN	CH <sub>3</sub>			314
341	4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-[3-(метоксиметил)азетидин-1-іл]бензонітрил <sup>2</sup>	Et	CN	Cl			321
342	1-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-6-ціано-2-етоксифеніл}азетидин-3-карбонітрил <sup>2</sup>	Et	CN	Cl			319
343	4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-3-етокси-6-метил-2-(1-метил-1H-піразол-4-іл)бензонітрил <sup>2</sup>	Et	CN	CH <sub>3</sub>			314
344	5-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-ціано-2-метокси-5-метилфеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід <sup>3</sup>	Me	CN	CH <sub>3</sub>			317

<sup>1</sup> Синтезували по експериментальному способу вказаної сполуки;<sup>2</sup> Сполуку виділили у вигляді рацемічної суміші;<sup>3</sup> Сполуку виділили у вигляді одного енантіомера

Аналітичні дані

- Дані <sup>1</sup>H ЯМР (спектрометр Varian Inova 500, спектрометр Mercury 400 або спектрометр Varian (або Mercury) 300) і мас-спектральні дані РХМС (МС) для сполук Прикладів 326-344 представлені в Таблиці 9.

Таблиця 9

№ Прикладу	МС [M+H] <sup>+</sup>	Розчинник	МГц	<sup>1</sup> H ЯМР спектри
329	435,1	ДМСО-d <sub>6</sub>	500	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 9.33 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.36 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 3.56 (td, J = 14.1, 7.0 Гц, 1H), 3.39 (dq, J = 14.1, 6.9 Гц, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.81 (d, J = 7.0 Гц, 3H), 0.94 (t, J = 7.0 Гц, 3H).

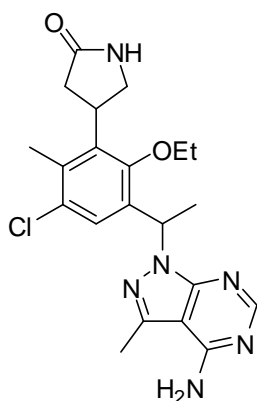
Таблиця 9 (продовження)

№ Прикладу	МС [M+H] <sup>+</sup>	Розчинник	МГц	<sup>1</sup> Н ЯМР спектри
330	459,1	ДМСО-d <sub>6</sub>	500	<sup>1</sup> Н ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 9.18 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 9.03 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.63 (t, J = 2.0 Гц, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.38 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 3.56 – 3.44 (m, 1H), 3.43 – 3.33 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.83 (d, J = 7.0 Гц, 3H), 0.92 (t, J = 7.0 Гц, 3H).
331	505,2	ДМСО-d <sub>6</sub>	300	<sup>1</sup> Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8.77 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.73 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 8.10 (d, J = 3.9 Гц, 2H), 7.74 (s, 1H), 6.33 (d, J = 7.4 Гц, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.79 (d, J = 7.0 Гц, 3H), 0.91 (t, J = 7.0 Гц, 3H).
332	498,1	ДМСО-d <sub>6</sub>	500	<sup>1</sup> Н ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 9.21 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 9.11 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 8.58 (t, J = 2.0 Гц, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.34 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.81 (d, J = 7.1 Гц, 3H).
333	491,1	CD <sub>3</sub> OD	300	<sup>1</sup> Н ЯМР (300 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.80 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 8.27 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 8.19 (d, J = 10.3 Гц, 2H), 7.80 (s, 1H), 6.47 (q, J = 7.2 Гц, 1H), 3.64 – 3.38 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 1.93 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 1.01 (t, J = 7.0 Гц, 3H).
334	505,2	CD <sub>3</sub> OD	300	<sup>1</sup> Н ЯМР (300 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.80 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.80 (d, J = 3.4 Гц, 2H), 7.71 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 6.47 (m, J = 7.1 Гц, 1H), 3.69 – 3.42 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.92 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 1.07 (t, J = 6.9 Гц, 3H).
335	492,2	ДМСО-d <sub>6</sub>	300	<sup>1</sup> Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 9.16 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 9.07 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.54 (t, J = 2.1 Гц, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.34 (q, J = 7.1 Гц, 1H), 3.57 – 3.42 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.30 – 3.19 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.79 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 0.90 (t, J = 6.9 Гц, 3H).
336	516,1	ДМСО-d <sub>6</sub>	300	<sup>1</sup> Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8.99 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 8.42 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 8.31 (dd, J = 8.2, 2.2 Гц, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.35 (q, J = 6.8 Гц, 1H), 4.45 (s, 3H), 3.64 – 3.47 (m, 1H), 3.44 – 3.33 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.80 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 0.94 (t, J = 6.9 Гц, 3H).
337	515,2	ДМСО-d <sub>6</sub>	400	<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8.78 (dd, J = 2.2, 0.9 Гц, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.12 – 8.08 (m, 2H), 8.04 (dd, J = 8.2, 0.8 Гц, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.35 (q, J = 7.1 Гц, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.44 (ddd, J = 57.4, 9.1, 7.0 Гц, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.80 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 0.93 (t, J = 7.0 Гц, 3H).
338	516,2	CD <sub>3</sub> OD	300	<sup>1</sup> Н ЯМР (300 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.93 (d, J = 1.3 Гц, 1H), 8.39 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 8.29 (dd, J = 8.2, 2.2 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.49 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 3.72 – 3.55 (m, 1H), 3.55 – 3.40 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 1.94 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 1.04 (t, J = 7.0 Гц, 3H).
339	501,2	ДМСО-d <sub>6</sub>	400	<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9.27 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.88 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.56 (t, J = 2.1 Гц, 1H), 8.36 (d, J = 0.7 Гц, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.49 (d, J = 0.7 Гц, 1H), 6.36 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 3.55 (dd, J = 9.1, 7.0 Гц, 1H), 3.47 – 3.33 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.80 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 0.91 (t, J = 7.0 Гц, 3H).

Таблиця 9 (продовження)

№ Прикладу	МС [M+H] <sup>+</sup>	Розчинник	МГц	<sup>1</sup> Н ЯМР спектри
340	485,2	CD <sub>3</sub> OD	300	<sup>1</sup> Н ЯМР (300 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.77 (dd, J = 5.1, 0.8 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 1.6, 0.8 Гц, 1H), 7.69 (dd, J = 5.1, 1.7 Гц, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.46 (q, J = 7.1 Гц, 1H), 3.63 – 3.39 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.92 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 1.04 (t, J = 7.0 Гц, 3H).
341	456,2	DMCO-d <sub>6</sub>	500	<sup>1</sup> Н ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8.11 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.18 (q, J = 6.9 Гц, 1H), 4.37 (q, J = 8.4 Гц, 2H), 4.08 – 3.97 (m, 2H), 3.82 – 3.62 (m, 2H), 3.51 (d, J = 6.5 Гц, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.90 – 2.77 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.69 (d, J = 7.0 Гц, 3H), 1.34 (t, J = 7.0 Гц, 3H).
342	437,1	CD <sub>3</sub> OD	300	<sup>1</sup> Н ЯМР (300 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.13 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.30 (q, J = 7.2 Гц, 1H), 4.63 (t, J = 8.6 Гц, 2H), 4.46 (ddd, J = 8.3, 6.0, 1.9 Гц, 2H), 3.94 – 3.56 (m, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.78 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 1.41 (t, J = 7.0 Гц, 3H).
326	450,3	DMCO-d <sub>6</sub>	300	<sup>1</sup> Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8.09 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.21 (q, J = 6.8 Гц, 1H), 4.41 (bs, 1H), 4.02 (m, J = 20.9 Гц, 3H), 3.81 – 3.47 (m, 3H), 3.14 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.34 (s, 5H), 1.70 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 1.31 (t, J = 6.9 Гц, 3H), 1.00 (d, J = 6.2 Гц, 3H).
343	417,3	CD <sub>3</sub> OD	300	<sup>1</sup> Н ЯМР (300 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.12 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.39 (q, J = 7.1 Гц, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.60 – 3.41 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.84 (d, J = 7.0 Гц, 3H), 1.14 (t, J = 7.0 Гц, 3H).
327	436,2	DMCO-d <sub>6</sub>	300	<sup>1</sup> Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8.09 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.21 (d, J = 7.0 Гц, 1H), 4.39 (t, J = 5.4 Гц, 1H), 4.10 – 3.81 (m, 3H), 3.69 (dt, J = 15.5, 7.8 Гц, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.12 – 2.97 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.45 – 2.38 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.70 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 1.31 (t, J = 6.9 Гц, 3H).
344	471,2	DMCO-d <sub>6</sub>	300	<sup>1</sup> Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8.67 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.06 (dd, J = 8.0, 2.2 Гц, 1H), 7.69 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.32 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.79 (d, J = 7.0 Гц, 3H).
328	450,2	DMCO-d <sub>6</sub>	300	<sup>1</sup> Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8.08 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.21 (q, J = 6.9 Гц, 1H), 4.04 (s, 1H), 4.03 – 3.91 (m, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.15 – 3.02 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.25 (s, 2H), 1.70 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 1.03 (s, 6H).

Приклади 310 і 311. Діастереоізомери 4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}піролідин-2-ону



Стадія 1: 1-(5-Хлор-2-етокси-3-йод-4-метилфеніл)етанол

Задану сполуку отримували по способу Прикладу 212, стадія 4 (рацемічна суміш), з використанням 1-(5-хлор-2-етокси-3-йод-4-метилфеніл)етанол замість трет-бутил-3-(3-ацетил-5-хлор-6-ціано-2-етоксифеніл)азетидин-1-карбоксилату як вихідного матеріалу, з виходом 94% у вигляді суміші енантіомерів 96:4 (RT = 3,56 хв. і 4,28 хв.; колонка Chiral Technologies ChiralPak AD-H, 20 x 250 мм, розмір часток 5 мікрон, елюючи 5 % етанолу в гексанах при 1 мл/хв.). РХМС для  $C_{11}H_{13}ClIO$  (M-(OH))<sup>+</sup>: m/z = 323,0; знайдено: 322,9.

Стадія 2: 1-[1-(5-хлор-2-етокси-3-йод-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін

Задану сполуку отримували по способу Прикладу 212, стадія 5, з використанням 1-(5-хлор-2-етокси-3-йод-4-метилфеніл)етанол (суміш 96:4 зі стадії 1) замість трет-бутил-3-[3-хлор-2-ціано-6-етокси-5-(1-гідроксіетил)феніл]азетидин-1-карбоксилату як вихідного матеріалу, з виходом 32% у вигляді одного енантіомера (заданий Пік 1, час утримання = 3,39 хв.; колонка ChiralPak IA, 20 x 250 мм, розмір часток 5 мікрон, елюючи 3% етанолу в гексанах при 18 мл/хв.). РХМС для  $C_{17}H_{20}ClIN_5O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 472,0; знайдено: 472,0.

Стадія 3. Метил-(2Е)-3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}акрилат

Суспензію 1-[1-(5-хлор-2-етокси-3-йод-4-метилфеніл)етил]-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (один ізомер піка 1 зі стадії 2) (0,61 г, 1,3 ммоль) в ацетонітрилі (7,4 мл) в закритій пробірці дегазували азотом і обробили трифенілфосфіном (0,048 г, 0,18 ммоль), метилакрилатом (0,41 мл, 4,5 ммоль) і ацетатом паладію (0,029 г, 0,13 ммоль), потім триетиламіном (0,54 мл, 3,9 ммоль) і нагрівали при 100 °С протягом 16 годин. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, відфільтрували, а тверді речовини промили ацетонітрилом. Фільтрат концентрували до залишку. Неочищений матеріал очистили колонковою флеш-хроматографією, з використанням етилацетату (що містить 3% метанолу) в гексанах (0-100 %), з одержанням заданого продукту (0,40 г, 72%). РХМС для  $C_{21}H_{25}ClN_5O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 430,2; знайдено: 430,2.

Стадія 4. Діастереоізомери метил-3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}-4-нітробутаноату

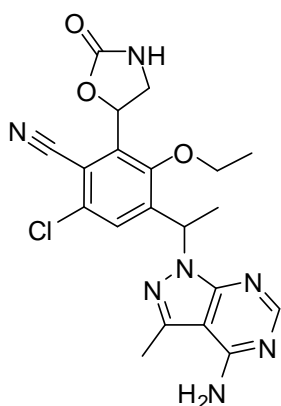
Розчин метил-(2Е)-3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}акрилату (0,40 г, 0,93 ммоль) в нітрометані (6,3 мл) обробили 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-еном (0,14 мл, 0,93 ммоль) і перемішували при 90 °С протягом 22 годин. Реакційну суміш концентрували, розбавили метанолом і очистили препаративною РХМС (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді з 0,1 % трифтороцтової кислоти, зі швидкістю потоку 60 мл/хв.). Фракції РХМС концентрували для видалення ацетонітрилу, обробили твердим бікарбонатом натрію і екстрагували в етилацетат. Етилацетат концентрували з одержанням заданого продукту (0,22 г, 48 %) у вигляді суміші діастереоізомерів. РХМС для  $C_{22}H_{28}ClN_5O_5$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 491,2; знайдено: 491,2.

Стадія 5. Діастереоізомери 4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}піролідин-2-ону

Розчин метил-3-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}-4-нітробутаноату (0,089 г, 0,18 ммоль) в метанолі (1,3 мл) обробили гексагідратом хлориду нікелю (0,087 г, 0,36 ммоль) і перемішували протягом 5 хвилин. Реакційну суміш охолодили до 0 °С, обробили чотирма порціями тетрагідроборату натрію (0,073 г, 1,9 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш нагрівали при 60 °С протягом 1,5 годин, охолодили до кімнатної температури, розбавили

насиченим розчином бікарбонату натрію (10 мл) і дихлорметаном (25 мл) і відфільтрували через Целіт. Целіт промили дихлорметаном, а фільтрат перенесли в розділювальну лійку. Органічний шар відділили, промили насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, відфільтрували і концентрували до залишку. Неочищений залишок розбавили метанолом і очистили препаративною РХМС (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1% гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 60 мл/хв.) з одержанням заданого діастереоізомера піка 1 (16 мг, 21%) і діастереомера піка 2 (19 мг, 24%). Пік 1 (сполука 310):  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  8.10 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.21 (q, J = 7.1 Гц, 1H), 4.38 – 4.22 (m, 1H), 3.93 – 3.80 (m, 1H), 3.79 – 3.67 (m, 1H), 3.65 – 3.55 (m, 1H), 3.28 – 3.20 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.29 (dd, J = 17.5, 8.3 Гц, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.70 (d, J = 7.0 Гц, 3H), 1.40 (t, J = 6.9 Гц, 3H). РХМС для  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ClN}_6\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): m/z = 429,2; знайдено: 429,2. Пік 2 (сполука 311):  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  8.11 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.20 (q, J = 7.1 Гц, 1H), 4.38 – 4.22 (m, 1H), 3.90 – 3.68 (m, 2H), 3.65 – 3.56 (m, 1H), 3.28 – 3.17 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.32 (dd, J = 17.3, 8.5 Гц, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.69 (d, J = 7.0 Гц, 3H), 1.39 (t, J = 6.9 Гц, 3H). РХМС для  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ClN}_6\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): m/z = 429,2; знайдено: 429,2.

Приклад 323: 4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-(2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл)бензонітрил



Стадія 1: 4-ацетил-6-хлор-3-етокси-2-вінілбензонітрил

Суміш 4-ацетил-6-хлор-3-етокси-2-йодбензонітрилу (1,3 г, 3,6 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-вініл-1,3,2-діоксаборолану (740 мкл, 4,3 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II), комплексу з дихлорметаном (1:1) (100 мг, 0,20 ммоль) і карбонату калію (1,5 г, 11 ммоль) в 1,4-діоксані (20 мл) і воді (10 мл) нагрівали при 80 °C протягом ночі. Суміш охолодили до кімнатної температури і екстрагували етилацетатом. Екстракти промили насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, відфільтрували і концентрували. В результаті очищення на силікагелі, з використанням етилацетату в гексанах (0-20%), отримували задану сполуку, 780 мг, 87%. Розрахункове значення по РХМС для  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClNO}_2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): m/z = 250,1; знайдено: 250,1.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  7.78 (s, 1 H), 6.83 (m, 1 H), 6.10 (m, 1 H), 5.83 (m, 1 H), 3.84 (m, 2 H), 2.58 (s, 3 H), 1.22 (m, 3 H).

