

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **022120**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2015.11.30

(21) Номер заявки
201270572

(22) Дата подачи заявки
2010.10.19

(51) Int. Cl. **C07D 487/04** (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

**(54) АНАЛОГИ ГЕТЕРОЦИКЛИЛ ПИРАЗОЛОПИРИМИДИНА В КАЧЕСТВЕ
ИНГИБИТОРОВ JAK**

(31) 09173535.7; 61/375,358

(32) 2009.10.20; 2010.08.20

(33) EP; US

(43) 2012.12.28

(86) PCT/EP2010/065700

(87) WO 2011/048082 2011.04.28

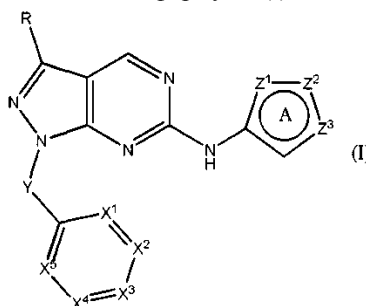
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЦЕЛЛЬЗОМ ЛИМИТИД (GB)

(72) Изобретатель:
**Рэмзден Найджель, Хэррисон Ричард
Джон, Оксенфорд Сэлли, Бэль Кэсрин,
Пайтн Нелли, Дагостин Клаудио,
Буссар Сириль, Рэтклифф Эндру (GB)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н., Павловский А.Н. (RU)

(56) WO-A2-2008094602
WO-A1-2006074985
US-A1-2009203688

(57) Настоящее изобретение касается соединений формулы (I)



где X^1 - X^5 , Y, Z^1 - Z^3 и R имеют значения, как указано в описании и формуле изобретения. Указанные соединения пригодны в качестве ингибиторов JAK для лечения или профилактики иммунологических, воспалительных, аутоиммунных, аллергических расстройств и иммунологически обусловленных заболеваний. Изобретение также касается фармацевтических композиций, включающих указанные соединения, приготовления таких соединений, а также применения в качестве лекарственных средств.

B1**022120****022120****B1**

Настоящее изобретение относится к новому классу ингибиторов киназы, включая фармацевтически приемлемые соли, их пролекарства и метаболиты, используемые для модуляции активности протеинкиназы для модулирующей клеточной активности, такой как сигнальная трансдукция, пролиферация и цитокиновая секреция. Более точно изобретение предоставляет соединения, которые ингибируют, регулируют и/или модулируют киназную активность, в частности активность JAK3, и пути сигнальной трансдукции, относящиеся, как было указано выше, к клеточной активности. Более того, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения, например, для лечения или предотвращения иммунологических, воспалительных, аутоиммунных или аллергических расстройств или болезней или отторжения трансплантата или криза отторжения трансплантата и процессов приготовления указанных соединений.

Киназы катализируют фосфорилирование белков, липидов, сахаров, нуклеозидов и других клеточных метаболитов, а также играют решающую роль в вопросах физиологии эукариотической клетки. В частности, протеинкиназы и липиды киназы участвуют в подаче сигналов, что контролирует активацию роста, дифференциацию и выживание клеток в ответ на внеклеточные медиаторы или стимулы, такие как факторы роста, цитокины или хемокины. В общем, выделяют две группы протеинкиназ, те, что преимущественно фосфорилируют тирозиновый осадок, и те, что преимущественно фосфорилируют серин и/или треониновый осадок. Тирозинкиназы включают мембранно-стягивающие рецепторы фактора роста, такие как рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) и цитозольные нерецепторы киназы, такие как Янус-киназа (JAK).

Несоразмерно высокая активность протеинкиназы участвует во многих заболеваниях, включая рак, нарушения обмена веществ, аутоиммунные или воспалительные заболевания. Эффект может быть вызван либо напрямую, либо опосредованно путем нарушения контрольных механизмов благодаря мутации, избыточной экспрессии или несоответствующей активации энзимов. Во всех данных примерах ожидается, что селективное ингибирование киназы будет иметь положительный эффект.

Одной группой киназ, ставших центром недавних поисков лекарственных средств, является семейство Янус-киназы (JAK) нерецепторных тирозинкиназ. В млекопитающих данное семейство состоит из четырех членов, JAK1, JAK2, JAK3 и тирозинкиназы 2 (TYK2). Каждый белок имеет домен киназы, а также каталитически неактивный домен псевдокиназы. Белки JAK привязываются к рецепторам цитокина с помощью аминотерминальных доменов FERM (диск-4.1, эзрин, радиксин, моэзин). После связи цитокинов с их рецепторами происходит активация JAK, которые фосфорилируют рецепторы, создавая таким образом участки соединения для сигнальных молекул, в особенности для членов семейства сигнальной трансдукции и активаторов транскрипции (Stat) (Yamaoka et al., 2004. The Janus kinases (Jaks). *Genome Biology* 5(12): 253).

У млекопитающих повсеместно выражены JAK1, JAK2 и TYK2. Однако экспрессия JAK3 преимущественно выражена в гематопоетических клетках и высоко регулируется в процессе развития и активации клетки (Musso et al., 1995, 181(4):1425-31).

В ходе изучения клеточных линий, не имеющих JAK, и генно направленных мышей в сигнализации цитокинов были установлены важные избыточные функции JAK. У мышей с выключенным JAK1 проявлялся перинатальный летальный фенотип, возможно связанный с неврологическим эффектом, лишаящим их возможности всасывания (Rodig et al., 1999. *Cell* 93(3):373-83). В результате удаления гена JAK2 происходит смерть эмбриона на 12,5 день по причине дефекта в эритропоэзе (Neubauer et al., 1998. *Cell*. 93(3):397-409). Что интересно, дефицит JAK3 был впервые выявлен у людей с аутосомным рецессивным тяжелым комбинированным иммунодефицитом (ТКИН) (Macchi et al., 1995. *Nature* 377(6544):65-68). У мышей с выключенным JAK3 также проявился аутосомный рецессивный тяжелый комбинированный иммунодефицит, однако у них не проявились неиммунные дефекты, что предполагает, что в организме ингибитор JAK3 в качестве иммунносупрессора будет иметь ограничительный эффект и таким образом являться многообещающим лекарством для иммунносупрессии (Parageorgiou and Wikman 2004, *Trends in Pharmacological Sciences* 25(11):558-62).

Активирующие мутации для JAK3 наблюдались у пациентов с острым мегакариобластным лейкозом (ОМЛ) (Walters et al., 2006. *Cancer. Cell*. 10(1):65-75). Данные мутировавшие формы JAK3 могут трансформировать клетки Ba/F3 в независимые от фактора роста и вызывать в мышинной модели черты мегакариобластного лейкоза.

Далее описаны заболевания или расстройства, связанные с ингибированием JAK3, например, в WO 01/42246 и 2008/060301.