Стадія 2: трет-бутил-[2-(3-ацетил-5-хлор-6-ціано-2-етоксифеніл)-2-гідроксіетил]карбамат

0,2 М тетраоксиду осмію у воді (0,5 мл) додали до розчину трет-бутил-[(4-хлорбензоіл)окси]карбамату (див. Lawrence Harris, J. Org.Chem, 2011, 76, 358-372) (0,91 г, 3,3 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) і перемішували протягом 10 хвилин. 4-ацетил-6-хлор-3-етокси-2-вінілбензонітрил (0,56 г, 2,2 ммоль), у вигляді розчину в ацетонітрилі (10 мл), додали до розчину карбамату, а потім додали воду (2 мл) і перемішували реакційну суміш протягом 3 годин при кімнатній температурі. Реакцію погасили насиченим 10 М розчином дисульфата дикалію у воді (12 мл) і перемішували протягом 5 хвилин. Додали воду і екстрагували реакційну суміш етилацетатом. Екстракти промили насиченим розчином бікарбонату натрію, насиченим сольовим розчином і висушили над сульфатом натрію, відфільтрували і випарили. В результаті очищення на силікагелі, з використанням етилацетату в гексані (0-100%), отримували задану сполуку у вигляді рацемічної суміші, 610 мг, 72%. Розрахункове значення по РХМС для  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{ClN}_2\text{O}_5$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): m/z = 383,1; знайдено: 383,1.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  7.62 (s, 1 H), 7.03 (br s, 1 H), 5.68 (br s, 1 H), 3.96 (m, 1 H), 3.69 (m, 1 H), 3.31 (m, 1 H), 3.19 (m, 1 H), 2.60 (s, 3 H), 1.30 (m, 12 H).

Стадія 3: 4-ацетил-6-хлор-3-етокси-2-(2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл)бензонітрил

Трет-бутил-[2-(3-ацетил-5-хлор-6-ціано-2-етоксифеніл)-2-гідроксіетил]карбамат (290 мг, 0,76 ммоль) (рацемічна суміш зі стадії 2) обробляли 4,0 М хлороводнем в 1,4-діоксані (6,1 мл) протягом 15 хвилин і випарили суміш. Залишок розчинили в тетрагідрофурані (2,3 мл) і N,N-діїзопропілетиламіні (0,66 мл, 3,8 ммоль). Додали N,N-карбонілдіїмідазол (250 мг, 1,5 ммоль) і нагрівали реакційну суміш з дефлегматором при 70 °C протягом ночі. Реакційну суміш випарили. В результаті очищення на силікагелі, з використанням етилацетату в гексані (0-100%), отримували задану сполуку у вигляді рацемічної суміші, 110 мг, 47%. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{14}H_{14}ClN_2O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 309,1; знайдено: 309,1. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8.00 (br s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 5.99 (m, 1 H), 3.89 (m, 1 H), 3.81 (m, 2 H), 3.52 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 1.23 (m, 3 H).

Стадія 4. 6-хлор-3-етокси-4-(1-гідроксіетил)-2-(2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл)бензонітрил

Тетрагідроборат натрію (19 мг, 0,50 ммоль) додали до суміші 4-ацетил-6-хлор-3-етокси-2-(2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл)бензонітрилу (100 мг, 0,34 ммоль) (рацемічна суміш зі стадії 3) в метанолі (1,6 мл, 38 ммоль) при 0 °C і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, і випарили. Залишок розбавили етилацетатом, промили 1 н. HCl, насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, відфільтрували і концентрували з одержанням заданої сполуки у вигляді суміші чотирьох діастереомерів, 58 мг, 55 %. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{14}H_{16}ClN_2O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 311,1; знайдено: 311,1.

Стадія 5. 6-хлор-4-(1-хлоретил)-3-етокси-2-(2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл)бензонітрил

До суміші 6-хлор-3-етокси-4-(1-гідроксіетил)-2-(2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл)бензонітрилу (58 мг, 0,19 ммоль) (суміш чотирьох діастереомерів зі стадії 4), N,N-диметилформаміду (36 мкл) в метиленхлориді (1 мл) додали тіонілхлорид (40, мкл, 0,56 ммоль) і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 20 хвилин. Суміш розбавили метиленхлоридом, промили насиченим розчином бікарбонату натрію, водою, насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, відфільтрували і концентрували з одержанням заданої сполуки у вигляді суміші чотирьох діастереомерів, 55 мг, 91%. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{14}H_{15}Cl_2N_2O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 329,0; знайдено: 329,1.

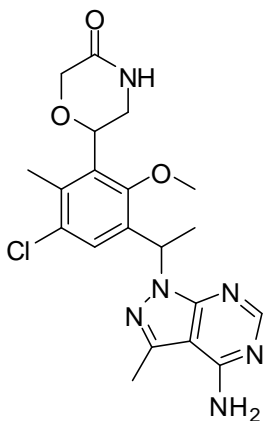
Стадія 6: 4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-(2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл)бензонітрил

Карбонат цезію (0,11 г, 0,34 ммоль) додали до суміші 3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (30 мг, 0,20 ммоль) (суміш чотирьох діастереомерів зі стадії 5) в N,N-диметилформаміді (0,91 мл) і перемішували протягом 10 хвилин. До цієї суміші додали 6-хлор-4-(1-хлоретил)-3-етокси-2-(2-оксо-1,3-оксазолідин-5-іл)бензонітрил (56 мг, 0,17 ммоль) в N,N-диметилформаміді (1,0 мл) і перемішували реакційну суміш при 90 °C протягом 1 години. В результаті очищення препаративної РХМС (рН 10), з використанням ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1% гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.), отримували задані сполуки у вигляді піка 1 (рацемічна суміш двох діастереомерів). Розрахункове значення по РХМС для  $C_{20}H_{21}ClN_7O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 442,1; знайдено: 442,1. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8.17 (s, 1 H), 8.00 (br s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 6.25 (m, 1 H), 5.92 (m, 1 H), 3.90 (m, 3 H), 3.57 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 1.75 (m, 3 H), 1.40 (m, 3 H); Пік 2 (рацемічна суміш 2 діастереомерів):

Розрахункове значення по РХМС для  $C_{20}H_{21}ClN_7O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 442,1; знайдено: 442,1. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8.12 (s, 1 H), 8.00 (br s, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 6.23 (m, 1 H), 5.96 (m, 1 H), 3.85 (m, 3 H), 3.58 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 1.75 (m, 3 H), 1.40 (m, 3 H).

В результаті хірального очищення піка 2 (рацемічна суміш двох діастереомерів) на колонці Phenomenex Lux Cellulose-1, 21,2 x 250 мм, розмір часток 5 мікрон, при 18 мл/хв., з використанням 20% етанол в гексанах, отримували Пік 3 і Пік 4. Пік 3, час утримання = 12,22 хвилини (один енантіомер): Розрахункове значення по РХМС для  $C_{20}H_{21}ClN_7O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 442,1; знайдено: 442,1. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8.12 (s, 1 H), 7.98 (br s, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 6.23 (m, 1 H), 5.96 (m, 1 H), 3.85 (m, 3 H), 3.58 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 1.75 (m, 3 H), 1.40 (m, 3 H). Пік 4, час утримання = 16,25 хвилини (один енантіомер). Розрахункове значення по РХМС для  $C_{20}H_{21}ClN_7O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 442,1; знайдено: 442,1. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8.12 (s, 1 H), 7.98 (br s, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 6.23 (m, 1 H), 5.96 (m, 1 H), 3.85 (m, 3 H), 3.58 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 1.75 (m, 3 H), 1.40 (m, 3 H).

Приклад 324. 6-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}морфолін-3-он



Стадія 1: 1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-вінілфеніл)етанон

Суміш 1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфеніл)етанону (2,6 г, 9,5 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-вініл-1,3,2-діоксаборолану (1,9 мл, 11 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II), комплексу з дихлорметаном (1:1) (400 мг, 0,5 ммоль) і карбонату калію (4,0 г, 29 ммоль) в 1,4-діоксані (60 мл) і воді (30 мл). Одержану суміш нагрівали при 80 °C протягом 3 годин. Суміш охолодили до кімнатної температури і екстрагували етилацетатом. В результаті очищення на силікагелі, з використанням етилацетату в гексанах (0-20%), отримували задану сполуку, 2,0 г, 94%. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{12}H_{14}ClO_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 225,1$ ; знайдено: 225,1.

Стадія 2: трет-бутил-[2-(3-ацетил-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-2-гідроксіетил]карбамат 0,2 М тетраоксид осмію у воді (1 мл) додали до розчину трет-бутил-[(4-хлорбензоіл)окси]карбамату (2,0 г, 7,2 ммоль) (див. Lawrence Harris, J. Org.Chem, 2011, 76, 358-372) в ацетонітрилі (22 мл) і перемішували протягом 10 хвилин: 1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-вінілфеніл)етанон (1,1 г, 4,8 ммоль) у вигляді розчину в ацетонітрилі (22 мл) додали до розчину карбамату, потім додали воду (5 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Реакцію погасили насиченим 10 М розчином дисульфіту дикалію у воді (25 мл) і перемішували протягом 5 хвилин. До реакційної суміші додали воду і екстрагували етилацетатом. Органічні екстракти промили насиченим розчином бікарбонату натрію, насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію і випарили під пониженим тиском. В результаті очищення на силікагелі, з використанням етилацетату в гексані (0-100 %), отримували задану сполуку у вигляді рацемічної суміші, 1,2 г, 69%. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{17}H_{24}ClNO_5Na$  ( $M+Na$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 380,1$ ; знайдено: 380,1. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.48 (s, 1 H), 6.80 (m, 1 H), 5.50 (br s, 1 H), 5.20 (br s, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.32 (m, 1 H), 3.22 (m, 1 H), 2.59 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H), 1.32 (s, 9 H).

В результаті хірального очищення на ChiralPak AD-H, 20 x 250 мм (Chiral Technologies), розмір часток 5 мікрон, зі швидкістю потоку 18 мл/хв., з використанням 8% етанолу в гексанах, отримували Пік 1 (один енантіомер) (час утримання = 9,86 хвилини) і Пік 2 (один енантіомер) (час утримання = 11,47 хвилини).

Стадія 3. N-[2-(3-ацетил-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-2-гідроксіетил]-2-хлорацетамід

Трет-бутил-[2-(3-ацетил-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-2-гідроксіетил]карбамат (170 мг, 0,47 ммоль) (Пік 1 зі стадії 2) обробляли 4,0 М хлороводнем в 1,4-діоксані (12 мл) протягом 15 хвилин. Розчинники випарували, додали метиленхлорид (6 мл) і триетиламін (200 мкл, 1,4 ммоль) і охолодили суміш до 0 °C. Повільно додали хлорацетилхлорид (45 мкл, 0,56 ммоль) і перемішували протягом 10 хвилин при 0 °C. Розчинники випарили до сухості. Додали воду і екстрагували суміш етилацетатом. Об'єднані екстракти промили насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію і концентрували з одержанням неочищеного залишку у вигляді одного енантіомера. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{14}H_{17}Cl_2NO_4Na$  ( $M+Na$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 356,1$ ; знайдено: 356,1.

Стадія 4. 6-(3-ацетил-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)морфолін-3-он

До розчину N-[2-(3-ацетил-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-2-гідроксіетил]-2-хлорацетаміду (170 мг, 0,50 ммоль) (один енантіомер зі стадії 3) в тетрагідрофурані (4 мл), охолодженому до 0 °C, додали суміш гідриду натрію (60% дисперсія в мінеральному маслі; 39 мг, 1,0 ммоль) і перемішували протягом 1 години. Реакцію погасили водою і екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти промили насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію і концентрували з одержанням неочищеного залишку у вигляді одного енантіомера, 61 мг, 41%. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{14}H_{17}ClNO_4$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 298,1$ ; знайдено: 298,1.

Стадія 5. 6-[3-хлор-5-(1-гідроксіетил)-6-метокси-2-метилфеніл]морфолін-3-он

До розчину 6-(3-ацетил-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)морфолін-3-ону (27 мг, 0,090 ммоль) (один енантіомер зі стадії 4) в метанолі (2 мл) додали тетрагідроборат натрію (6,8 мг, 0,18 ммоль) при 0 °C і перемішували протягом 1 години. В результаті очищення препаративною РХМС (рН 10) отримували задану сполуку у вигляді рацемічної суміші двох діастереомерів, 20 мг, 76%. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{14}H_{17}ClNO_3$  (M-OH)<sup>+</sup>: m/z = 282,1; знайдено: 282,1.

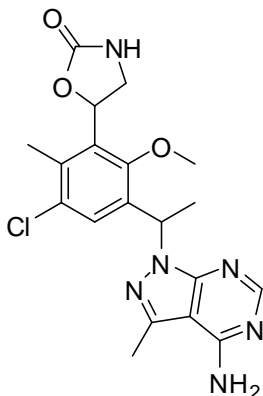
Стадія 6. 6-[3-хлор-5-(1-хлоретил)-6-метокси-2-метилфеніл]морфолін-3-он

Суміш тіонілхлориду (15 мкл, 0,21 ммоль) і N,N-диметилформаміду (10,0 мкл) перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Додали розчин 6-[3-хлор-5-(1-гідроксіетил)-6-метокси-2-метилфеніл]морфолін-3-ону (19,0 мг, 0,0634 ммоль) (рацемічна суміш двох діастереомерів зі стадії 5) в метиленхлориді (1,0 мл) і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш розбавили метиленхлоридом, промили насиченим розчином бікарбонату натрію, водою, насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, відфільтрували і концентрували з одержанням заданої сполуки у вигляді рацемічної суміші двох діастереомерів, 19 мг, 94%. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{14}H_{17}ClNO_3$  (M-Cl)<sup>+</sup>: m/z = 282,1; знайдено: 282,1.

Стадія 7. 6-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}морфолін-3-он

Суміш 6-[3-хлор-5-(1-хлоретил)-6-метокси-2-метилфеніл]морфолін-3-ону (19,0 мг, 0,0597 ммоль) (рацемічна суміш двох діастереомерів зі стадії 6), 3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (11 мг, 0,072 ммоль), карбонату цезію (29 мг, 0,090 ммоль) і йодиду калію (0,99 мг, 0,006 ммоль) в N,N-диметилформаміді (0,19 мл) нагрівали при 140 °C протягом 1 години. Суміш розбавили ефіром, промили водою, концентрували і очистили препаративною РХМС (рН 10), з використанням ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.), з одержанням 2,5 мг, 10 % піка 1 (один енантіомер, час утримання 10,15 хв.): розрахункове значення по РХМС для  $C_{20}H_{24}ClN_6O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 431,2; знайдено: 431,1, і 2,7 мг, 10% піка 2 (один енантіомер, час утримання 10,76 хв.): Розрахункове значення по РХМС для  $C_{20}H_{24}ClN_6O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 431,2; знайдено: 431,1.