В литературе описывались некоторые ингибиторы JAK3, которые могли бы использоваться в медицине (O'Shea et al., 2004. *Nat. Rev. Drug Discov.* 3(7):555-64). Было установлено, что активный ингибитор JAK3 проявляет эффективность в животной модели органов трансплантации (Changelian et al., 2003, *Science* 302(5646):875-888) и клинических испытаний (указано в: Pesu et al., 2008. *Immunol. Rev.* 223, 132-142). Ингибитор CP-690,550 не является селективным для киназы JAK3 и ингибирует киназу JAK2 с большой точностью (Jiang et al., 2008, *J. Med. Chem.* 51(24):8012-8018). Ожидается, что селективный ингибитор JAK3, который ингибирует JAK3 с большей мощностью, чем JAK2, может иметь более выгодные терапевтические свойства, так как ингибирование JAK2 может приводить к анемии (Ghoreschi et al.,

2009. Nature Immunol. 4, 356-360).

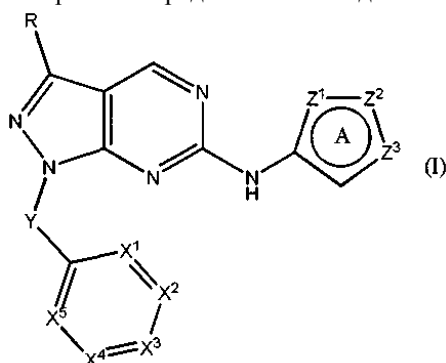
Производные пиримидина, проявляющие киназу JAK3 и JAK2, ингибируют активность, описанную в WO-A 2008/009458. Соединения пиримидина, использующиеся при лечении состояний, при которых происходит модуляция пути JAK или ингибирование киназы JAK, в частности JAK3, описаны в WO-A 2008/118822 и WO-A 2008/118823.

Фторзамещенные соединения пиримидина в качестве ингибиторов JAK3 описаны в международной заявке на патент с № заявки PCT/EP 2010/054685.

Несмотря на то, что ингибиторы JAK известны науке, необходимо предоставить дополнительные ингибиторы JAK, имеющие, по меньшей мере частично, более эффективные фармацевтически значимые свойства, такие как активность, избирательность, особенно по отношению к киназе JAK2, и свойства всасывания, распределения, метаболизма и выведения.

Таким образом, задачей настоящего изобретения является разработка нового класса соединений, таких как ингибиторы JAK, которые предпочтительно проявляют избирательность по отношению к JAK2 и могут быть эффективными при лечении или профилактике расстройств, связанных с JAK.

Соответственно, настоящее изобретение предоставляет соединения формулы (I)



или их фармацевтически приемлемую соль, пролекарство или метаболит, где

R - H или F;

кольцо A - 5-членный ароматический гетероцикл, где Z¹, Z² и Z³ независимо выбраны из группы, состоящей из C(R¹), N, N(R¹), O и S, при условии, что по меньшей мере одна из Z¹, Z², Z³ это N;

каждая R¹ - независимый H, галоген; CN; C(O)OR²; OR²; C(O)R²; C(O)N(R^{2a}R^{2a}); S(O)₂N(R^{2a}R^{2a}); S(O)N(R^{2a}R^{2a}); S(O)₂R²; S(O)R²; N(R²)S(O)₂N(R^{2a}R^{2b}); N(R²)S(O)N(R^{2a}R^{2b}); SR²; N(R^{2a}R^{2a}); NO₂; OC(O)R²; N(R²)C(O)R^{2a}; N(R²)S(O)₂R^{2a}; N(R²)S(O)R^{2a}; N(R²)C(O)N(R^{2a}R^{2b}); N(R²)C(O)OR^{2a}; OC(O)N(R^{2a}R^{2a}); T¹; C₁-C₆-алкил; C₂-C₆-алкенил или C₂-C₆-алкинил, где C₁-C₆-алкил; C₂-C₆-алкенил и C₂-C₆-алкинил дополнительно замещены одним или более R³, которые являются одинаковыми или различными;

R², R^{2a}, R^{2b} независимо выбраны из группы, состоящей из H; T¹; C₁-C₆алкил; C₂-C₆алкенил и C₂-C₆алкинил, где C₁-C₆алкил; C₂-C₆алкенил и C₂-C₆алкинил, при необходимости, замещены одним или более R³, которые являются такими, либо другими;

R³ - галоген; CN; C(O)OR⁴; OR⁴; C(O)R⁴; C(O)N(R^{4a}R^{4a}); S(O)₂N(R^{4a}R^{4a}); S(O)N(R^{4a}R^{4a}); S(O)₂R⁴; S(O)R⁴; N(R⁴)S(O)₂N(R^{4a}R^{4b}); N(R⁴)S(O)N(R^{4a}R^{4b}); SR⁴; N(R^{4a}R^{4a}); NO₂; OC(O)R⁴; N(R⁴)C(O)R^{4a}; N(R⁴)S(O)₂R^{4a}; N(R⁴)S(O)R^{4a}; N(R⁴)C(O)N(R^{4a}R^{4b}); N(R⁴)C(O)OR^{4a}; OC(O)N(R^{4a}R^{4a}) или T¹;

R⁴, R^{4a}, R^{4b} независимо выбраны из группы, состоящей из H; T¹; C₁-C₆алкил; C₂-C₆алкенил и C₂-C₆алкинил, где C₁-C₆алкил; C₂-C₆алкенил и C₂-C₆алкинил, при необходимости, замещены одним или более галогеном, которые являются одинаковыми или различными;

T¹ - C₃-C₇циклоалкил либо насыщенный 4-7-членный гетероцикл, где T¹, при необходимости, замещен одним или более R¹⁰, которые являются одинаковыми или различными;

Y - (C(R⁵R^{5a}))_n;

n - 0, 1, 2, 3 или 4;

R⁵, R^{5a} независимо выбраны из группы, состоящей из H и незамещенного C₁-C₆алкила; либо вместе образуют оксо(=O);

при необходимости, R⁵, R^{5a} присоединяются для образования незамещенного C₃-C₇циклоалкила;

X¹ - C(R⁶) или N; X² - C(R^{6a}) или N; X³ - C(R^{6b}) или N; X⁴ - C(R^{6c}) или N; X⁵ - C(R^{6d}) или N, при условии, что не более двух X¹, X², X³, X⁴, X⁵ являются N;

R⁶, R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}, R^{6d} независимо выбраны из группы, состоящей из H; галогена; CN; C(O)OR⁷; OR⁷; C(O)R⁷; C(O)N(R^{7a}R^{7a}); S(O)₂N(R^{7a}R^{7a}); S(O)N(R^{7a}R^{7a}); S(O)₂R⁷; S(O)R⁷; N(R⁷)S(O)₂N(R^{7a}R^{7b}); N(R⁷)S(O)N(R^{7a}R^{7b}); SR⁷; N(R^{7a}R^{7a}); NO₂; OC(O)R⁷; N(R⁷)C(O)R^{7a}; N(R⁷)S(O)₂R^{7a}; N(R⁷)S(O)R^{7a}; N(R⁷)S(O)R^{7a}; N(R⁷)C(O)N(R^{7a}R^{7b}); N(R⁷)C(O)OR^{7a}; OC(O)N(R^{7a}R^{7a}); T²; C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила и C₂-C₆алкинила, где C₁-C₆алкил; C₂-C₆алкенил и C₂-C₆алкинил, при необходимости, замещены одним или более R¹¹, которые являются одинаковыми или различными;