Приклад 325: 5-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}-1,3-оксазолідин-2-он



Стадія 1: 5-(3-ацетил-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-1,3-оксазолідин-2-он

До розчину трет-бутил-[2-(3-ацетил-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-2-гідроксіетил]карбамату (140 мг, 0,40 ммоль), (Пік 1, один енантіомер зі стадії 2, Приклад 324) в тетрагідрофурані (2,5 мл) додали N,N-діізопропілетиламін (0,35 мл, 2,0 ммоль) і N,N-карбонілдіїмідазол (130 мг, 0,80 ммоль). Реакційну суміш нагрівали з дефлегматором при 70 °C протягом 10 хвилин. Реакційну суміш випарили до сухості. В результаті очищення на силікагелі, з використанням (0-50%) етилацетату в гексані, отримували задану сполуку у вигляді одного енантіомера, 78 мг, 69 %. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{13}H_{15}ClNO_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 284,1; знайдено: 284,1.

Стадія 2: 5-[3-хлор-5-(1-гідроксіетил)-6-метокси-2-метилфеніл]-1,3-оксазолідин-2-он

До розчину 5-(3-ацетил-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-1,3-оксазолідин-2-ону (21 мг, 0,072 ммоль) (один енантіомер зі стадії 1) в метанолі (1 мл) додали тетрагідроборат натрію (5,5 мг, 0,14 ммоль) при 0 °C. Суміш перемішували при 0 °C протягом 1 години. Суміш розбавили



метанолом і очистили препаративною РХМС, з використанням буфера з pH 10, з одержанням заданої сполуки у вигляді рацемічної суміші двох діастереомерів, 17 мг, 83 %. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{13}H_{15}ClNO_3$  (M-OH)<sup>+</sup>: m/z = 268,1; знайдено: 268,1.

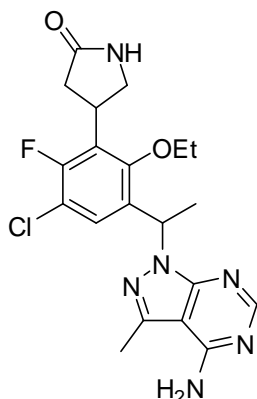
Стадія 3: 5-[3-хлор-5-(1-хлоретил)-6-метокси-2-метилфеніл]-1,3-оксазолідин-2-он

Суміш ціанурхлориду (16 мг, 0,084 ммоль) і N,N-диметилформаміду (15 мкл) перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Додали розчин 5-[3-хлор-5-(1-гідроксіетил)-6-метокси-2-метилфеніл]-1,3-оксазолідин-2-ону (16 мг, 0,056 ммоль) (рацемічна суміш двох діастереомерів зі стадії 2) в метиленхлориді (0,3 мл) і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом ночі. Додали тіонілхлорид (12 мкл, 0,17 ммоль) і перемішували протягом 10 хвилин. Суміш розбавили метиленхлоридом, промили насиченим розчином бікарбонату натрію, водою, висушили над сульфатом натрію, відфільтрували і концентрували з одержанням заданої сполуки у вигляді рацемічної суміші двох діастереомерів, 17 мг, 100 %. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{13}H_{16}Cl_2NO_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 304,0; знайдено: 304,1.

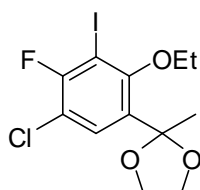
Стадія 4: 5-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}-1,3-оксазолідин-2-он

Суміш 5-[3-хлор-5-(1-хлоретил)-6-метокси-2-метилфеніл]-1,3-оксазолідин-2-ону (17 мг, 0,056 ммоль) (рацемічна суміш двох діастереомерів зі стадії 3), 3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (10 мг, 0,067 ммоль), карбонату цезію (27 мг, 0,084 ммоль) і йодиду калію (0,93 мг, 0,0056 ммоль) в N,N-диметилформаміді (0,18 мл) нагрівали при 140 °C протягом 1 години. Суміш розбавили ефіром, промили водою, концентрували і очистили препаративною РХМС (pH 10) з одержанням заданої сполуки у вигляді рацемічної суміші двох діастереомерів, 2,2 мг, 9%; Розрахункове значення по РХМС для  $C_{19}H_{22}ClN_6O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 417,1; знайдено: 417,1.

Приклади 345-348. Діастереоізомери 4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл}піролідин-2-ону

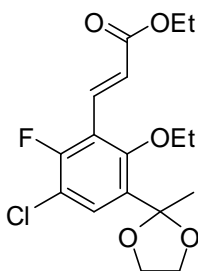


Стадія 1: 1-(5-хлор-2-етокси-3-йод-4-метилфеніл)етанол



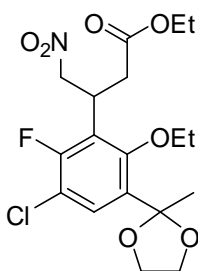
Розчин 1-(5-хлор-2-етокси-4-фтор-3-йодфеніл)етанону (20,0 г, 58,4 ммоль; Приклад 212, стадія 1) і 1,2-етандіолу (6,5 мл, 120 ммоль) в толуолі (190 мл) обробили моногідратом п-толуолсульфонової кислоти (1,1 г, 5,8 ммоль). До колби приєднали насадку Діна-Старка, яку заповнили молекулярними ситами, і нагрівали з дефлегматором протягом 3 годин. Реакційну суміш охолодили і додали до льодяного насиченого розчину бікарбонату натрію (250 мл) і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промили насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, відфільтрували і концентрували з одержанням неочищеної помаранчевої маслянистої речовини. Неочищений матеріал очистили колонковою флеш-хроматографією, з використанням етилацетату в гексанах (0-20%), з одержанням заданого продукту (22 г, 99%). РХМС для  $C_{12}H_{14}ClFIO_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 387,0; знайдено: 386,9.

Стадія 2. Етил (2E)-3-[3-хлор-6-етокси-2-фтор-5-(2-метил-1,3-діоксолан-2-іл)феніл]акрилат



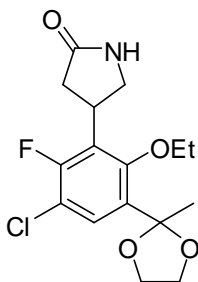
Суміш 2-(5-хлор-2-етокси-4-фтор-3-йодфеніл)-2-метил-1,3-діоксолана (22 г, 58 ммоль) (зі стадії 1), етил (2E)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)акрилату (16 мл, 70 ммоль) і карбонату калію (24 г, 170 ммоль) в 1,4-диоксані (230 мл) і воді (110 мл) дегазували азотом протягом 10 хвилин. Реакційну суміш обробили [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладієм (II), комплексом з дихлорметаном (1:1) (2,4 г, 2,9 ммоль), дегазували азотом ще 10 хвилин і нагрівали при 80 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш відфільтрували через Целіт і промили етилацетатом (300 мл). Фільтрат вилили у воду (400 мл). Водний шар відділили і екстрагували додатковою кількістю етилацетату (300 мл). Об'єднані органічні екстракти промили насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, відфільтрували і концентрували до неочищеної коричневої твердої речовини. Неочищений матеріал очистили колонковою флеш-хроматографією, з використанням етилацетату в гексанах (0% - 30%), з одержанням заданого продукту (20 г, 96%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.74 (d, J = 16.5 Гц, 1H), 7.56 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 6.70 (dd, J = 16.5, 0.9 Гц, 1H), 4.26 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 4.10 – 3.99 (m, 2H), 3.91 (q, J = 7.0 Гц, 2H), 3.87 – 3.76 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.44 (t, J = 7.0 Гц, 3H), 1.33 (t, J = 7.1 Гц, 3H). РХМС для C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>ClFO<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 359,1; знайдено: 359,1.

Стадія 3. Етил 3-[3-хлор-6-етокси-2-фтор-5-(2-метил-1,3-діоксолан-2-іл)феніл]-4-нітробутаноат



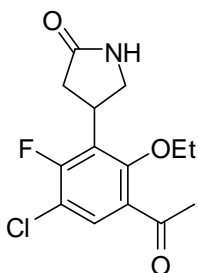
Розчин етил-(2E)-3-[3-хлор-6-етокси-2-фтор-5-(2-метил-1,3-діоксолан-2-іл)феніл]акрилату (10 г, 28 ммоль) (зі стадії 2) в нітродетані (100 мл) обробили 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-еном (4,6 мл, 31 ммоль) і перемішували при 60 °С протягом 15 годин. Реакційну суміш вилили в воду (400 мл) і екстрагували етилацетатом (2 x 300 мл). Об'єднані органічні екстракти промили насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, відфільтрували і концентрували до неочищеної помаранчевої маслянистої речовини. Неочищений матеріал очистили колонковою флеш-хроматографією, з використанням етилацетата в гексанах (0-30%), з одержанням заданого продукту у вигляді суміші енантіомерів (10,4 г, 89%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.52 (d, J = 9.1 Гц, 1H), 4.82 (ddd, J = 12.5, 7.6, 1.4 Гц, 1H), 4.68 (dd, J = 12.5, 7.2 Гц, 1H), 4.54 – 4.40 (m, 1H), 4.15 – 3.90 (m, 6H), 3.89 – 3.75 (m, 2H), 2.85 (ddd, J = 16.0, 8.6, 1.4 Гц, 1H), 2.73 (dd, J = 16.1, 6.2 Гц, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.47 (t, J = 7.0 Гц, 3H), 1.21 (t, J = 7.1 Гц, 3H). РХМС для C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>ClFNO<sub>7</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 420,1; знайдено: 420,1.

Стадія 4. Енантіомери 4-[3-хлор-6-етокси-2-фтор-5-(2-метил-1,3-діоксолан-2-іл)феніл]піролідін-2-ону



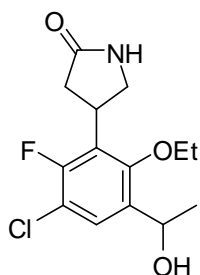
Суспензію етил 3-[3-хлор-6-етокси-2-фтор-5-(2-метил-1,3-діоксолан-2-іл)феніл]-4-нітробутаноату (1,0 г, 2,4 ммоль) (зі стадії 3) в етанолі (16 мл) нагріли для розчинення твердої речовини. Розчин знову охолодили до кімнатної температури, дегазували азотом і обробили суспензією нікелю Ренея 2800 у воді (1,5 мл). Реакційну суміш знову дегазували азотом і гідрогенували воднем із балона протягом 3 годин. Реакційну суміш відфільтрували через Целіт і концентрували з одержанням проміжного аміноєфіра (0,93 г, 100%). Проміжний аміноєфір розчинили в толуолі (12 мл) і нагрівали при 110 °С протягом 12 годин. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, і в цей час із розчину випав осад. Цю суміш охолодили до 0 °С, перемішували протягом 30 хвилин, відфільтрували, промили холодним толуолом і висушили з одержанням заданого продукту у вигляді суміші енантіомерів (0,61 г, 75 %). РХМС для  $C_{16}H_{20}ClFNO_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 344,1; знайдено: 344,1. Суміш енантіомерів розділили хіральною ВЕРХ з одержанням окремих енантіомерів у вигляді піка 1 і піка 2 (RT = 5,39 хв. і 7,01 хв., відповідно; Phenomenex Lux Cellulose C-1, 21,2 x 250 мм, розмір часток 5 мікрон, елюючи 20 % етанолу в гексанах при 18 мл/хв.).

Стадія 5. Енантіомери 4-(3-ацетил-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл)піролідін-2-ону



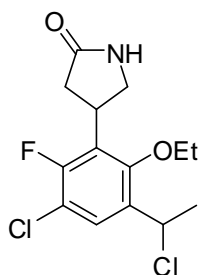
Розділені енантіомери зі стадії 4 окремо переробили в кінцеві сполуки. Розчин 4-[3-хлор-6-етокси-2-фтор-5-(2-метил-1,3-діоксолан-2-іл)феніл]піролідін-2-ону (1,7 г, 5,0 ммоль) (зі стадії 4) в метанолі (17 мл) по краплях обробили 6,0 М хлороводнем у воді (11 мл, 69 ммоль) і перемішували при 20 °С протягом 30 хвилин. Реакційну суміш по краплях додали до льодяного насиченого розчину бікарбонату натрію (75 мл) і екстрагували етилацетатом (2 x 100 мл). Об'єднані органічні екстракти промили насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, відфільтрували і концентрували з одержанням заданих продуктів [із піка 1 (1,5 г, 99 %); із піка 2 (1,5 г, 99 %)], які використовували без додаткового очищення. Із піка 1:  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7.84 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 4.16 – 3.99 (m, 1H), 3.83 (q, J = 7.0 Гц, 2H), 3.65 – 3.54 (m, 1H), 3.30 – 3.23 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.33 (dd, J = 16.8, 8.4 Гц, 1H), 1.30 (t, J = 7.0 Гц, 3H). РХМС для  $C_{14}H_{16}ClFNO_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 300,1; знайдено: 300,0. Із піка 2:  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7.84 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 4.13 – 4.00 (m, 1H), 3.87 – 3.77 (m, 2H), 3.65 – 3.55 (m, 1H), 3.31 – 3.23 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.32 (ddd, J = 16.9, 8.4, 1.6 Гц, 1H), 1.30 (t, J = 7.0 Гц, 3H). РХМС для  $C_{14}H_{16}ClFNO_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 300,1; знайдено: 300,1.

Стадія 6. Діастереоізомери 4-[3-хлор-6-етокси-2-фтор-5-(1-гідроксіетил)феніл]піролідін-2-ону



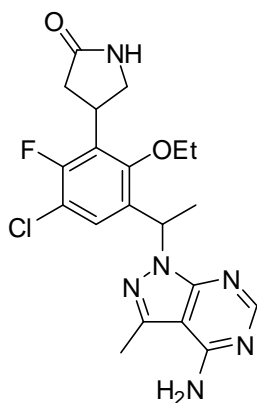
- Енантіомери зі стадії 5 окремо переробили в кінцеві продукти. Розчин 4-(3-ацетил-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл)піролідін-2-ону (0,402 г, 1,34 ммоль) (зі стадії 5) в безводному метанолі (6,7 мл) під атмосферою азоту при 0 °С обробили тетрагідроборатом натрію (0,10 г, 2,7 ммоль) і перемішували при 0 °С протягом 30 хвилин. Реакційну суміш погасили водою при 0 °С і вилили в воду (50 мл)/етилацетат (100 мл) при перемішуванні. Суміш нагріли до кімнатної температури, а водний шар відділили і екстрагували додатковою кількістю етилацетату (50 мл). Об'єднані органічні екстракти промили насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, відфільтрували і концентрували з одержанням білих пінистих речовин. Неочищений матеріал очистили колонковою флеш-хроматографією, з використанням ацетонітрилу (що містить 7 % метанолу) в дихлорметані (0-100 %), з одержанням заданих продуктів у вигляді сумішей діастереомерів [із піка 1 (0,40 г, 99 %); із піка 2 (0,40 г, 99%)]. Із піка 1: РХМС для  $C_{14}H_{18}ClFNO_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 302,1; знайдено: 302,0. Із піка 2: РХМС для  $C_{14}H_{18}ClFNO_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 302,1; знайдено: 302,1.

Стадія 7. Діастереоізомери 4-[3-хлор-5-(1-хлоретил)-6-етокси-2-фторфеніл]піролідін-2-ону



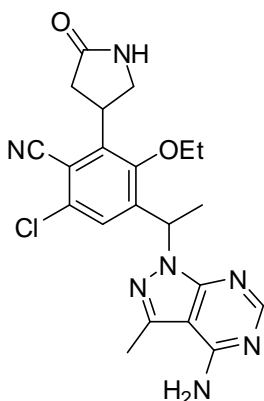
- Суміш діастереоізомерів зі стадії 6 окремо переробили в кінцеві продукти. Розчин 4-[3-хлор-6-етокси-2-фтор-5-(1-гідроксіетил)феніл]піролідін-2-ону (0,41 г, 1,4 ммоль) (зі стадії 6) в метиленхлориді (12 мл) обробили N,N-диметилформамідом (0,011 мл, 0,14 ммоль), потім по краплях обробили тіонілхлоридом (0,21 мл, 2,9 ммоль) і перемішували при 20 °С протягом 30 хвилин. Реакційну суміш по краплях додали до льодяного насиченого розчину бікарбонату натрію і екстрагували дихлорметаном. Органічний шар відділили і промили насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, відфільтрували і концентрували з одержанням заданих продуктів [із піка 1 (0,38 г, 87%); із піка 2 (0,39 г, 89%)] разом з 17-18% стирола, який утворився в результаті елімінування хлориду. Ці суміші використовували без додаткового очищення. Із піка 1: РХМС для  $C_{14}H_{17}Cl_2FNO_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 320,1; знайдено: 320,0. Із піка 2: РХМС для  $C_{14}H_{17}Cl_2FNO_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 320,1; знайдено: 320,0.