при необходимости, одна из пар R⁶/R^{6a}, R^{6a}/R^{6b} присоединяется для образования кольца T³;

R^7 , R^{2a} , R^{7b} независимо выбраны из группы, состоящей из H; T^2 ; C_1 -С₆алкила; C_2 -С₆алкенила и C_2 -С₆алкинила, где C_1 -С₆алкил; C_2 -С₆алкенил и C_2 -С₆алкинил, при необходимости, замещены одним или более R^8 , которые являются одинаковыми или различными;

R^8 - галоген; CN; $C(O)OR^9$; OR^9 ; $C(O)R^9$; $C(O)N(R^9R^{9a})$; $S(O)_2N(R^9R^{9a})$; $S(O)N(R^9R^{9a})$; $S(O)_2R^9$; $S(O)R^9$; $N(R^9)S(O)_2N(R^9R^{9b})$; $N(R^9)S(O)N(R^9R^{9b})$; SR^9 ; $N(R^9R^{9a})$; NO_2 ; $OC(O)R^9$; $N(R^9)C(O)R^{9a}$; $N(R^9)S(O)_2R^{9a}$; $N(R^9)S(O)R^{9a}$; $N(R^9)C(O)N(R^9R^{9b})$; $N(R^9)C(O)OR^{9a}$; $OC(O)N(R^9R^{9a})$ или T^2 ;

R^9 , R^{2a} , R^{9b} независимо выбраны из группы, состоящей из H; T^2 ; C_1 -С₆алкила; C_2 -С₆алкенила и C_2 -С₆алкинила, где C_1 -С₆алкил; C_2 -С₆алкенил и C_2 -С₆алкинил, при необходимости, замещены одним или более R^{12} , которые являются одинаковыми или различными;

R^{10} галоген; CN; $C(O)OR^{13}$; OR^{13} ; $oxo (=O)$, где кольцо является, по меньшей мере частично, насыщенным; $C(O)R^{13}$; $C(O)N(R^{13}R^{13a})$; $S(O)_2N(R^{13}R^{13a})$; $S(O)N(R^{13}R^{13a})$; $S(O)_2R^{13}$; $S(O)R^{13}$; $N(R^{13})S(O)_2N(R^{13a}R^{13b})$; $N(R^{13})S(O)N(R^{13a}R^{13b})$; SR^{13} ; $N(R^{13}R^{13a})$; NO_2 ; $OC(O)R^{13}$; $N(R^{13})C(O)R^{13a}$; $N(R^{13})S(O)_2R^{13a}$; $N(R^{13})S(O)R^{13a}$; $N(R^{13})C(O)N(R^{13a}R^{13b})$; $N(R^{13})C(O)OR^{13a}$; $OC(O)N(R^{13}R^{13a})$; C_1 -С₆алкил; C_2 -С₆алкенил или C_2 -С₆алкинил, где C_1 -С₆алкил; C_2 -С₆алкенил и C_2 -С₆алкинил, при необходимости, замещены одним или более R^{14} , которые являются одинаковыми или различными;

R^{13} , R^{13a} , R^{13b} независимо выбраны из группы, состоящей из H; C_1 -С₆алкила; C_2 -С₆алкенила и C_2 -С₆алкинила, где C_1 -С₆алкил; C_2 -С₆алкенил и C_2 -С₆алкинил, при необходимости, замещены одним или более R^{14} , которые являются одинаковыми или различными;

R^{11} , R^{12} независимо выбраны из группы, состоящей из галогена; CN; $C(O)OR^{15}$; OR^{15} ; $C(O)R^{15}$; $C(O)N(R^{15}R^{15a})$; $S(O)_2N(R^{15}R^{15a})$; $S(O)N(R^{15}R^{15a})$; $S(O)_2R^{15}$; $S(O)R^{15}$; $N(R^{15})S(O)_2N(R^{15a}R^{15b})$; $N(R^{15})S(O)N(R^{15a}R^{15b})$; SR^{15} ; $N(R^{15}R^{15a})$; NO_2 ; $OC(O)R^{15}$; $N(R^{15})C(O)R^{15a}$; $N(R^{15})S(O)_2R^{15a}$; $N(R^{15})S(O)R^{15a}$; $N(R^{15})C(O)N(R^{15a}R^{15b})$; $N(R^{15})C(O)OR^{15a}$; $OC(O)N(R^{15}R^{15a})$ или T^2 ;

R^{15} , R^{15a} , R^{15b} независимо выбраны из группы, состоящей из H; T^2 ; C_1 -С₆алкила; C_2 -С₆алкенила и C_2 -С₆алкинила, где C_1 -С₆алкил; C_2 -С₆алкенил и C_2 -С₆алкинил, при необходимости, замещены одним или более галогенами, которые являются одинаковыми или различными;

R^{14} - галоген; CN; $C(O)OR^{16}$; OR^{16} ; $C(O)R^{16}$; $C(O)N(R^{16}R^{16a})$; $S(O)_2N(R^{16}R^{16a})$; $S(O)N(R^{16}R^{16a})$; $S(O)_2R^{16}$; $S(O)R^{16}$; $N(R^{16})S(O)_2N(R^{16a}R^{16b})$; $N(R^{16})S(O)N(R^{16a}R^{16b})$; SR^{16} ; $N(R^{16}R^{16a})$; NO_2 ; $OC(O)R^{16}$; $N(R^{16})C(O)R^{16a}$; $N(R^{16})S(O)_2R^{16a}$; $N(R^{16})S(O)R^{16a}$; $N(R^{16})C(O)N(R^{16a}R^{16b})$; $N(R^{16})C(O)OR^{16a}$ или $OC(O)N(R^{16}R^{16a})$;

R^{16} , R^{16a} , R^{16b} независимо выбраны из группы, состоящей из H; C_1 -С₆алкила; C_2 -С₆алкенила и C_2 -С₆алкинила, где C_1 -С₆алкил; C_2 -С₆алкенил и C_2 -С₆алкинил, при необходимости, замещены одним или более галогенами, которые являются одинаковыми или различными;

T^2 - фенил; нафтил; инденил; инданил; C_3 -С₇циклоалкил; 4-7-членный гетероцикл, где T^2 , при необходимости, замещен одним или более R^{17} , которые являются одинаковыми или различными;

T^3 - фенил; C_3 -С₇циклоалкил либо 4-7-членный гетероцикл, где T^3 , при необходимости, замещен одним или более R^{18} , которые являются одинаковыми или различными;