Стадія 8. Діастереоізомери 4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл}піролідін-2-ону



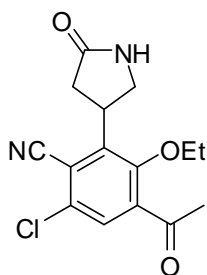
Суміш діастереоізомерів зі стадії 7 окремо переробили в кінцеві продукти. Суміш 4-[3-хлор-5-(1-хлоретил)-6-етокси-2-фторфеніл]піролідін-2-ону (0,36 г, 1,1 ммоль) (зі стадії 7), 3-метил-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-4-аміну (0,19 г, 1,3 ммоль), карбонату цезію (0,54 г, 1,7 ммоль) і йодиду калію (18 мг, 0,11 ммоль) в N,N-диметилформаміді (7,4 мл) нагрівали при 100 оС протягом 4,5 годин. Реакційну суміш вилили у воду (30 мл) і екстрагували етилацетатом (3 x 50 мл) з одержанням суміші діастереоізомера ((S)-4-(3-((S)-1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл)піролідін-2-ону; (R)-4-(3-((S)-1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл)піролідін-2-ону; (S)-4-(3-((R)-1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл)піролідін-2-ону; і (R)-4-(3-((R)-1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл)піролідін-2-ону). Суміш діастереоізомерів очистили препаративною РХМС (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1% гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 60 мл/хв.) з одержанням заданих продуктів [із піка 1 виділили Пік А (сполука 345) (0,13 г, 54%) і Пік В (сполука 346) (0,11 г, 46%); із піка 2 виділили Пік А (сполука 347) (0,15 г, 63%) і Пік В (сполука 348) (0,14 г, 55%)]. Сполука 346: 1Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6)  $\delta$  8.12 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.30 (br s, 1H), 6.23 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 4.05 – 3.90 (m, 1H), 3.88 – 3.78 (m, 2H), 3.63 – 3.53 (m, 1H), 3.29 – 3.20 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.38 – 2.21 (m, 1H), 1.70 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 1.39 (t, J = 6.9 Гц, 3H). РХМС для C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 433,2; знайдено: 433,1. Сполука 347: 1Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6)  $\delta$  8.12 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.26 (br s, 2H), 6.24 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 4.04 – 3.94 (m, 1H), 3.93 – 3.85 (m, 1H), 3.84 – 3.77 (m, 1H), 3.61 – 3.53 (m, 1H), 3.27 – 3.22 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.30 (dd, J = 18.1, 8.6 Гц, 1H), 1.71 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 1.40 (t, J = 6.9 Гц, 3H). РХМС для C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 433,2; знайдено: 433,1.

Приклади 349-352. Діастереоізомери 4-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-(5-оксопіролідін-3-іл)бензонітрилу



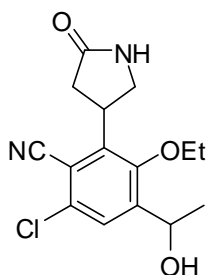
30

Стадія 1. Енантіомери 4-ацетил-6-хлор-3-етокси-2-(5-оксопіролідін-3-іл)бензонітрилу



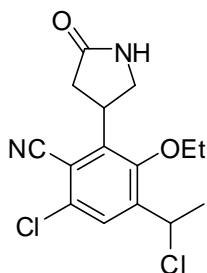
Рацемічну суміш 4-(3-ацетил-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл)піролідін-2-ону (0,20 г, 0,67 ммоль) (із Прикладу 345, стадія 5) і ціаніда натрію (0,057 г, 1,2 ммоль) в диметилсульфоксиді (1,5 мл) перемішували при 80 °C протягом 3 годин. Реакційну суміш вилили у воду (35 мл) і екстрагували етилацетатом (2 x 50 мл). Об'єднані органічні екстракти промили насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, відфільтрували і концентрували з одержанням неочищеного залишку. Неочищений матеріал очистили колонковою флеш-хроматографією, з використанням ефіра (що містить 10 % метанолу) в гексанах (0-100 %), з одержанням заданого продукту (0,15 г, 71%) у вигляді суміші енантіомерів. РХМС для  $C_{15}H_{16}ClN_2O_3$  ( $M+H$ ):  $m/z = 307,1$ ; знайдено: 307,0. Суміш енантіомерів розділили хіральною ВЕРХ з одержанням окремих енантіомерів у вигляді піка 1 і піка 2 ( $RT = 5,00$  хв. і 10,4 хв.; Phenomenex Lux Cellulose C-2, 21,2 x 250 мм, розмір часток 5 мікрон, елюючи 60% етанолу в гексанах при 18 мл/хв.).

Стадія 2. Діастереоізомери 6-хлор-3-етокси-4-(1-гідроксіетил)-2-(5-оксопіролідін-3-іл)бензонітрилу



Енантіомери зі стадії 1 окремо переробили в кінцеві продукти. Розчин 4-ацетил-6-хлор-3-етокси-2-(5-оксопіролідін-3-іл)бензонітрилу (із піка 1: 0,83 г, 2,7 ммоль; із піка 2: 0,86 г, 2,8 ммоль) в безводному метанолі (14 мл) під атмосферою азоту при 0 °C обробили тетрагідроборатом натрію (0,20 г, 5,4 ммоль) і перемішували при 0° C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш погасили водою при 0 °C і вилили у воду (50 мл)/етилацетат (100 мл), при перемішуванні. Суміш нагріли до кімнатної температури, а водний шар відділили і екстрагували додатковою кількістю етилацетату (50 мл). Об'єднані органічні екстракти промили насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, відфільтрували і концентрували з одержанням заданих продуктів у вигляді сумішей діастереоізомерів [із піка 1 (0,83 г, 99 %); із піка 2 (0,87 г, 99 %)]. Із піка 1: РХМС для  $C_{15}H_{18}ClN_2O_3$  ( $M+H$ ):  $m/z = 309,1$ ; знайдено: 309,1. Із піка 2: РХМС для  $C_{15}H_{18}ClN_2O_3$  ( $M+H$ ):  $m/z = 309,1$ ; знайдено: 309,1.

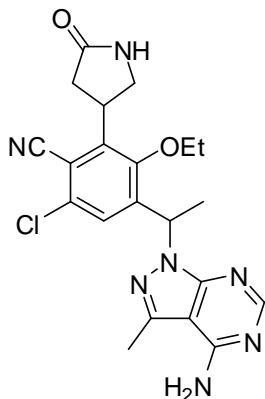
Стадія 3. Діастереоізомери 6-хлор-4-(1-хлоретил)-3-етокси-2-(5-оксопіролідін-3-іл)бензонітрилу



Суміш діастереоізомерів зі стадії 2 окремо переробили в кінцеві продукти. Розчин 6-хлор-3-

етокси-4-(1-гідроксіетил)-2-(5-оксопіролідин-3-іл)бензонітрилу (із піка 1: 0,83 г, 2,7 ммоль; із піка 2: 0,87 г, 2,8 ммоль) в метиленхлориді (23 мл) обробили N,N-диметилформамідом (0,021 мл, 0,27 ммоль), потім по краплях обробили тіонілхлоридом (0,490 мл, 6,72 ммоль) і перемішували при 20 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш по краплях додали до льодяного насиченого розчину бікарбонату натрію і екстрагували дихлорметаном. Органічний шар відділили і промили насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, відфільтрували і концентрували для одержання заданих продуктів у вигляді сумішей діастереоізомерів [із піка 1 (0,85 г, 97%); із піка 2 (0,90 г, 98%)]. Ці суміші використовували без додаткового очищення. Із піка 1: РХМС для  $C_{15}H_{17}Cl_2N_2O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 327,1; знайдено: 327,1. Із піка 2: РХМС для  $C_{15}H_{17}Cl_2N_2O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 327,1; знайдено: 327,1.

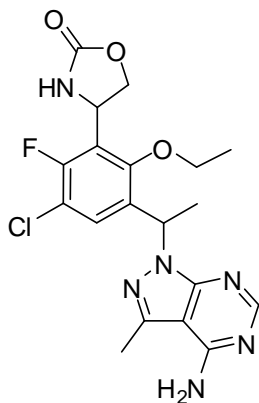
Стадія 4. Діастереоізомери 4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етокси-2-(5-оксопіролідин-3-іл)бензонітрилу



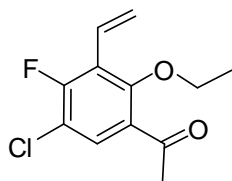
Суміш діастереоізомерів зі стадії 3 переробили окремо. Суміш 6-хлор-4-(1-хлоретил)-3-етокси-2-(5-оксопіролідин-3-іл)бензонітрилу (із піка 1: 0,85 г, 2,6 ммоль; із піка 2: 0,89 г, 2,7 ммоль), 3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-аміну (0,46 г, 3,1 ммоль), карбонату цезію (1,3 г, 3,9 ммоль) і йодиду калію (43 мг, 0,26 ммоль) в N,N-диметилформаміді (17 мл, 220 ммоль) нагрівали при 90 °С протягом 3 годин.

Реакційну суміш вилили в воду (100 мл)/етилацетат (100 мл) і відфільтрували через Целіт для видалення чорних твердих речовин. Водний шар відділили і екстрагували етилацетатом (2 x 100 мл). Об'єднані органічні екстракти промили насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, відфільтрували і концентрували з одержанням білих пінистих речовин. Неочищений матеріал очистили колонковою флеш-хроматографією, з використанням метанолу в дихлорметані (0% - 20%), з одержанням заданих продуктів у вигляді сумішей діастереоізомерів [із піка 1 (0,49 г, 43%); із піка 2 (0,53 г, 44%)]. Аналітичний хіральний ВЕРХ аналіз діастереоізомерів із піка 1 виявив суміш чотирьох піків замість заданих двох піків із-за епімеризації. Аналіз діастереоізомерів із піка 2 також виявив чотири піка. Обидва набори сумішей об'єднали і очистили хіральною ВЕРХ з одержанням чотирьох окремих піків (RT = 6,41 хв., 8,13 хв., 9,93 хв., 14,4 хв.; Phenomenex Lux Cellulose C-2, 21,2 x 250 мм, розмір часток 5 мікрон, елююючи 60 % етанолу в гексанах при 18 мл/хв.). Сполуки піка 1 (сполука 351), піка 2 (сполука 349), піка 3 (сполука 352) і піка 4 (сполука 350) потім випробували в аналізах Прикладу А3 і В2. Сполука 349: 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8.12 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.30 (br s, 2H), 6.26 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 4.32 – 4.20 (m, 1H), 4.00 – 3.91 (m, 1H), 3.90 – 3.81 (m, 1H), 3.65 – 3.59 (m, 1H), 3.49 – 3.42 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.74 (d, J = 7.0 Гц, 3H), 1.43 (t, J = 6.9 Гц, 3H). РХМС для  $C_{21}H_{23}ClN_7O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 440,2; знайдено: 440,2. Сполука 352: 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8.12 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.30 (br s, 2H), 6.26 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 4.32 – 4.19 (m, 1H), 3.97 – 3.82 (m, 2H), 3.67 – 3.59 (m, 1H), 3.49 – 3.40 (m, 1H), 2.59 – 2.52 (m, 3H), 1.73 (d, J = 7.0 Гц, 3H), 1.42 (t, J = 6.9 Гц, 3H). РХМС для  $C_{21}H_{23}ClN_7O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 440,2; знайдено: 440,2.

Приклади 353 і 354. Діастереомери 4-[3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл]-1,3-оксазолідин-2-ону



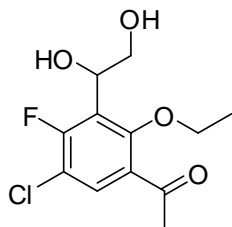
Стадія 1: 1-(5-хлор-2-етокси-4-фтор-3-вінілфеніл)етанон



5

Суміш 1-(5-хлор-2-етокси-4-фтор-3-йодфеніл)етанону (13,3 г, 38,8 ммоль) (із Прикладу 139, стадія 1), 4,4,5,5-тетраметил-2-вініл-1,3,2-діоксаборолану (7,9 мл, 46 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II), комплексу з дихлорметаном (1:1) (1,0 г, 1,0 ммоль) і карбонату калію (16 г, 120 ммоль) в 1,4-діоксані (200 мл) і воді (100 мл) нагрівали при 80 °С протягом 2 годин. Суміш охолодили до кімнатної температури і екстрагували етилацетатом. Екстракти промили насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, відфільтрували і концентрували. В результаті очищення на силікагелі, з використанням етилацетату в гексанах (0-30 %), отримували задану сполуку, 7,0 г, 74 %. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{12}H_{13}ClFO_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 243,0; знайдено: 243,1.

Стадія 2: 1-[5-хлор-3-(1,2-дигідроксіетил)-2-етокси-4-фторфеніл]етанон

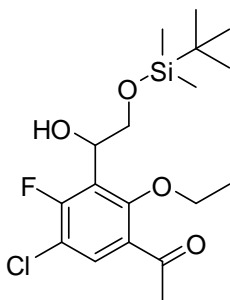


AD-mix-alpha (5,8 г, 7,3 ммоль) (Aldrich № 392758) перемішували в трет-бутиловому спирті (21 мл) з водою (21 мл) протягом 15 хвилин. Додали 1-(5-хлор-2-етокси-4-фтор-3-вінілфеніл)етанон (1,0 г, 4,1 ммоль) (зі стадії 1) і перемішували суспензію протягом 16 годин. Додали сульфат натрію (6,2 г, 49 ммоль) і перемішували суспензію протягом 15 хвилин. Реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракти промили насиченим сольовим розчином і висушили над сульфатом натрію, відфільтрували і випарили. В результаті очищення на силікагелі, з використанням етилацетату в гексанах (0-80 %), отримували задану сполуку у вигляді рацемічної суміші, 900 мг, 80 %. В результаті хірального очищення на Phenomenex Lux Cellulose C-2, 21,2 x 250 мм (Chiral Technologies), розмір часток 5 мікрон, зі швидкістю потоку 18 мл/хв., з використанням 20 % етанолу в гексанах, отримували Пік 1 (один енантіомер) (час утримання = 7,88 хвилини) і Пік 2 (один енантіомер) (час утримання = 11 хвилин); заданий енантіомер являв собою Пік 2. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{12}H_{13}ClFO_3$  ( $M-OH$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 259,1; знайдено: 259,1.