R^{17} , R^{18} независимо выбраны из группы, состоящей из галогена; CN; $C(O)OR^{19}$; OR^{19} ; $oxo (=O)$, где кольцо является, по меньшей мере частично, насыщенным; $C(O)R^{19}$; $C(O)N(R^{19}R^{19a})$; $S(O)_2N(R^{19}R^{19a})$; $S(O)N(R^{19}R^{19a})$; $S(O)_2R^{19}$; $S(O)R^{19}$; $N(R^{19})S(O)_2N(R^{19a}R^{19b})$; $N(R^{19})S(O)N(R^{19a}R^{19b})$; SR^{19} ; $N(R^{19}R^{19a})$; NO_2 ; $OC(O)R^{19}$; $N(R^{19})C(O)R^{19a}$; $N(R^{19})S(O)_2R^{19a}$; $N(R^{19})S(O)R^{19a}$; $N(R^{19})C(O)N(R^{19a}R^{19b})$; $N(R^{19})C(O)OR^{19a}$; $OC(O)N(R^{19}R^{19a})$; C_1 -С₆алкил; C_2 -С₆алкенил и C_2 -С₆алкинил, где C_1 -С₆алкил; C_2 -С₆алкенил и C_2 -С₆алкинил, при необходимости, замещены одним или более R^{20} , которые являются одинаковыми или различными;

R^{19} , R^{19a} , R^{19b} независимо выбраны из группы, состоящей из H; C_1 -С₆алкила; C_2 -С₆алкенила и C_2 -С₆алкинила, где C_1 -С₆алкил; C_2 -С₆алкенил и C_2 -С₆алкинил, при необходимости, замещены одним или более R^{20} , которые являются одинаковыми или различными;

R^{20} - галоген; CN; $C(O)OR^{21}$; OR^{21} ; $C(O)R^{21}$; $C(O)N(R^{21}R^{21a})$; $S(O)_2N(R^{21}R^{21a})$; $S(O)N(R^{21}R^{21a})$; $S(O)_2R^{21}$; $S(O)R^{21}$; $N(R^{21})S(O)_2N(R^{21a}R^{21b})$; $N(R^{21})S(O)N(R^{21a}R^{21b})$; SR^{21} ; $N(R^{21}R^{21a})$; NO_2 ; $OC(O)R^{21}$; $N(R^{21})C(O)R^{21a}$; $N(R^{21})S(O)_2R^{21a}$; $N(R^{21})S(O)R^{21a}$; $N(R^{21})C(O)N(R^{21a}R^{21b})$; $N(R^{21})C(O)OR^{21a}$ или $OC(O)N(R^{21}R^{21a})$;

R^{21} , R^{21a} , R^{21b} независимо выбраны из группы, состоящей из H; C_1 -С₆алкила; C_2 -С₆алкенила и C_2 -С₆алкинила, где C_1 -С₆алкил; C_2 -С₆алкенил и C_2 -С₆алкинил, при необходимости, замещены одним или более галогенами, которые являются одинаковыми или различными.

В случае, если переменная или заместитель выбраны из группы различных вариантов и такая переменная или заместитель встречается больше одного раза, соответствующие варианты могут быть одинаковыми или различными.

В рамках значения настоящего изобретения используются следующие термины.

"Алкил" - неразветвленная либо разветвленная углеводородная цепь. Каждый водород в алкилуглероде может быть замещен указанным ниже заместителем.

"Алкил" - неразветвленная либо разветвленная углеводородная цепь, содержащая по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод. Каждый водород в алкилуглероде может быть замещен указанным ниже заместителем.

"Алкил" - неразветвлённая либо разветвлённая углеводородная цепь, содержащая по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод. Каждый водород в алкилуглероде может быть замещен указанным ниже заместителем.

"C₁-C₄алкил" - цепь алила, содержащая от 1 до 4 атомов углерода, например, если они присутствуют в конце молекулы метил, этил, n-пропил, изопропил, n-бутил, изобутил, секбутил, трет-бутил или, например, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH(C₂H₅)-, -C(CH₃)₂-, когда две части молекулы связаны алкиловой группой. Каждый водород в C₁-C₄алкилуглероде может быть замещен указанным ниже заместителем.

"C₁-C₆алкил" - цепь алкила, содержащая от 1 до 6 атомов углерода, например, если они присутствуют на конце молекулы C₁-C₄алкил, метил, этил, n-пропил, изопропил, n-бутил, изобутил, секбутил, трет-бутил, n-пентил, n-гексил или например, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH(C₂H₅)-, -C(CH₃)₂-, когда две части молекулы связаны алкиловой группой. Каждый водород в C₁-C₆алкилуглероде может быть замещен указанным ниже заместителем.

"C₂-C₆алкенил" - цепь алкенила, содержащая от 2 до 6 атомов углерода, например, если они присутствуют на конце молекулы -CH=CH₂-, -CH=CH-CH₃-, -CH₂-CH=CH₂-, -CH=CH-CH₂-CH₃-, -CH=CH-CH=CH₂-, когда две части молекулы связаны алкениловой группой. Каждый водород в C₂-C₆алкенилуглероде может быть замещен указанным ниже заместителем.

"C₂-C₆алкинил" - цепь алкинила, содержащая от 2 до 6 атомов углерода, например, если они присутствуют на конце молекулы -C≡CH-, -CH₂-C≡CH-, CH₂-CH₂-C≡CH-, CH₂-C≡C-CH₃ или, например, -C≡C-, когда две части молекулы связаны алкиниловой группой. Каждый водород в C₂-C₆алкинилуглероде может быть замещен указанным ниже заместителем.

"C₃-C₇циклоалкил" или "C₃-C₇циклоалкиловое кольцо" - циклическая цепь алкила, состоящая из 3-7 атомов углерода, например циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил. Предпочтительно циклоалкил относится к циклопропилу, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу либо циклогептилу. Каждый водород в циклоалкилуглероде может быть замещен указанным ниже заместителем. Термин "C₃-C₅циклоалкил" или "C₃-C₅циклоалкиловое кольцо" определяется соответственно.

"Галоген" обозначает фтор, хлор, бром или йод. Обычно предпочтителен галоген в виде фтора либо хлора.

"4-7-Членный гетероцикл" или "4-7-членный гетероцикл" - кольцо с 4, 5, 6, или 7 кольцевыми атомами, которые могут содержать максимальное число двойных связей (ароматическое и неароматическое кольцо полностью, частично ненасыщенное либо ненасыщенное), где по меньшей мере от одного до четырёх кольцевых атомов замещены гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из серы (включая S(O)-, -S(O)₂-), кислорода и азота (включая =N(O)-), в которой кольцо связано с остальной молекулой с помощью атома углерода или азота. К 4-7-членным гетероциклам относятся, например, азетидин, окситан, тиепан, фуран, тиюфен, пиррол, пирролин, имидазол, имидазолин, пиразол, пиразолин, оксазол, оксазолин, изоксазол, изоксазолин, тиазол, тиазолин, изотиазол, изотиазолин, тиадиазол, тиадиазолин, тетрагидрофуран, тетрагидротиюфен, пирролидин, имидазолидин, пиразолидин, оксазолидин, изоксазолидин, тиазолидин, изотиазолидин, тиадиазолидин, сульфолан, пиран, дигидропиран, тетрагидропиран, имидазолидин, пиридин, пиридазин, пиразин, пиримидин, пиперазин, морфолин, тетразол, триазол, триазолидин, тетразолидин, диазепан, азапин или гомопиперазин. Термин "5-6-членный гетероцикл" или "5-6-членный гетероцикл" определяется соответственно.

"Насыщенный 4-7-членный гетероцикл" или "насыщенный 4-7-членный гетероцикл" обозначает полностью насыщенный 4-7-членный гетероцикл или 4-7-членный гетероцикл.

"5-Членный ароматический гетероцикл" или "5-членный ароматический гетероцикл" обозначает гетероцикл, полученный из цикlopentadiенила, в котором как минимум один атом углерода замещен гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из серы (включая -S(O)-, -S(O)₂-), кислорода и азота (включая =N(O)-). К гетероциклам относятся, например, фуран, тиюфен, пиррол, имидазол, пиразол, оксазол, изоксазол, тиазол, изотиазол, тиадиазол, триазол, тетразол.

"7-11-Членный гетероцикл" или "7-11-членный гетероцикл" обозначает гетероциклическую систему, состоящую из двух колец с 7-11 кольцевыми атомами, где по меньшей мере один кольцевой атом находится в обоих кольцах и может содержать максимальное число двойных связей (ароматическое и неароматическое кольцо полностью, частично ненасыщенное либо ненасыщенное), где по меньшей мере от одного до шести кольцевых атомов замещены гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из серы (включая S(O)-, -S(O)₂-), кислорода и азота (включая =N(O)-), в которой кольцо связано с остальной молекулой с помощью атома углерода или азота. К 7-11-членным гетероциклам относятся, например, индол, индолин, бензофуран, бензотиюфен, бензоксазол, бензизоксазол, бензотиазол, бензизотиазол, бензимидазол, бензимидазолин, хинолин, хиназолин, дигидрохиназолин, хинолин, дигидрохинолин, тетрагидрохинолин, декагидрохинолин, изохинолин, декагидроизохинолин, тетрагидроизохинолин, дигидроизохинолин, бензазепин, пурин или птеридин. Термин "9-11-членный гетероцикл" также включает спиро-структуры, состоящие из двух колец, таких как 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан, или соединённых гетероциклов, таких как 8-аза-бицикло[3.2.1]октан.

Предпочтительные соединения формулы (I) это соединения, где содержащийся в них один или более остаток имеет указанное ниже значение, а все сочетания предпочтительных заместителей являются предметом настоящего изобретения. Что касается всех предпочтительных соединений формулы (I), настоящее изобретение также включает все таутомерные и стереоизомерные формы и их смеси в любых пропорциях, а также их фармацевтически приемлемые соли.

В предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения указанные выше заместители имеют независимо следующее значение. Таким образом, один или более из этих заместителей могут иметь указанные ниже предпочтительные или более предпочтительные значения.

Предпочтительно R это H.

Предпочтительно кольцо A это кольцо пиразола, пиррола либо имидазола. Также предпочтительно кольцо A это кольцо пиразола, оксазола либо изоксазола. Более предпочтительно кольцо A это 4-пиразол.

Предпочтительно 0, 1 или 2 R¹, которые являются одинаковыми или различными, за исключением H.

Предпочтительно R¹ это OR₂ или C₁-C₄алкил, который, при необходимости, замещен 1 или 2 R³, которые являются одинаковыми или различными.

Более предпочтительно R¹ это C₁-C₄алкил.

Предпочтительно R³ это галоген; CN; OR⁴; C(O)N(R⁴R^{4a}) или C(O)T¹, где T¹ это незамещенный 4-7-членный гетероцикл (более предпочтительно морфолин), содержащий по меньшей мере один атом азота, связанный с C(O). Предпочтительно R³ это галоген; OR⁴; C(O)N(R⁴R^{4a}); N(R⁴R^{4a}) или T¹.

Предпочтительно T¹ это незамещенный или замещенный одним или более незамещенным C₁-C₆алкилом, которые являются одинаковыми или различными.

Предпочтительно n это 0, 1 или 2, более предпочтительно 0 или 1.

Предпочтительно R⁵, R^{5a} это H.

Предпочтительно ни один или один из X¹, X², X³, X⁴, X⁵ это N.

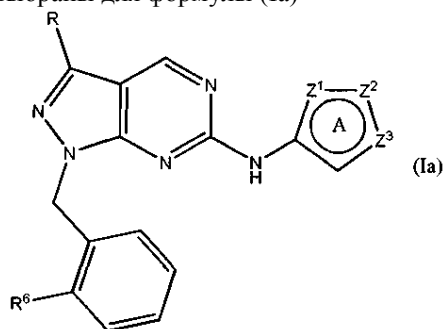
В одном из предпочтительных вариантов осуществления изобретения R⁶, R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}, R^{6d} это H.

В другом возможном предпочтительном варианте осуществления изобретения по меньшей мере один из R⁶, R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}, R^{6d} отличается от H. Более предпочтительно 1, 2 или 3 из R⁶, R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}, R^{6d} отличаются от H. Еще более предпочтительно R⁶, R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}, R^{6d} независимо выбраны из группы, состоящей из H; галогена; CN; C(O)OR⁷; C(O)N(R⁷R^{7a}); S(O)₂NR⁷R^{7a}) и N(R⁷)S(O)₂R^{7a}, при условии, что 1 или 2 из R⁶, R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}, R^{6d} отличаются от H. Еще более предпочтительно R⁶, R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}, R^{6d} независимо выбраны из группы, состоящей из H; галогена; CN; C(O)N(R⁷R^{7a}), при условии, что 1 или 2 из R⁶, R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}, R^{6d} отличаются от H.

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения одна из пар R⁶/R^{6a}, R^{6a}/R^{6b} присоединяется для образования кольца T³. В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения ни одна из пар R⁶/R^{6a}, R^{6a}/R^{6b} не присоединяется для образования кольца T³.

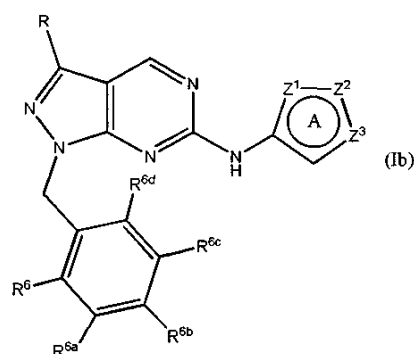
Предпочтительно R⁷, R^{7a}, R^{7b} независимо выбраны из группы, состоящей из H и незамещенного C₁-C₄-алкила.

Предпочтительно в случае, если по меньшей мере один из R⁶, R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}, R^{6d} отличается от H, в формуле (I) Y, X¹, X², X³, X⁴, X⁵ выбраны для формулы (Ia)



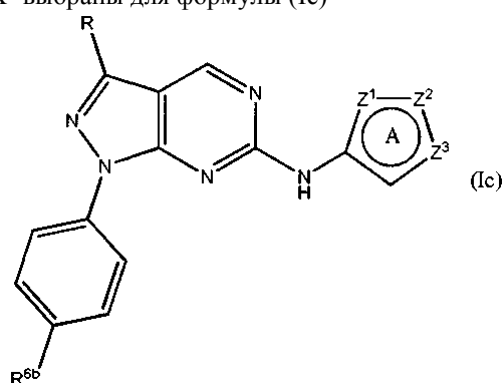
при условии, что R⁶ отличается от H.