Стадія 3: 1-[3-(2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-гідроксіетил)-5-хлор-2-етокси-4-фторфеніл]етанон

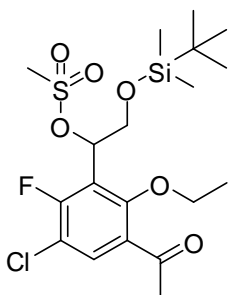
35





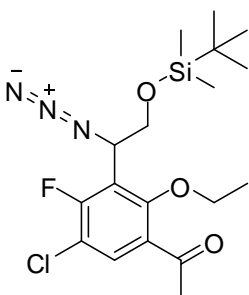
1-[5-хлор-3-(1,2-дигідроксietил)-2-етокси-4-фторфеніл]етанон (700 мг, 2 ммоль) (зі стадії 2, Пік 2) перемішували в 1,2-дихлоретані (6 мл) з N,N-діізопропілетиламіном (4,0 мл, 23 ммоль) і  
 5 додали 1,0 М розчин трет-бутилдиметилсилілхлориду в 1,2-дихлоретані (7,6 мл). Суміш нагрівали до 80 °С протягом 3 годин і охолодили до кімнатної температури. В результаті випарювання і очищення на силікагелі, з використанням етилацетату в гексанах (0-50 %), отримували задану сполуку, 800 мг, 80 %. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{18}H_{28}ClFO_4SiNa$  ( $M+Na$ )<sup>+</sup>: m/z = 413,1; знайдено: 413,1.

10 Стадія 4: 1-(3-ацетил-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]оксі]етилметансульфонат



15 1-[3-(2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-гідроксietил)-5-хлор-2-етокси-4-фторфеніл]етанон (700 мг, 2,0 ммоль) (зі стадії 3) перемішували в 1,2-дихлоретані (15 мл) з триетиламіном (2,0 мл, 14 ммоль) і метансульфоновим ангідридом (670 мг, 3,8 ммоль) при кімнатній температурі протягом 1,5 годин. Суміш вилили в насичений сольовий розчин і екстрагували дихлорметаном. Екстракти висушили над сульфатом натрію, відфільтрували і випарили з одержанням заданої  
 20 сполуки, 830 мг, 100%. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{18}H_{27}ClFO_3Si$  ( $M-OMs$ )<sup>+</sup>: m/z = 373,1; знайдено: 373,1.

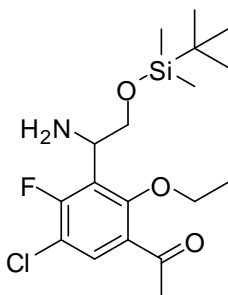
Стадія 5: 1-[3-(1-азидо-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]оксі]етил)-5-хлор-2-етокси-4-фторфеніл]етанон



25 1-(3-ацетил-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]оксі]етилметансульфонат (0,83 г, 1,77 ммоль) (зі стадії 4) перемішали в диметилсульфоксиді (10 мл) і додали азид натрію (0,12 г, 1,8 ммоль). Суміш нагрівали до 50 °С протягом 1 години і охолодили до кімнатної температури. Суміш вилили в насичений сольовий розчин і екстрагували етилацетатом. Екстракти висушили над сульфатом натрію, відфільтрували і випарили з одержанням заданої сполуки, 736 мг, 100%. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{18}H_{27}ClFN_3O_3SiNa$  ( $M+Na$ )<sup>+</sup>: m/z = 438,1; знайдено: 438,1.

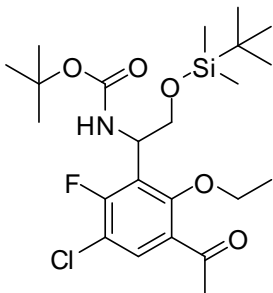
Стадія 6: 1-[3-(1-аміно-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]оксі]етил)-5-хлор-2-етокси-4-

фторфеніл]етанон



- 5 1-[3-(1-азидо-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]оксі]етил)-5-хлор-2-етокси-4-фторфеніл]етанон (750 мг, 1,8 ммоль) (зі стадії 5) перемішали в тетрагідрофурані (10 мл) з водою (0,33 мл) і додали трифенілфосфін. Суміш нагрівали до 60 °С протягом 2 годин і охолодили до кімнатної температури. Додали насичений сольовий розчин і екстрагували суміш етилацетатом. Екстракти висушили над сульфатом натрію, відфільтрували і випарили для одержання заданої
- 10 сполуки, 700 мг, 100 %. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{18}H_{30}ClFNO_3Si$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 390,2; знайдено: 390,2.

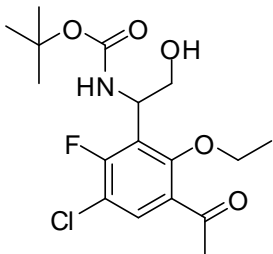
Стадія 7: Трет-бутил-(1-(3-ацетил-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]оксі]етил)карбамат



15

- 1-[3-(1-аміно-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]оксі]етил)-5-хлор-2-етокси-4-фторфеніл]етанон (700 мг, 2,0 ммоль) (зі стадії 6) перемішали в тетрагідрофурані (30 мл) з ди-трет-бутилдикарбонатом (780 мг, 3,6 ммоль) і додали N,N-діізопропілетиламін (0,94 мл, 5,4 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Додали насичений сольовий розчин і екстрагували суміш етилацетатом. Екстракти висушили над сульфатом натрію, відфільтрували і випарили. В результаті очищення на силікагелі, з використанням етилацетату в гексанах (0-30%), отримували задану сполуку, 550 мг, 60%. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{23}H_{37}ClFNO_5SiNa$  (M+Na)<sup>+</sup>: m/z = 512,2; знайдено: 512,2.

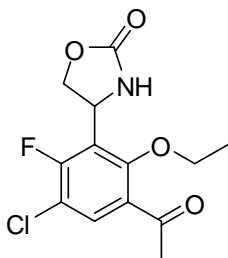
25 Стадія 8: Трет-бутил-[1-(3-ацетил-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл)-2-гідроксіетил]карбамат



- Трет-бутил-(1-(3-ацетил-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]оксі]етил)карбамат (500 мг, 1,0 ммоль) (зі стадії 7) перемішали в тетрагідрофурані (10 мл) і додали 1,0 М розчин тетра-н-бутиламонію фториду в тетрагідрофурані (1,5 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин і випарили. В результаті очищення на силікагелі, з використанням етилацетату в гексанах (0-50%), отримували задану сполуку, 238 мг, 60%. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{17}H_{23}ClFNO_5Na$  (M+Na)<sup>+</sup>: m/z = 398,1; знайдено: 398,1.

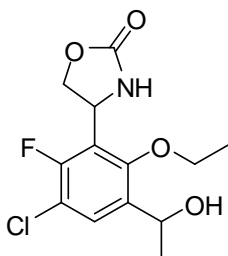
35

Стадія 9: 4-(3-ацетил-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл)-1,3-оксазолідин-2-он



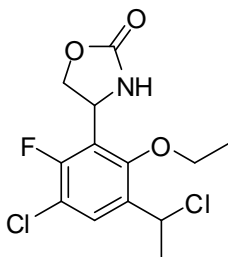
Трет-бутил-[1-(3-ацетил-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл)-2-гідроксіетил]карбамат (234 мг, 0,62 ммоль) (зі стадії 8) розчинили в 1,2-дихлоретані (12 мл) і додали 2,0 М розчин фосгену в толуолі (0,93 мл). Суміш нагрівали до 80 °С протягом 1,5 годин. В результаті випарювання і очищення на силікагелі, з використанням етилацетату в гексанах (0-85%), отримували задану сполуку, 175 мг, 93%. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{13}H_{14}ClFNO_4$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 302,1; знайдено: 302,1.

Стадія 10: 4-[3-хлор-6-етокси-2-фтор-5-(1-гідроксіетил)феніл]-1,3-оксазолідин-2-он



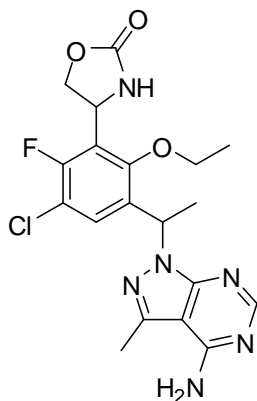
4-(3-ацетил-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл)-1,3-оксазолідин-2-он (175 мг, 0,58 ммоль) перемішали в метанолі (10 мл) при 0 °С і додали тетрагідроборат натрію (33 мг, 0,87 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і випарили. Додали воду і екстрагували суміш етилацетатом. Екстракти промили насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, відфільтрували і випарили для одержання приблизно 1:1 суміші діастереомерів, 175 мг, 99%. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{13}H_{15}ClFNO_4Na$  ( $M+Na$ )<sup>+</sup>:  $m/z$  = 326,1; знайдено: 326,1.

Стадія 11: 4-[3-хлор-5-(хлоретил)-6-етокси-2-фторфеніл]-1,3-оксазолідин-2-он



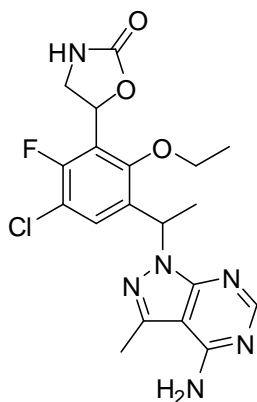
4-[3-хлор-6-етокси-2-фтор-5-(1-гідроксіетил)феніл]-1,3-оксазолідин-2-он (150 мг, 0,49 ммоль) (зі стадії 10) перемішали в дихлорметані (4 мл) з N,N-диметилформамідом (96 мкл) і додали тіонілхлорид (110 мкл, 1,5 ммоль). Суміш випарили. Додали воду і екстрагували суміш етилацетатом. Екстракти промили насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, відфільтрували і випарили з одержанням заданої сполуки, 159 мг, 100%.

Стадія 12: 4-[3-[1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл]-1,3-оксазолідин-2-он

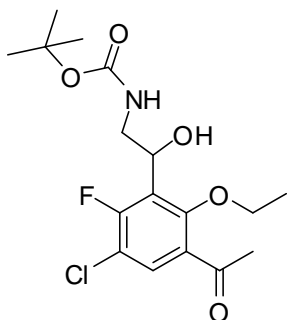


4-[3-хлор-5-(хлоретил)-6-етокси-2-фторфеніл]-1,3-оксазолідин-2-он (160 мг, 0,50 ммоль) (зі стадії 11) перемішали в N,N-диметилформаміді (21 мл) з карбонатом цезію (324 мг, 0,99 ммоль) і додали 3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін (89 мг, 0,60 ммоль). Суміш нагрівали до 80 °C протягом 1,5 годин і охолодили до кімнатної температури. Суміш розбавили водою і екстрагували етилацетатом. Екстракти промили насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, відфільтрували і випарили. В результаті очищення препаративною РХМС (рН 10), з використанням ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1% гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.), виділили два діастереомера (Пік 1 [сполука 353] Rt = 4,9 хв. і Пік 2 [сполука 354] Rt = 5,6 хв.); одержали сполуку 354 у вигляді заданого одного енантіомера, 28 мг, 13%. Пік 2: Розрахункове значення по РХМС для C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 435,1; знайдено: 435,1. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.15 (s, 1 H), 7.62 (m, 1 H), 6.31 (m, 1 H), 5.39 (m, 1 H), 4.79 (m, 1 H), 4.40 (m, 1 H), 3.95 (m, 1 H), 3.80 (m, 1 H), 2.60 (s, 3 H), 1.80 (m, 3 H), 1.40 (m, 3 H).

Приклади 355-358. Діастереомери 5-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл}-1,3-оксазолідин-2-ону



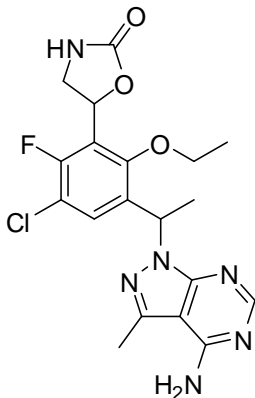
Стадія 1: Трет-бутил-[2-(3-ацетил-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл)-2-гідроксіетил]карбамат



0,2 М тетраоксиду осмію у воді (10 мл) додали до розчину трет-бутил-[(4-хлорбензоіл)окси]карбамату (Lawrence Harris, J. Org. Chem, 2011, 76, 358-372) (19 г, 70 ммоль) в ацетонітрилі (210 мл) і перемішували протягом 10 хвилин. До розчину карбамату додали 1-(5-

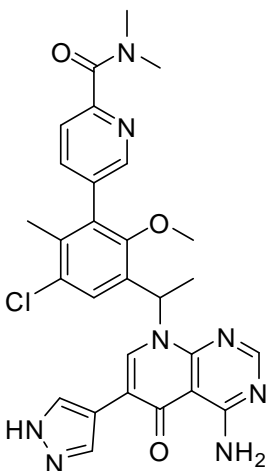
хлор-2-етокси-4-фтор-3-вінілфеніл)етанон (11,2 г, 46 ммоль) (із Прикладу 353, стадія 1) у вигляді розчину в ацетонітрилі (210 мл), потім додали воду (50 мл) і перемішували реакційну суміш протягом 3 годин при кімнатній температурі. Реакцію погасили насиченим 10 М розчином дисульфіту дикалію у воді (240 мл) і перемішували протягом 5 хвилин. Додали воду і екстрагували реакційну суміш етилацетатом. Екстракти промили насиченим розчином бікарбонату натрію, насиченим сольовим розчином і висушили над сульфатом натрію, відфільтрували і випарили. В результаті очищення на силікагелі, з використанням етилацетату в гексанах (0-100 %), отримували задану сполуку у вигляді рацемічної суміші, 16,6 г, 95 %. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{17}H_{23}ClFNO_5Na$  ( $M+Na$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 398,1$ ; знайдено: 398,0.

Стадія 2: 5-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл}-1,3-оксазолідин-2-он



Заданий один енантіомер (Пік 3) отримували таким же способом, як Приклад 353 (стадії 8-12), за виключенням того, що проміжна сполука зі стадії 1 в цьому Прикладі була рацемічною і, відповідно, на стадії 12 виконали остаточне розділення чотирьох діастереомерів. В результаті хірального очищення на Phenomenex Lux Cellulose C-4, 21 x 250 мм (Chiral Technologies), розмір часток 5 мікрон, зі швидкістю потоку 18 мл/хв., з використанням 30% етанолу в гексанах, отримували Пік 1: сполука 355 (один енантіомер) (час утримання = 12,7 хвилини), Пік 2: сполука 356 (один енантіомер) (час утримання = 14,2 хвилини), Пік 3: сполука 357 (один енантіомер) (час утримання = 20,3 хвилини) і Пік 4: сполука 358 (один енантіомер) (час утримання = 28,9 хвилини); найбільш активним енантіомером був Пік 3. Розрахункове значення по РХМС для  $C_{19}H_{21}ClFN_6O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 435,1$ ; знайдено: 435,1. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  8.15 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.71 (d, 1 H), 7.26 (bs, 1 H), 6.23 (m, 1 H), 5.84 (t, 1 H), 3.92 (m, 1 H), 3.83 (m, 1 H), 2.52 (s, 3 H), 1.75 (d, 3 H), 1.40 (m, 3 H).

Приклад 359: 5-(3-{1-[4-аміно-5-оксо-6-(1H-піразол-4-іл)піридо[2,3-d]піримідин-8(5H)-іл]етил}-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід

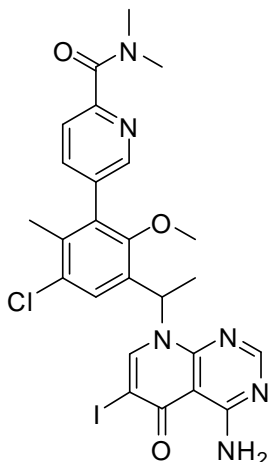


Стадія 1: 4-аміно-6-йодпіридо[2,3-d]піримідин-5(8H)-он

До суспензії 4-амінопіридо[2,3-d]піримідин-5(8H)-ону (виробництво VWR, 0,48 г, 3,0 ммоль) в ДМФ (8 мл) додали N-йодсукцинімід (0,80 г, 3,6 ммоль). Одержану суміш перемішували при

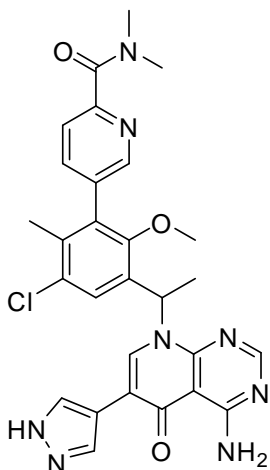
кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш відфільтрували і промили етилацетатом з одержанням заданого продукту у вигляді жовтої твердої речовини (0,81 г, 95%). Розрахункове значення по РХМС для  $C_7H_6IN_4O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 289,0$ ; знайдено: 289,0.