Предпочтительно в случае, если по меньшей мере один из R⁶, R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}, R^{6d} отличается от H, в формуле (I) Y, X¹, X², X³, X⁴, X⁵ выбраны для формулы (Ib)



при условии, что R^6 и один из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} , R^{6d} отличаются от H. Ещё более предпочтительно R^{6b} это H.

Предпочтительно в случае, если по меньшей мере один из R^6 , R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} , R^{6d} отличается от H, в формуле (I) Y, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 выбраны для формулы (Ic)



при условии, что R^{6b} отличается от H.

Предпочтительно R^{11} это галоген. Предпочтительно R^{12} это галоген.

Предпочтительно T^2 это C_3 - C_7 -циклоалкил либо насыщенный 4-7-членный гетероцикл, где T^2 , при необходимости, замещен одним или более незамещенными C_1 - C_6 алкилами, которые являются одинаковыми или различными.

Соединения формулы (I), в которой некоторые или все вышеупомянутые группы имеют предпочтительные значения, также являются объектом настоящего изобретения.

Более предпочтительные соединения настоящего изобретения выбраны из группы, состоящей из
2-((6-(1-метил-1H-пиразол-4-иламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)

метил)бензонитрил;

1-(2-фторбензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

2-((6-(1-метил-1H-пиразол-3-иламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-

ил)метил)бензонитрил;

2-((6-(1Н-пиразол-4-иламино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрил;

2-((6-(изоксазол-4-иламино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрил;

2-((6-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-иламин)о-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрил;

2-((6-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-4-иламино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрил;

2-((6-(изоксазол-3-иламино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрил;

2-((6-(1,5-диметил-1Н-пиразол-3-иламино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрил;

2-((6-(1-(2-метоксиэтил)-1Н-пиразол-4-иламино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрил;

2-((6-(1-этил-1Н-пиразол-4-иламино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрил;

2-((6-(1-изопропил-1Н-пиразол-4-иламино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрил;

2-(4-(1-(2-цианобензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-иламино)-1Н-пиразол-1-ил)-N-метилацетамид;

2-((6-(1-(2-морфолино-2-оксоэтил)-1Н-пиразол-4-иламино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрил;

2-((6-(1-(2-цианоэтил)-1Н-пиразол-4-иламино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрил;

2-((6-(1-метил-1Н-пиразол-4-иламино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензамид;

N-метил-N-(4-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-иламино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)фенил)метансульфонамид;

N-(4-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-иламино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)фенил)метансульфонамид;

2-((6-(1-изопропил-1Н-пиразол-3-иламино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрил;

2-((6-(1-(3-цианопропил)-1Н-пиразол-4-иламино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрил;

2-((6-(3-метил-1-припил-1Н-пиразол-4-иламино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрил;

2-((6-(1-(2,2-дифторэтил)-3-метил-1Н-пиразоло-4-иламино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрил;

2-((6-(1-(2-метоксиэтил)-3-метил-1Н-пиразол-4-иламино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрил;

2-((6-(1-(2,2-дифлорэтил)-3-метокси-1Н-пиразол-4-иламино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрил;

2-((6-(1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-иламино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрил;

1-(1-(2-флорфенил)этил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

1-(2-хлорбензил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d] пиримидин-6-амин;

1-(2-фторбензил)-N-(1-(2-метоксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-

d]пиримидин-6-амин;

1-(2,6-дифлорбензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

1-(2,5-дифлорбензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

1-(2,3-дифлорбензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

2-(4-(1-(2,5-дифлорбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-иламино)-1H-пиразол-1-ил)этанол;

2-(4-(1-(2,3-дифлорбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-иламино)-1H-пиразол-1-ил)этанол;

2-(4-(1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-иламино)-1H-пиразол-1-ил)этанол;

4-(6-(1-метил-1H-пиразол-4-иламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)бензолсульфонамид;

2-((6-(1-(2,2-дифлорэтил)-3-метокси-1H-пиразол-4-иламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензамид;

2-((6-(1,5-диметил-1H-пиразол-4-иламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрил;

2-((6-(3-метокси-1-(2,2,2-трифлорэтил)-1H-пиразол-4-иламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрил;

2-((6-(1-(2,2-дифлорэтил)-1H-пиразол-4-иламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрил;

N-метил-4-(6-(1-метил-1H-пиразол-4-иламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)бензолсульфонамид;

- 2-((6-(1-метил-1H-пиразол-4-иламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензойная кислота;
- 2-((6-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-иламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензамид;
- 2-((6-(1-(2,2-дифторэтил)-3-метил-1H-пиразол-4-иламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензамид;
- 2-((6-(1-(2-гидроксиэтил)-3-метокси-1H-пиразол-4-иламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрил;
- 1-((2-фторпиримидин-3-ил)метил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
- 1-((3-фторпиримидин-4-ил)метил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
- 1-(2,4-дифторбензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
- N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-фенэтил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
- 2-(4-(1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-иламино)-3-метокси-1H-пиразол-1-ил)этанол;
- 2-(4-(1-(2,3-дифторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-иламино)-3-метокси-1H-пиразол-1-ил)этанол;
- 2-(4-(1-(2,5-дифторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-иламино)-3-метокси-1H-пиразол-1-ил)этанол;
- 4-фтор-2-((6-(1-метил-1H-пиразол-4-иламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрил;
- 4-фтор-2-((6-(1-метил-1H-пиразол-4-иламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-

ил)метил)бензамид;

N-(6-(6-(1-метил-1H-пиразол-4-иламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиридин-3-ил)метансульфонамид;

N-(2-метил-6-(6-(1-метил-1H-пиразол-4-иламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиридин-3-ил)метансульфонамид

1-(4-фторфенил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

1-(4-хлорфенил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

1-(4-фтор-3-метоксифенил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

(R)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-((6-(3-метилморфолино)пиридин-2-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

1-(4-фтор-3-метилфенил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

1-(2-хлор-5-фторбензол)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

1-(2-хлор-6-фторбензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

1-(5-хлор-2-фторбензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(2-(трифторметил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(3-(трифторметил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

1-(3-Фторбензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

3-((6-((1-Метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрил;

1-(3-Метоксибензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

1-(3-хлорбензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

4-(6-((1-(2,2-Дифторэтил)-3-метокси-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)бензолсульфонамид;

1-(3-Хлор-2-фторбензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

2-(4-((1-(2,6-Дифторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)этанол;

N-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1-фенил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

N-(2-((6-((1-Метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)метансульфонамид;

1-Бензил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

1-(2-Фторфенэтил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

1-(3,4-Дифторбензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

1-(3,5-Дифторбензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-

d]пиримидин-6-амин;

3-((6-((1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензамид;

1-(3-Фторбензил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

1-(4-Фторбензил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

N-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(3-метилбензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

N-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(2-метилбензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

N-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(2-(трифторметокси)бензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

N-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(3-(трифторметокси)бензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

1-(2-Метоксибензил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

1-(2-Фторбензил)-N-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

1-(4-((1-(2-Фторбензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)пропан-2-ол;

1-(2-Фтор-6-метоксибензил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

1-(5-Фтор-2-метоксибензил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

(2-((6-((1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-

ил)метил)фенил)метанол;

1-(2-Фтор-3-метоксибензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

1-(2-Фтор-5-метоксибензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

1-(4-((1-(2-Фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)этанон;

1-(2-Фторбензил)-N-(1-(метилсульфонил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

N-(3-Хлор-1H-пиразол-4-ил)-1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

N-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(2,3,6-трифторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

1-(4-Фторбензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

1-(3-Изопропилбензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

1-(2-Изопропилбензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

1-(2-(2-Метоксиэтокси)бензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

4-((1-(2-Фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

1-(3-Фтор-5-метоксибензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

- 1-Бензил-N-(3-метокси-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
- 2-(4-((1-Бензил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-3-метокси-1H-пиразол-1-ил)этанол;
- 2-Фтор-3-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрил;
- 2-Фтор-6-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрил;
- 1-Бензил-N-(1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
- 1-Бензил-N-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
- 1-(2-Циклопропилбензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
- 1-(4-((1-(2-Фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол;
- 2-(4-((1-Бензил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)этанол;
- 1-(2-(Бензилокси)бензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
- 1-(3-Фтор-2-метилбензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
- 1-(5-Фтор-2-метилбензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
- 1-(2-Фтор-6-метилбензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

1-Бензил-N-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

1-Бензил-N-(1-(2,2-дифторэтил)-3-метокси-1H-пиразоло-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

1-Бензил-N-(1-(2,2-дифторэтил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

4-(6-((1-(2-Гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)бензолсульфонамид;

3-(6-((1-Метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)бензолсульфонамид;

N-(1-(2-(Диэтиламино)этил)-1H-пиразол-4-ил)-1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

1-(2-Фторбензил)-N-(1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

N-(1-(3-(диметиламино)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

N-(2-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)пропан-2-сульфонамид;

4-(6-((1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)бензолсульфонамид;

N-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

1-(2,5-дифторбензил)-N-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

2-((6-((1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-

d]пиримидин-1-ил)метил)-4-фторбензонитрил;

N-(2-((6-((1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)метансульфонамид гидрохлорид;

1-(3-(2-метоксиэтокси)бензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

2-(4-((1-бензил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)-N-метилацетамид;

2,2,2-трифтор-N-(2-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)этансульфонамид;

4-(6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)бензамид;

N-метил-4-(6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)бензамид;

(4-(6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)фенил)(морфолино)метанон;

2-фтор-4-(6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)бензолсульфонамид;

N-(2-гидроксиэтил)-4-(6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)бензолсульфонамид;

N-(3-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)метансульфонамид;

N-(3-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)пропан-2-сульфонамид;

N-(3-фтор-2-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)метансульфонамид;

1-(2-фторбензил)-N-(1-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

1-(2-фторбензол)-N-(1-(3-(пиперидин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

1-(2-фторбензол)-N-(1-(3-морфолинопропил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

(3-(6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)фенил)(морфолин)метанон;

N-(2-гидроксиэтил)-3-(6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-1-ил)бензамид;

N-(2-гидроксиэтил)-4-(6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)бензамид;

(4-(6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)фенил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанон;

1-(2,5-дифторбензил)-N-(1-(2,2-дифторэтил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

2-((6-((1-(2,2-дифторэтил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-4-фторбензонитрил;

1-(2,5-дифторбензил)-N-(1-(2,2-дифторэтил)-3-метокси-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

2-((6-((1-(2,2-дифторэтил)-3-метокси-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-4-фторбензонитрил;

N-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1-(3-фтор-2-метилбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

1-(2,3-дифторбензил)-N-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-

d]пиримидин-6-амин;

1-(3-хлор-2-фторбензил)-N-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

N-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1-(2,3,6-трифторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(2,3,5-трифторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

1-(2,6-дифтор-3-метоксибензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

1-(2,6-дифторбензил)-N-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

1-(2-циклопропилбензил)-N-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(3-морфолинбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(2,3,5,6-тетрафторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

1-(2-фтор-6-(трифторметил)бензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

1-(2-фторбензил)-N-(1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

2-(3-(((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенокси)этанол;

N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(3-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

2-(2-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенокси)этанол;

1-(3-(3-метоксипропокси)бензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

1-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

(S)-1-(3-(2-метоксипропокси)бензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

1-(3-(циклопропилметокси)бензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

1-(2-(циклопропилметокси)бензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-((6-морфолинопиридин-2-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

1-(3-((2S,6R)-2,6-диметилморфолино)бензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

N-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1-(3-(2-метоксиэтокси)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

N-(1-(3-(азетидин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

1-(2,3-дихлорбензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

2-метил-3-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенол;

N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(2-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-

d]пиримидин-6-амин;

N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(3-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

1-(2-фторбензил)-N-(1-(2-(пиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

1-((6-(диметиламин)пиридин-2-ил)метил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

N-(1-(3-(диметиламино)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1-(3-(2-метоксиэтоксид)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

1-(3-(2-метоксиэтоксид)-2-метилбензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

N-(1-(3-(диметиламин)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1-(3-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

(R)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-((6-((тетрагидрофуран-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-((6-(пирролидин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

4-метил-3-((6-((1-метил-1H-пиразоло-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенол;

2-(4-((1-(3-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)этанол;

(3-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)(морфолино)метанон;

1-(2-фторбензил)-N-(1-((1-метилпиперидин-3-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

- (R)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-((6-((тетрагидрофуран-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
- 1-(2-фторбензил)-N-(1-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
- N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(3-(морфолинометил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
- 2-(4-((1-(2,3,5,6-тетрафторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)этанол;
- N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(3-(пиперидин-1-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
- N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
- N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
- N-(2-метоксиэтил)-3-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензамид;
- N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(2-метил-3-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
- N-метил-2-(4-((1-(3-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)ацетамид;
- этил 1-(3-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амин)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)пиперидин-3-карбоксилат;
- 3-(4-((1-(3-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пропанамид;
- 1-(2-фтор-5-морфолинобензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-

d]пиримидин-6-амин;

1-(3-(2-аминопиридин-4-ил)бензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

N,N-диметил-3-(4-((1-(3-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пропанамид;

(R)-1-(6-((1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)амин)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ол;

2-(3-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенокси)ацетамид;

N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(2,3,6-трифтор-5-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

3-(4-((1-(3-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ол;

1-(3-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)бензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

3-(4-((1-(3-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)-1-(пиперидин-1-ил)пропан-1-он;

1-(2-фтор-3-морфолинобензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(3-(пиперазин-1-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

N-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1-(3-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

N-метил-3-(4-((1-(3-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пропанамид;

1-(3-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)бензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

6-(6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амин)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-он;

N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(нафталин-1-илметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

1-(2-(2-(бензилокси)этоксид)бензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