Стадія 2: 5-{3-[1-(4-аміно-6-йод-5-оксопіrido[2,3-d]піримідин-8(5H)-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід



До суміші 4-аміно-6-йодпіrido[2,3-d]піримідин-5(8H)-ону (255 мг, 0,885 ммоль), карбонату цезію (0,43 г, 1,3 ммоль) і йодиду калію (14,7 мг, 0,0885 ммоль) в ДМФ (9,4 мл) додали 5-[3-хлор-5-(1-хлоретил)-6-метокси-2-метилфеніл]-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід (325 мг, 0,885 ммоль) (із Прикладу 25, стадія 1) і перемішували суміш при 140 °С протягом 1 години. Суміш розбавили метанолом і очистили на ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1 % гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданої сполуки (221 мг, 40%). Розрахункове значення по РХМС для  $C_{25}H_{25}ClIN_6O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 619,1$ ; знайдено: 619,0.

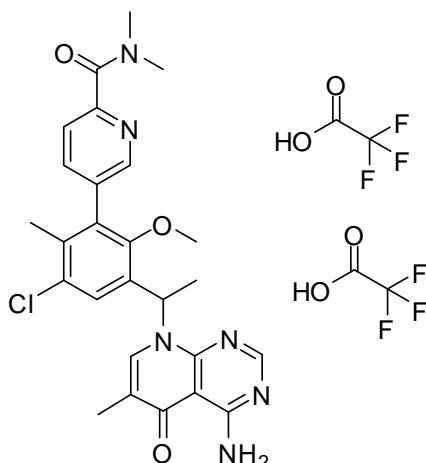
Стадія 3: 5-(3-[1-(4-аміно-5-оксо-6-(1H-піразол-4-іл)піrido[2,3-d]піримідин-8(5H)-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід



Суміш 5-{3-[1-(4-аміно-6-йод-5-оксопіrido[2,3-d]піримідин-8(5H)-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду (10,3 мг, 0,0166 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу (3,5 мг, 0,018 ммоль), карбонату натрію (3,5 мг, 0,033 ммоль) і [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II), комплексу з дихлорметаном (1:1) (1,6 мг, 0,0020 ммоль) в ацетонітрилі (0,1 мл)/воді (0,03 мл) дегазували з допомогою  $N_2$  і перемішували при 90 °С протягом 2,0 годин. Суміш розбавили метанолом і очистили на ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,1% гідроксиду амонію, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту (2,7 мг, 30%). Розрахункове значення по РХМС для  $C_{28}H_{28}ClN_8O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 559,2$ ; знайдено: 559,2.

Приклад 360: 5-{3-[1-(4-аміно-6-метил-5-оксопіrido[2,3-d]піримідин-8(5H)-іл)етил]-5-хлор-2-

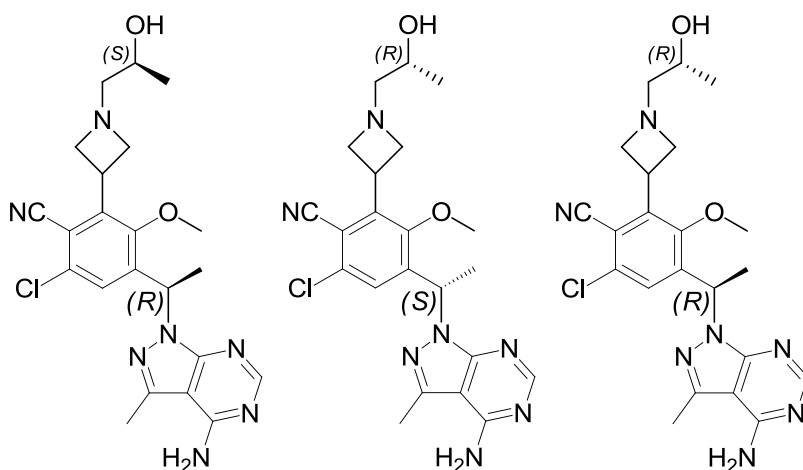
метокси-6-метилфеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксаміду біс(трифторацетат)



5 В пробірку для мікрохвильових реакцій завантажили 5-{3-[1-(4-аміно-6-йод-5-оксопіrido[2,3-d]піримідин-8(5H)-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}-N,N-диметилпіридин-2-карбоксамід (24,0 мг, 0,0388 ммоль), трифтор(метил)борат калію (9,4 мг, 0,078 ммоль), ацетат паладію (2,1 мг, 0,0094 ммоль), дициклогексил(2',6'-діізопропоксибіфеніл-2-іл)фосфін (8,7 мг, 0,019 ммоль) і карбонат цезію (38 мг, 0,12 ммоль) в толуолі (0,5 мл) і воді (0,06 мл). Реакційну пробірку  
10 вакуумували під високим вакуумом і заповнили N<sub>2</sub>. Реакційну суміш нагрівали при 100 °С протягом ночі. Суміш розбавили метанолом, відфільтрували і очистили на ОФ-ВЕРХ (колонка XBridge C18, елюючи градієнтом ацетонітрилу у воді, що містить 0,05% трифтороцтової кислоти, зі швидкістю потоку 30 мл/хв.) з одержанням заданого продукту у вигляді біс-ТФК солі (3,0 мг, 15 %). Розрахункове значення по РХМС для C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 507,2; знайдено: 507,0.

Приклади 361-363. Діастереомери 4-(1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-6-хлор-2-(1-(2-гідроксипропіл)азетидин-3-іл)-3-метоксибензонітрилу

На основі стереохімії Прикладу 269, стереохімія кожного діастереомера ймовірно являє собою 4-((R)-1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-6-хлор-2-(1-((S)-2-гідроксипропіл)азетидин-3-іл)-3-метоксибензонітрил (Приклад 361), 4-((S)-1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-6-хлор-2-(1-((R)-2-гідроксипропіл)азетидин-3-іл)-3-метоксибензонітрил (Приклад 362) і 4-((R)-1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-6-хлор-2-(1-((R)-2-гідроксипропіл)азетидин-3-іл)-3-метоксибензонітрил (Приклад 363) (структури, показані нижче)  
25



Синтез Прикладу 361:

До (R)-4-(1-(4-аміно-3-метил-1Н-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-2-(азетидин-3-іл)-6-хлор-3-метоксибензонітрилу (6,00 г, 14,3 ммоль) додали метанол (72 мл). До одержаної суспензії  
30 додали (S)-(-)-метилоксиран (2,01 мл, 28,6 ммоль) при кімнатній температурі, і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 19 годин. Додали додаткову кількість (S)-(-)-метилоксирану (0,50 мл, 7,2 ммоль) і продовжували перемішування ще одну годину. До

реакційної суміші додали воду (280 мл) і перемішали мутний розчин. Суміш екстрагували метиленхлоридом (300 мл x 4). Органічний шар об'єднали і промили насиченим сольовим розчином (50 мл), і концентрували. Неочищений продукт очистили колонковою хроматографією на діоксиді кремнію, елюючи MeOH (що містить приблизно 0,5% гідроксиду амонію) в метиленхлориді. Фракції, що містять продукт, зібрали і випарили до сухості. Цей залишок додатково очистили препаративною ВЕРХ з одержанням вказаної в заголовку сполуки. Зразок цієї вказаної в заголовку сполуки аналізували ЯМР спектроскопією і мас-спектрометрією, і отримували наступні дані.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  8.11 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.30 (br s, 2H), 6.24 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 4.32 (br s, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.59 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.38 – 2.19 (m, 2H), 1.73 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 1.00 (d, J = 6.2 Гц, 3H) ppm. РХМС для  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClN}_7\text{O}_2$  (M+H) $^+$ : m/z = 456,2; знайдено: 456,2.

Синтез Прикладу 362:

K (S)-4-(1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-2-(азетидин-3-іл)-6-хлор-3-метоксибензонітрилу (293,0 мг, 0,73 ммоль) додали метанол (3,7 мл). До одержаної суспензії додали (R)-(+)-метилоксиран (103 мкл, 1,46 ммоль) при кімнатній температурі, і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 19 годин. Додали додаткову кількість (R)-(+)-метилоксирану (51,3 мкл, 0,73 ммоль) і продовжували перемішування ще 2,5 години. До реакційної суміші додали воду (14 мл) і перемішали мутний розчин. Суміш екстрагували метиленхлоридом (4 x 16 мл). Органічний шар об'єднали і промили насиченим сольовим розчином (50 мл), і концентрували. Неочищений продукт очистили колонковою хроматографією на діоксиді кремнію, елюючи MeOH (що містить приблизно 0,5% гідроксиду амонію) в метиленхлориді. Фракції, що містять продукт, зібрали і випарили до сухості. Цей залишок додатково очистили препаративною ВЕРХ з одержанням вказаної в заголовку сполуки. Зразок вказаної в заголовку сполуки аналізували ЯМР спектроскопією і мас-спектрометрією, і отримували наступні дані.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  8.11 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.30 (br s, 2H), 6.24 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 4.37 (br s, 1H), 4.09 (m, 2H), 3.93 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.59 (m, 1H), 3.12 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.39 – 2.26 (m, 2H), 1.73 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 1.00 (d, J = 6.2 Гц, 3H) ppm. РХМС для  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClN}_7\text{O}_2$  (M+H) $^+$ : m/z = 456,2; знайдено: 456,2.

Синтез Прикладу 363:

До (R)-4-(1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-2-(азетидин-3-іл)-6-хлор-3-метоксибензонітрилу (6,0 г, 14,3 ммоль) додали метанол (72 мл). До одержаної суспензії додали (R)-(+)-метилоксиран (2,01 мл, 28,6 ммоль) при кімнатній температурі, і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 18 годин. До реакційної суміші додали воду (280 мл) і перемішали мутний розчин. Суміш екстрагували метиленхлоридом (300 мл x 4). Органічний шар об'єднали і промили насиченим сольовим розчином (50 мл), і концентрували. Неочищений продукт очистили колонковою хроматографією на діоксиді кремнію, елюючи MeOH (що містить приблизно 0,5% гідроксиду амонію) в метиленхлориді. Фракції, що містять продукт, зібрали і випарили до сухості. Цей залишок додатково очистили препаративною ВЕРХ з одержанням вказаної в заголовку сполуки. Зразок вказаної в заголовку сполуки аналізували ЯМР спектроскопією і мас-спектрометрією, і отримували наступні дані.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  8.11 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.29 (br s, 2H), 6.24 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 4.31 (d, J = 4.2 Гц, 1H), 4.11 – 4.00 (m, 1H), 3.98 – 3.90 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.61 – 3.53 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.28 (d, J = 5.9 Гц, 2H), 1.73 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 1.00 (d, J = 6.2 Гц, 3H) ppm.

Розробили три способи ВЕРХ для розділення стереоізомерів зі сполуки Прикладу 269. Спосіб А розробили для відділення діастереомера Прикладу 361 від Прикладу 269. Час утримання Прикладу 361 від Прикладу 269 склав 15,7 хв. і 11,5 хв., відповідно. Хроматографічні умови описані в Таблиці В1.

Таблиця В1

Колонка	Phenomenex Cellulose 3 (250 мм, 4,6 мм, 5 мікрон)
Рухома фаза	89,9% гексан/ 10% етанол/ 0,1% діетиламін (попередньо змішані)
Швидкість потоку	1 мл/хв.
Час запису хроматограми	30 хвилин
Довжина хвилі детектора	247 нм
Кількісне визначення	Відношення площі піка

Спосіб В розробили для відділення діастереомера Прикладу 362 від Прикладу 269. Час утримання Прикладу 362 від Прикладу 269 склав 26,4 хв. і 21,7 хв., відповідно. Хроматографічні умови описані в Таблиці В2.



Таблиця В2

Колонка	Phenomenex Cellulose 4 (250 мм, 4,6 мм, 5 мікрон)
Рухома фаза	84,9% гексан/ 15% етанол/ 0,1% діетиламін (попередньо змішані)
Швидкість потоку	1 мл/хв.
Час запису хроматограми	40 хвилин
Довжина хвилі детектора	247 нм
Кількісне визначення	Відношення площі піка

Спосіб С розробили для відділення трьох стереоізомерів Прикладу 361, Прикладу 362 і Прикладу 363 від Прикладу 269. Стереоізомери Прикладу 361, Прикладу 362 і Прикладу 363 елюювались при часі утримування 12,9 хв. у вигляді широкої полоси, тоді як Приклад 269 елюювався при часі утримування 14,3 хв. Оцінка вмісту енантіомера, Прикладу 363, може бути виконана комбінацією даних, отриманих із Способів А, В і С. Хроматографічні умови описані в Таблиці В3.

Таблиця В3

Колонка	Phenomenex Cellulose 1 (250 мм, 4,6 мм, 5 мікрон)
Рухома фаза	88% гексанів, 12% етанолу (містить 0,1% діетил аміну)
Швидкість потоку	1 мл/хв.
Час запису хроматограми	25 хвилин
Довжина хвилі детектора	247 нм
Кількісне визначення	Відношення площі піка

#### Приклад А1: Ферментний аналіз PI3K

Набір для люмінесцентного аналізу PI3-кінази, включаючи субстрат ліпідкінази, D-міо-фосфатиділінозитол 4,5-біфосфат (PtdIns(4,5)P<sub>2</sub>)D (+)-sn-1,2-ді-О-октаноїлгліцерил, 3-О-фосфозв'язаний (PIP<sub>2</sub>), біотинільований I(1,3,4,5)P<sub>4</sub>, PI(3,4,5)P<sub>3</sub> білковий аналізатор, був закуплений у компанії Echelon Biosciences (Солт-Лейк-Сити, штат Юта). Набір виявлення GST AlphaScreen<sup>TM</sup>, включаючи донорні і акцепторні кульки, був закуплений у компанії PerkinElmer Life Sciences (Уолтем, штат Массачусетс). PI3K $\delta$  (p110 $\delta$  /p85 $\alpha$ ) була закуплена у компанії Millipore (Бедфорд, штат Массачусетс). АТФ, MgCl<sub>2</sub>, DTT, ЕДТА, HEPES і CHAPS були закуплені у компанії Sigma-Aldrich (Сент-Луїс, штат Міссурі).

#### Аналіз AlphaScreen<sup>TM</sup> на PI3K $\delta$

Реакцію кінази проводили в 384-лунковому планшеті REMP виробництва Thermo Fisher Scientific, з кінцевим обсягом 40 мкл. Спочатку інгібітори серійно розбавили в ДМСО і помістили в лунки планшета, потім додали інші компоненти реакції. Кінцева концентрація ДМСО у зразку склала 2%. Аналізи PI3K виконували при кімнатній температурі в 50 мМ розчині HEPES, рН 7,4, 5 мМ MgCl<sub>2</sub>, 50 мМ NaCl, 5 мМ DTT і 0,04% CHAPS. Реакції ініціювали додаванням АТФ, кінцеву реакційну суміш, що складається із 20 мкМ PIP<sub>2</sub>, 20 мкМ АТФ, 1,2 нМ PI3K $\delta$ , інкубували протягом 20 хвилин. Потім 10 мкл реакційної суміші перемістили в 5 мкл 50 нМ розчин біотинільованого I(1,3,4,5)P<sub>4</sub> в погашаючому буфері: 50 мМ HEPES рН 7,4, 150 мМ NaCl, 10 мМ ЕДТА, 5 мМ DTT, 0,1% Твін-20, потім додали 10 мкл донорних і акцепторних кульок AlphaScreen<sup>TM</sup>, суспендованих в погашаючому буфері, що містить 25 нМ білкового аналізатора PI(3,4,5)P<sub>3</sub>. Кінцева концентрація донорних і акцепторних кульок склала 20 мг/мл. Планшет закрили, а потім інкубували планшет в темному місці при кімнатній температурі протягом 2 годин. Активність продукту визначали за допомогою мікропланшета-рідера Fusion-alpha (Perkin-Elmer). Визначення IC<sub>50</sub> виконували побудовою кривої залежності процентної контрольної активності від логарифма концентрації інгібітора з використанням програмного забезпечення GraphPad Prism 3.0.

#### Приклад А2: Ферментний аналіз PI3K

Матеріали: Субстрат ліпідкінази, фосфоінозитол-4,5-біфосфат (PIP<sub>2</sub>) були закуплені у компанії Echelon Biosciences (Солт-Лейк-Сіті, штат, Юта). ізоформи  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$  і  $\gamma$  PI3K були закуплені у компанії Millipore (Бенфорд, штат Массачусетс). АТФ, MgCl<sub>2</sub>, DTT, ЕДТА, MOPS і CHAPS були закуплені у компанії Sigma-Aldrich (Сент-Луїс, штат Міссурі).

Реакцію кінази проводили в 96-лунковому планшеті з прозорим дном виробництва Thermo Fisher Scientific, з кінцевим обсягом 24 мкл. Спочатку інгібітори серійно розбавили в ДМСО і помістили в лунки планшета, а потім додали другі компоненти реакції. Кінцева концентрація

ДМСО у зразку склала 0,5%. Аналізи PI3K виконували при кімнатній температурі в 20 мМ розчині MOPS, pH 6,7, 10 мМ MgCl<sub>2</sub>, 5 мМ DTT і 0,03% CHAPS. Підготовлена реакційна суміш містила 50 мкМ PIP2, кіназу і різні концентрації інгібіторів. Реакції ініціювали додаванням АТФ, що містить 2,2 мкКи [ $\gamma$ -<sup>33</sup>P]АТФ до кінцевої концентрації 1000 мкМ. Кінцеві концентрації ізоформ  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$  і  $\gamma$  PI3K у зразку залишили 1,3, 9,4, 2,9 і 10,8 нМ, відповідно. Реакційні суміші інкубували протягом 180 хвилин, реакції зупиняли додаванням 100 мкл 1 М розчину фосфату калію, pH 8,0, 30 мМ погашаючого буфера ЕДТА. Потім 100 мкл аліквоту реакційного розчину перенесли в 96-лунковий фільтрувальний Millipore MultiScreen IP 0,45 мкм PVDF (фільтрувальний планшет попередньо зволожували 200 мкл 100% етанолу, дистильованою водою і 1 М розчином фосфату калію, pH 8,0, відповідно). Фільтрувальний планшет відсмоктували на приборі Millipore Manifold під вакуумом, промили 18 × 200 мкл промивальним буфером, що містить 1 М фосфат калію, pH 8,0 і 1 мМ АТФ. Після висушування відсмоктанням і змочуванням, планшет висушили на повітрі в інкубаторі при 37 °С протягом ночі. Потім до планшету приєднали перехідник Packard TopCount (Millipore), потім додали 120 мкл сцинтиляційної суміші Microscint 20 (Perkin Elmer) в кожну лунку. Планшет закрили і визначили радіоактивність продукту підрахунком сцинтиляцій на приборі Topcount (Perkin–Elmer). Визначення IC<sub>50</sub> виконали побудовою кривої залежності процентної контрольної активності від логарифма концентрації інгібування, з використанням програмного забезпечення GraphPad Prism 3.0.

Приклад А3: Аналіз сцинтиляційного наближення PI3K $\delta$

Матеріали

[ $\gamma$ -<sup>33</sup>P]АТФ (10 мКи/мл) був закуплений у компанії Perkin–Elmer (Уолтем, штат Массачусетс). Субстрат ліпідкінази, D-міо-фосфатиділінозитол 4,5-біфосфат (PtdIns(4,5)P<sub>2</sub>)D (+)-sn-1,2-ди-О-октаноїлгліцерил, 3-О-фосфо-зв'язаний (PIP2), CAS 204858-53-7, був закуплений у компанії Echelon Biosciences (Солт-Лейк-Сіті, штат Юта). PI3K $\delta$  (p110 $\delta$  /p85 $\alpha$ ) була закуплена у компанії Millipore (Бедфорд, штат Массачусетс). АТФ, MgCl<sub>2</sub>, DTT, ЕДТА, MOPS і CHAPS були закуплені у компанії Sigma–Aldrich (Сент Луїс, штат Міссурі). Сцинтиляційні кульки YSi SPA з аглютиніном пшеничних зародків (WGA) були закуплені у компанії GE Healthcare Life Sciences (Піскатавей, штат Нью-Джерсі).

Реакцію кінази проводили в полістирольному 384-лунковому матричному білому планшеті виробництва Thermo Fisher Scientific, з кінцевим обсягом 25 мкл. Спочатку інгібітори серійно розбавили в ДМСО і помістили в лунки планшета, а потім додали другі компоненти реакції. Кінцева концентрація ДМСО в зразку склала 0,5%. Аналізи PI3K виконували при кімнатній температурі в 20 мМ розчині MOPS, pH 6,7, 10 мМ MgCl<sub>2</sub>, 5 мМ DTT і 0,03% CHAPS. Реакції ініціювали додаванням АТФ, кінцева реакційна суміш містила 20 мкМ PIP2, 20 мкМ АТФ, 0,2 мкКи [ $\gamma$ -<sup>33</sup>P]АТФ, 4 нМ PI3K $\delta$ . Реакційні суміші інкубували протягом 210 хвилин, а потім зупинили реакції додаванням 40 мкл суспензії кульок SPA в погашаючому буфері: 150 мМ фосфату калію, pH 8,0, 20 % гліцерину, 25 мМ ЕДТА, 400 мкМ АТФ. Кінцева концентрація кульок SPA склала 1,0 мг/мл. Планшет закрили і струшували протягом ночі при кімнатній температурі, потім центрифугували при 1800 об./хв. протягом 10 хвилин, радіоактивність продукту визначили сцинтиляційним підрахунком на приборі Topcount (Perkin–Elmer). Визначення IC<sub>50</sub> виконували побудовою кривої залежності процентної контрольної активності від логарифма концентрації інгібітора, з використанням програмного забезпечення GraphPad Prism 3.0. Дані IC<sub>50</sub> для Прикладів, визначені з допомогою Аналізу А3, представлені в Таблиці 10. Дані IC<sub>50</sub> для Прикладів 361 і 363, визначені з допомогою Аналізу А2, представлені в Таблиці 10а.

Таблиця 10

№ Прикладу	PI3K $\delta$ SPA IC <sub>50</sub> (нМ)*
1	+
2	+
3	+
4	+
5	+
6	+
7	+
8	+
9	+
10	+
11	+

Таблиця 10 (продовження)

№ Прикладу	РІЗК $\delta$ SPA IC <sub>50</sub> (нМ)*
12	++++
13	+
14	+
15	+
16	+
17	+
18	+
19	+
20 (1 <sup>ий</sup> пік)	+
20 (2 <sup>ий</sup> пік)	+++
21	+
22	+
23	+
24	+
25 (1 <sup>ий</sup> пік)	++++
25 (2 <sup>ий</sup> пік)	+
26	+
27	+
28	+
29	+
30	+
31	+
32	+
33	+
34	+
35	+
36	+
37	+
38	++
39	+++
40	++
41	+++
42	+
43	+
44	+
45	+
46	+
47	+
48	+
49	+
50	+
51	+
52	+
53	+
54	++
55	++
56	++
57	+
58	+
59	+
60	+
61	+
62	+
63	+

Таблиця 10 (продовження)

№ Прикладу	РІЗКδ SPA IC <sub>50</sub> (нМ)*
64	+
65	+
66	+
67 (II пік)	+
68 (I <sup>III</sup> пік)	+
69	+
70	+
71	+
72	+
73	+
74 (I <sup>III</sup> пік)	+
75	+
76	+
77	+
78	+
79	+
80	+
81	+++
82	+
83	+
84	+++
85	+++
86	+
87	+
88	+
89	+
90	+
91	+
92	+
93	+
94	+
95	+
96	+
97	+
98	+
99	+
100	+
101	+
102	+
103	+
104	+
105	+
106	+
107	+
108	+
109	+
110	+
111	+
112	+
113	+
114	+
115	+
116	+
117	+

Таблиця 10 (продовження)

№ Прикладу	РІЗКδ SPA IC <sub>50</sub> (нМ)*
118	+
119	+
120	+
121	+
122	+
123	+
124	+
125	+
126	+
127	+
128	+
129	+
130	+
131	+
132	+
133	+
134	+
135	+
136	+
137	+
138	+
139 (1 <sup>ий</sup> пік)	+
140	+
141	+
142	+
143	+
144	+
145	+
146	+
147	+
148	+
149	+
150	+
151	+
152	+
153	+
154	+
155	+
156	+
157	+
158	+
159	+
160	+
161	+
162	+
163	+
164	+
165	+
166	+
167	+
168	+
169	+
170	+
171	+

Таблиця 10 (продовження)

№ Прикладу	РІЗКδ SPA IC <sub>50</sub> (нМ)*
172	+
173	+
174	+
175	+
176	+
177	+
178	+
179	+
180	+
181	+
182	+
183	+
184	+
185	+
186	+
187	+
188	+
189	+
190	+
191	+
192	++
193	+++
194	+
195	+
196	+
197	+
198	+
199	+
200	+
201	+
202	+
203	+
204	+
205	+
206	+
207	+
208	+
209	++
210	+
211	+
212	+
213	+
214	+
215	+
216	+
217	+
218	+
219	+
220	+
221	+
222	+
223	+
224	+
225	+

Таблиця 10 (продовження)

№ Прикладу	РІЗКδ SPA IC <sub>50</sub> (нМ)*
226	+
227	+
228	+
229	+
230	+
231	+
232	+
233	+
234	+
235	+
236	+
237	+
238	+
239	+
240	+
241	+
242	+
243	+
244	+
245	+
246	+
247	+
248	+
249	+
250	+
251	+
252	+
253	+
254	+
255	+
256	+
257	+
258	+
259	+
260	+
261	+
262	+
263	+
264	+
265	+
266	+
267	+
268	+
269	+
270	+
271	+
272	+
273	+
274	+
275	+
276	+
277	+
278	+
279	+

Таблиця 10 (продовження)

№ Прикладу	РІЗКδ SPA IC <sub>50</sub> (нМ)*
280	+
281	+
282	+
283	+
284	+
285	+
286	+
287	+
288	+
289	+
290	+
291	+
292	+
293	+
294	+
295	+
296	+
297	+
298 (1 <sup>III</sup> пік)	+
299	+
300	+
301	+
302	+
303	+
304	+
305	+
306	+
307	+
308	+
309	+
313 (2 <sup>III</sup> пік)	+
314 (2 <sup>III</sup> пік)	+
315	+
316	+
317	+
318	+
319	+
320	+
321 (1 <sup>III</sup> пік)	+
322 (1 <sup>III</sup> пік)	+
326	+
327	+
328	+
329	+
330	+
331	+
332	+
333	+
334	+
335	+
336	+
337	+
338	+
339	+



Таблиця 10 (продовження)

№ Прикладу	РІЗКδ SPA IC <sub>50</sub> (нМ)*
340	+
341	+
342	+
343	+
344	+
310	+
311	+
323 (1 <sup>ий</sup> пік)	+
323 (2 <sup>ий</sup> пік)	+
323 (3 <sup>ий</sup> пік)	+++
323 (4 <sup>ий</sup> пік)	+
324 (1 <sup>ий</sup> пік)	+++
324 (2 <sup>ий</sup> пік)	+
325	+
345	+++
346	+
347	+
348	+++
349	+
350	+++++
351	+++
352	+
353	+++++
354	+
355	+++
356	+++
357	+
358	+++++
359	+
360	+
362	+

\* символи в стовпчику:

+ належить до  $\leq 10$  нМ++ належить до від  $>10$  нМ до 50 нМ+++ належить до від  $>50$  нМ до 200 нМ++++ належить до від  $>200$  нМ до 500 нМ+++++ належить до  $>500$  нМ

Таблиця 10а

№ Прикладу	РІЗКδ IC <sub>50</sub> (нМ)*
361	+++++
363	+++

\* символи в стовпчику:

+ належить до  $\leq 10$  нМ++ належить до від  $>10$  нМ до 50 нМ+++ належить до від  $>50$  нМ до 200 нМ++++ належить до від  $>200$  нМ до 500 нМ+++++ належить до  $>500$  нМ

Приклад В1: Аналіз проліферації В-клітин

- 5 Для одержання В-клітин мононуклеарні клітини периферичної крові людини (PBMC) виділили із периферійної крові нормального, невживаючого ліків, донора, шляхом стандартного

центрифугування з градієнтом щільності на приборі Ficoll-Hypaque (GE Healthcare, Піскатавей, штат Нью-Джерсі) і інкубували з мікрокульками анти-CD19 (Miltenyi Biotech, Оберн, штат Каліфорнія). Потім В-клітини очистили позитивним імуновідбором, з використанням прибору autoMacs (Miltenyi Biotech), у відповідності з інструкцією виробника.

- 5 Очищені В-клітини ( $2 \times 10^5$ /лунка/200 мкл) вирощували в 96-лункових ультра-низькозв'язуючих планшетах (Corning, Корнінг, штат Нью-Йорк) в RPMI1640, 10% FBS і анти-людському F(ab')<sub>2</sub> коз (Invitrogen, Карлсбад, штат Каліфорнія), в присутності різної кількості досліджуваних сполук, протягом трьох днів. Потім до культур В-клітин додавали [<sup>3</sup>H]-тимідин (1 мкКі/лунка) (PerkinElmer, Бостон, штат Массачусетс) в PBS ще на 12 годин, потім введені
- 10 радіоактивні сполуки відділяли фільтрацією з водою через фільтри GF/B (Packard Bioscience, Меріден, штат Коннектикут) і виміряли методом підрахунку рідкісної сцинтиляції за допомогою TopCount (Packard Bioscience).

Приклад В2: Аналіз проліферації клітин Пфейфера

- 15 Кліткову лінію Пфейфера (дифузна В-крупноклітинна лімфома) закупили у компанії ATCC (Манасас, штат Вірджинія) і зберігали в рекомендованому клітинному середовищі (RPMI і 10% FBS). Для вимірювання антипроліферативної активності сполук, що розглядаються, клітини Пфейфера висіяли в культуральне середовище ( $2 \times 10^3$  клітин/лунка/200 мкл) в 96-лункові ультра-низькозв'язуючі планшети (Corning, Корнінг, штат Нью-Йорк), в присутності або при
- 20 відсутності концентраційного діапазона досліджуваних сполук. Через 3-4 дні до кліткових культур додавали [<sup>3</sup>H]-тимідин (1 мкКі/лунка) (PerkinElmer, Бостон, штат Массачусетс) в PBS ще на 12 годин, потім введені радіоактивні сполуки відділяли фільтрацією з водою через фільтри GF/B (Packard Bioscience, Меріден, штат Коннектикут) і виміряли методом підрахунку рідкісної сцинтиляції за допомогою TopCount (Packard Bioscience). Дані IC<sub>50</sub> для деяких сполук представлені в Таблиці 11.

25

Таблиця 11

№ Прикладу	IC <sub>50</sub> Пфейфера (нМ)*
67 (1 <sup>III</sup> пік)	+
68 (1 <sup>III</sup> пік)	+
75	+
96	+
102	+
103	++
104	++
111	+
114	+
121	++
139 (1 <sup>III</sup> пік)	+
140	+
142	+
144	+
148	+
149	+
152	+
154	+
157	++
163	++
167	+
177	+
191	+
195	+
196	+
198	+
200	+
213	+
214	+
215	+
219	+

Таблиця 11 (продовження)

№ Прикладу	IC <sub>50</sub> Пфейфера (нМ)*
220	+
221	+
222	+
248	+
257	+
262	+
264	+
268	+
269	+
270	+
271	+
300	+
303	+
313(2 <sup>III</sup> пік)	+
314 (2 <sup>III</sup> пік)	+
315	+
354	+
357	+
346	+
347	+
349	+

\* символи в стовпчику:

+ належить до  $\leq 10$  нМ

++ належить до від  $>10$  нМ до 50 нМ

Приклад С: Аналіз фосфорилування Akt

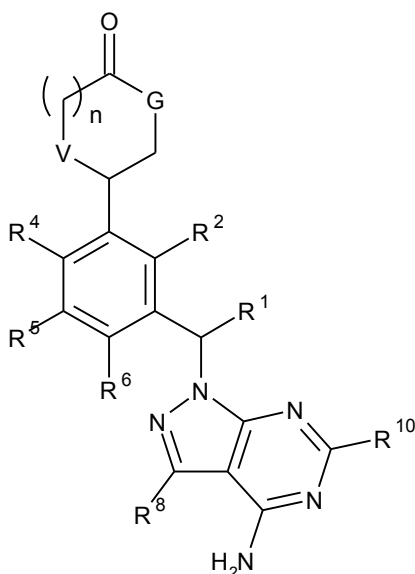
- Клітини Ramos (В-лімфоцити лімфоми Беркитта) закупили у компанії ATCC (Манасас, штат Вірджинія) і зберігали в RPMI1640 і 10% FBS. Клітини ( $3 \times 10^7$  клітин/пробірка/3 мл в RPMI) інкубували з різними кількостями досліджуваних сполук протягом 2 годин при 37 °C, а потім стимулювали анти-людським IgM F(ab')<sub>2</sub> коз (5 мкг/мл) (Invitrogen) протягом 17 хвилин на водній бані при 37 °C. Стимульовані клітини осадили центрифугуванням при 4 °C і приготували повні клітинні екстракти за допомогою 300 мкл лізисного буфера (Cell Signaling Technology, Данверс, штат Массачусетс). Одержані лізати обробили ультразвуком і зібрали надосадкові рідини. Ступінь фосфорилування Akt в надосадкових рідинах аналізували з використанням сендвічевих наборів для твердофазного імуоферментного аналізу PathScan фосфо-Akt1 (Ser473) (Cell Signaling Technology), у відповідності з інструкцією виробника.

- По представленому вище опису спеціалістам в даній галузі зрозумілі різні модифікації цього винаходу, окрім описаних в цьому документі. Мається на увазі, що такі модифікації також входять в рамки прикладеної Формули винаходу. Повний зміст кожного посилання, включаючи всі патенти, патентні заявки і публікації, що цитуються в цій заявці, включений в цю заявку шляхом посилання.

20

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб лікування захворювання у пацієнта, який потребує такого лікування, де вказане захворювання асоційоване з патологічною експресією або активністю кінази PI3K, який включає введення пацієнту:
- I) терапевтично ефективної кількості щонайменше одного фармацевтичного агента, вибраного з групи, яка складається з хіміотерапевтичних, протизапальних агентів, стероїдів, імунодепресантів, цитостатичних агентів, терапевтичних антитіл, інгібіторів кіназ Bcr-Abl, Flt-3, EGFR, HER2, c-MET, VEGFR, PDGFR, cKit, IGF-1R, RAF, FAK, Akt mTOR, PIM і AKT; і
- II) терапевтично ефективної кількості сполуки Формули VIIa:



VIIa

або її фармацевтично прийнятної солі, де

G являє собою NH, n дорівнює 1, і V являє собою O; або

G являє собою NH, n дорівнює 0, і V являє собою CH<sub>2</sub>; або

5 G являє собою O, n дорівнює 0, і V являє собою NH;

R<sup>1</sup> являє собою C<sub>1-3</sub>алкіл;

R<sup>2</sup> являє собою галоген, C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>галоалкіл, C<sub>1-6</sub>галоалкокси, феніл або 5-6-членний гетероарил; причому кожен вказаний феніл і 5-6-членний гетероарил необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з галогену, OH, CN, C<sub>1-4</sub>алкілу, C<sub>1-4</sub>алкокси і C<sub>1-4</sub>галоалкокси;

10 R<sup>4</sup> являє собою H, галоген, OH, CN, C<sub>1-4</sub>алкіл, C<sub>1-4</sub>галоалкіл, C<sub>1-4</sub>алкокси або C<sub>1-4</sub>галоалкокси;

R<sup>5</sup> являє собою галоген, OH, CN, C<sub>1-4</sub>алкіл, C<sub>1-4</sub>галоалкіл, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-4</sub>галоалкокси або циклопропіл;

R<sup>6</sup> являє собою H, галоген, OH, CN, C<sub>1-4</sub>алкіл, C<sub>1-4</sub>галоалкіл, C<sub>1-4</sub>алкокси або C<sub>1-4</sub>галоалкокси;

15 R<sup>8</sup> являє собою H, галоген, -OH, -CN, C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>2-6</sub>алкеніл, C<sub>2-6</sub>алкініл, C<sub>1-6</sub>галоалкіл, Cy<sup>2</sup>, -(C<sub>1-3</sub>алкілен)-Cy<sup>2</sup>, OR<sup>a2</sup>, SR<sup>a2</sup>, C(=O)R<sup>b2</sup>, C(=O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, C(=O)OR<sup>a2</sup>, OC(=O)R<sup>b2</sup>, OC(=O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(=O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(=O)OR<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(=O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)R<sup>b2</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(=O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(=O)R<sup>b2</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup> або S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>; де кожен вказаний C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>2-6</sub>алкеніл, C<sub>2-6</sub>алкініл необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами R<sup>11</sup>;

20 R<sup>10</sup> являє собою H або C<sub>1-4</sub>алкіл;

кожен R<sup>e</sup> незалежно вибраний з H, CN, OH, C<sub>1-4</sub>алкілу і C<sub>1-4</sub>алкокси;

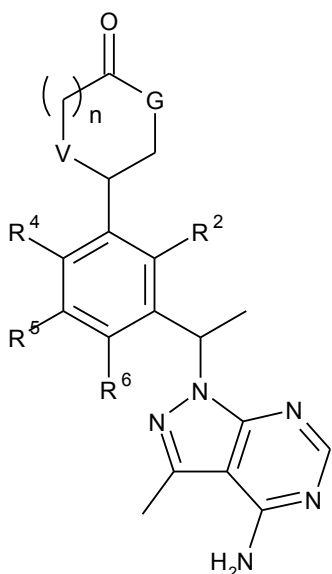
кожен Cy<sup>2</sup> незалежно вибраний з C<sub>3-7</sub>циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, фенілу, 5-6-членного гетероарила або 9-10-членного біциклічного гетероарила, кожен з яких необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами R<sup>11</sup>;

25 кожен R<sup>a2</sup>, R<sup>b2</sup>, R<sup>c2</sup> і R<sup>d2</sup> незалежно вибраний з H, C<sub>1-6</sub>алкілу, C<sub>1-6</sub>галоалкілу, C<sub>2-6</sub>алкенілу, C<sub>2-6</sub>алкінілу, C<sub>3-7</sub>циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, фенілу і 5-6-членного гетероарила; де кожен вказаний C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>2-6</sub>алкеніл, C<sub>2-6</sub>алкініл, C<sub>3-7</sub>циклоалкіл, 4-7-членний гетероциклоалкіл, феніл і 5-6-членний гетероарил необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними групами R<sup>11</sup>;

30 або R<sup>c2</sup> і R<sup>d2</sup> разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілну групу, яка необов'язково заміщена -OH або C<sub>1-3</sub>алкілом; і

кожен R<sup>11</sup> незалежно вибраний з OH, NO<sub>2</sub>, CN, галогену, C<sub>1-3</sub>алкілу, C<sub>2-3</sub>алкенілу, C<sub>2-3</sub>алкінілу, C<sub>1-3</sub>галоалкілу, ціано-C<sub>1-3</sub>алкілу, HO-C<sub>1-3</sub>алкілу, C<sub>1-3</sub>алкокси-C<sub>1-3</sub>алкілу, C<sub>3-7</sub>циклоалкілу, C<sub>1-3</sub>алкокси, C<sub>1-3</sub>галоалкокси, аміно, C<sub>1-3</sub>алкіламіно, ді(C<sub>1-3</sub>алкіл)аміно, тіо, C<sub>1-3</sub>алкілтіо, C<sub>1-3</sub>алкілсульфінілу, C<sub>1-3</sub>алкілсульфонілу, карбамілу, C<sub>1-3</sub>алкілкарбамілу, ди(C<sub>1-3</sub>алкіл)карбамілу, карбокси, C<sub>1-3</sub>алкілкарбонілу, C<sub>1-4</sub>алкоксикарбонілу, C<sub>1-3</sub>алкілкарбоніламіно, C<sub>1-3</sub>алкілсульфоніламіно, аміносальфонілу, C<sub>1-3</sub>алкіламіносальфонілу, ді(C<sub>1-3</sub>алкіл)аміносальфонілу, аміносальфоніламіно, C<sub>1-3</sub>алкіламіносальфоніламіно, ді(C<sub>1-3</sub>алкіл)аміносальфоніламіно, амінокарбоніламіно, C<sub>1-3</sub>алкіламінокарбоніламіно і ді(C<sub>1-3</sub>алкіл)амінокарбоніламіно.

2. Спосіб за п. 1, де сполука Формули VIIa являє собою сполуку Формули VIIb:



, VIIb

або її фармацевтично прийнятну сіль.

3. Спосіб за будь-яким з пп. 1 або 2, де:

G являє собою NH;

5 n дорівнює 0;

V являє собою CH<sub>2</sub>;

R<sup>2</sup> являє собою C<sub>1-3</sub>алкокси;

R<sup>4</sup> являє собою галоген, CN або C<sub>1-4</sub>алкіл;

R<sup>5</sup> являє собою галоген; і

10 R<sup>6</sup> являє собою H.

4. Спосіб за будь-яким з пп. 1 або 2, де:

G являє собою NH;

n дорівнює 1;

V являє собою O;

15 R<sup>2</sup> являє собою C<sub>1-3</sub>алкокси;

R<sup>4</sup> являє собою галоген, CN або C<sub>1-4</sub>алкіл;

R<sup>5</sup> являє собою галоген; і

R<sup>6</sup> являє собою H.

5. Спосіб за будь-яким з пп. 1 або 2, де:

20 G являє собою O;

n дорівнює 0;

V являє собою NH;

R<sup>2</sup> являє собою C<sub>1-3</sub>алкокси;

R<sup>4</sup> являє собою галоген;

25 R<sup>5</sup> являє собою галоген; і

R<sup>6</sup> являє собою H.

6. Спосіб за п. 1, де сполука Формули VIIa вибрана з:

4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-метилфеніл}піролідін-2-ону;

30 6-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфеніл}морфолін-3-ону;

4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл}піролідін-2-ону;

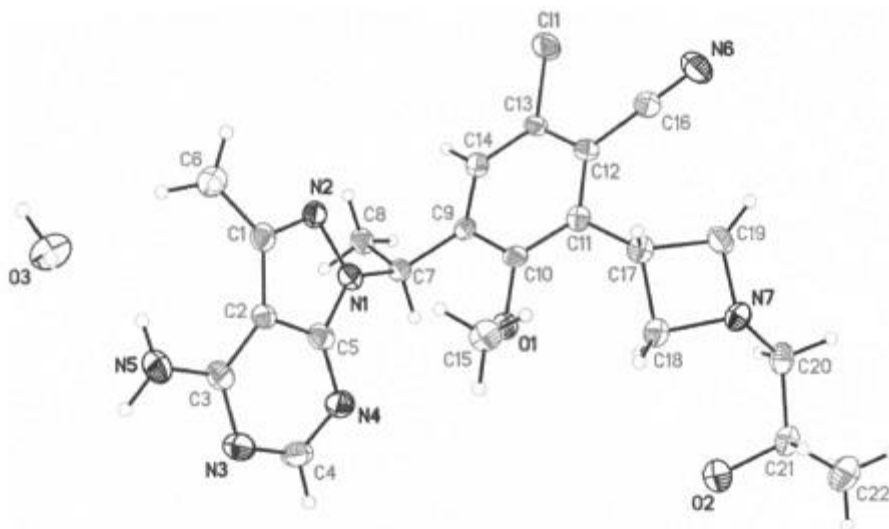
35 4-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-6-хлор-3-етоксі-2-(5-оксопіролідін-3-іл)бензонітрилу і

4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл}-1,3-оксазолідін-2-ону

або фармацевтично прийнятної солі будь-якої з вищезгаданих сполук.

40 7. Спосіб за п. 1, де сполука Формули VIIa являє собою 4-{3-[1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил]-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл}піролідін-2-он або його фармацевтично прийнятну сіль.

8. Спосіб за п. 1, де сполука Формули VIIa являє собою (S)-4-(3-((S)-1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл)піролідин-2-он або його фармацевтично прийнятну сіль.
9. Спосіб за п. 1, де сполука Формули VIIa являє собою (R)-4-(3-((S)-1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл)піролідин-2-он або його фармацевтично прийнятну сіль.
10. Спосіб за п. 1, де сполука Формули VIIa являє собою (S)-4-(3-((R)-1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл)піролідин-2-он або його фармацевтично прийнятну сіль.
11. Спосіб за п. 1, де сполука Формули VIIa являє собою (R)-4-(3-((R)-1-(4-аміно-3-метил-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-1-іл)етил)-5-хлор-2-етокси-6-фторфеніл)піролідин-2-он або його фармацевтично прийнятну сіль.
12. Спосіб за будь-яким з пп. 1-11, де сполука Формули VIIa сформульована як частина фармацевтичної композиції, яка додатково включає щонайменше один фармацевтично прийнятний носій.
13. Спосіб за будь-яким з пп. 1-11, де захворювання являє собою остеоартрит, рестеноз, атеросклероз, кісткові порушення, артрит, діабетичну ретинопатію, псоріаз, доброякісну гіпертрофію простати, запалення, ангіогенез, панкреатит, захворювання нирок, запальну хворобу кишечника, міастенію гравіс, розсіяний склероз або синдром Шегрена.
14. Спосіб за будь-яким з пп. 1-11, де захворювання являє собою імунне захворювання.
15. Спосіб за п. 14, де імунне захворювання являє собою ревматоїдний артрит, алергію, астму, гломерулонефрит, вовчак або запалення, пов'язане з будь-яким з перерахованих вище захворювань.
16. Спосіб за будь-яким з пп. 1-11, де захворювання являє собою рак.
17. Спосіб за п. 16, де рак являє собою рак молочної залози, простати, ободової кишки, ендометрія, головного мозку, сечового міхура, шкіри, матки, яєчників, легень, підшлункової залози, нирок, шлунка або гематологічний рак.
18. Спосіб за п. 17, де гематологічний рак являє собою гострий мієлобластний лейкоз (ГМЛ) або хронічний мієлоїдний лейкоз (ХМЛ), або лімфому В-клітин.
19. Спосіб за будь-яким з пп. 1-11, де захворювання являє собою захворювання легень.
20. Спосіб за п. 19, де захворювання легень являє собою гостре ушкодження легень (ГУЛ) або респіраторний дистрес-синдром дорослих (РДСД).



Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,  
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601