1-(3-(2-(бензилокси)этоксид)бензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

4-(3-(((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амин)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)тиоморфолин 1,1-диоксид;

N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(2-феноксибензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

1-(2-(3-(((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)феноксиэтил)пирролидин-2-он;

1-(3-(2-окса-5-азабицикло[2.2.2]октан-5-ил)бензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

4-(3-(((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амин)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)морфолин-3-он;

1-(бензо[d][1,3]диоксол-4-илметил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

1-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)метил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(3-(пиридин-4-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-

d]пиримидин-6-амин;

4-(3-((6-((1-(3-(диметиламин)пропил)-1H-пиразол-4-ил)амин)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)морфолин-3-он;

4-(3-((6-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амин)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)морфолин-3-он;

1-(3-(4-((1-(3-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пропил)пирролидин-2-он;

N-(1-((3-((диметиламино)метил)окситан-3-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1-(3-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

4-(3-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)морфолин-3-ол;

3-((1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоновая кислота;

1-(2-фторбензил)-N-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

2-(3-((1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)этанол;

4-((1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-N-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид;

2-(4-((1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)этанол;

1-(2-фторбензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

4-((1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-N,1-диметил-1H-пиррол-2-карбоксамид;

4-((1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1-метил-N-(2-морфолиноэтил)-1H-пиррол-2-карбоксамид;

(4-((1-(2-фторбензил)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1-метил-1H-пиррол-2-ил)(морфолино)метанол;

N-(цианометил)-4-((1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид;

4-((1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-N,N,1-триметил-1H-пиррол-2-карбоксамид;

2-(3-((1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиррол-1-ил)этанол;

(1-метил-4-((1-(3-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амин)-1H-пиррол-2-ил)(морфолино)метанол;

N-(1-(3-(диметиламино)-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-1-(3-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

1-(диметиламино)-3-(4-((1-(3-морфолтнобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ол;

N-(1-(3-аминопропил)-1H-пиразол-4-ил)-1-(3-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

N-циклопропил-3-(4-((1-(3-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пропанамид;

1-(3-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)пиперазин-2-он;

2-(4-((1-(2,3,6-трифторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)этанол;

1-(2,3-дифтор-5-морфолинобензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-

пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

1-(2,6-дифтор-3-морфолинобензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

2-(4-((1-(2-фтор-3-морфолинобензил)-1H-пиразол[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)этанол;

4-(2-фтор-3-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)морфолин-3-он;

N-(1-((3-((метиламино)метил)окситан-3-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1-(3-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

2-(4-((1-(2-циклопропиленбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)этанол;

2-(4-((1-(2-фтор-6-(трифторметил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)этанол;

N-(1-(3-(диметиламино)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1-(2,3,6-трифтор-5-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

N-(1-(3-(диметиламин)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1-(2-фтор-3-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

2-(4-((1-(2-фтор-5-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)этанол;

2-(4-((1-(2,3,6-трифтор-5-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)этанол;

4-(2-фтор-3-((6-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)морфолин-3-он;

2-(4-((1-(3-пиперазин-1-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)этанол;

- 1-(3-морфолинобензил)-N-(1-(пиперидин-3-илметил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
- 1-(3-фтор-5-морфолинобензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
- 4-(3-((6-((1-(3-(диметиламино)пропил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-2-фторфенил)морфолин-3-он;
- 2-(4-((1-(3-фтор-5-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)этанол;
- 4-(3-фтор-5-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)морфонил-3-он;
- 4-(3,4-дифтор-5-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)морфолин-3-он;
- 1-(2-фтор-3-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амин)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)пиперазин-2-он;
- 1-(2-фтор-3-((6-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)пиперазин-2-он;
- 2-(4-((1-(2,3-дифтор-5-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)этанол;
- 1-(3-((6-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)пиперазин-2-он;
- 4-(3-фтор-5-((6-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)морфолин-3-он;
- 4-(3,4-дифтор-5-((6-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)морфолин-3-он;
- 1-(3-морфолинобензил)-N-(1-(пиролидин-3-илметил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-

пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

4-(2,4,5-трифтор-3-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)морфолин-3-он;

4-(2,4,5-трифтор-3-((6-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)морфолин-3-он;

2-(4-((1-(2,3,6-трифтор-5-(пиперазин-1-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)этанол;

1-(3-фтор-5-((6-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)пиперазин-2-он;

1-(3-фтор-5-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)пиперазин-2-он;

1-(3-(3-метоксизетидин-1-ил)бензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(2,3,6-трифтор-5-(пиперазин-1-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

1-(2-фтор-3-(пиперазин-1-ил)бензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

2-(4-((1-(3-фтор-5-(3-оксоморфолино)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)-N-метилацетамид;

2-(4-((1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)-N-метилацетамид;

2-(4-((1-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)-N-метилацетамид;

4-(2,4-дифтор-3-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)морфолин-3-он;

- 4-(2,4-дифтор-3-((6-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)морфолин-3-он;
- 4-(3-((6-((1-(3-(диметиламино)пропил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-2,4,5-трифторфенил)морфолин-3-он;
- 1-(3,4-дифтор-5-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)пиперазин-2-он;
- 1-(3,4-дифтор-5-((6-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)пиперазин-2-он;
- 4-(2,5-дифтор-3-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)морфолин-3-он;
- 4-(2,5-дифтор-3-((6-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)морфолин-3-он;
- 4-(3-((6-((1-(3-(диметиламино)пропил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-2,4-дифторфенил)морфолин-3-он;
- 1-(2,4-дифтор-3-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)пиперазин-2-он;
- 1-(2,6-дифтор-3-(пиперазин-1-ил)бензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
- 1-(2,4-дифтор-3-((6-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)пиперазин-2-он;
- 1-(3-(4-метоксипиперидин-1-ил)бензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
- 2-(4-((1-(2,6-дифтор-3-(пиперазин-1-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)этанол;
- 2-(4-((1-(2,3-дифтор-5-(пиперазин-1-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-

ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)этанол;

1-(2-фторбензил)-N-(1-(пирролидин-3-илметил)-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

(3-фтор-5-((6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)(морфолино)метанон;

(3-фтор-5-((6-((1-метил-1Н-пиразоло-4-ил)амино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)(пиперазин-1-ил)метанон;

N-(1Н-пиразол-4-ил)-1-(2,3,6-трифтор-5-морфолинобензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

2-(4-((1-(2,6-дифтор-3-морфолинобензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)этанол;

2-(4-((1-(2-фтор-3-(пиперазин-1-ил)бензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)этанол;

4-(3-((6-((1Н-пиразол-4-ил)амино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-5-фторфенил)морфолин-3-он;

(2-фтор-3-((6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)(морфолино)метанон;

2-(4-((1-((6-фторпиримидин-2-ил)метил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)этанол;

1-(2,3-дифтор-5-(пиперазин-1-ил)бензил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

и

(2-фтор-3-((6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)(морфолино)метанон.

К одной предпочтительной группе соединений, согласно настоящему изобретению, относятся соединения, указанные в примерах 1-58. К другой группе относятся примеры 59-283.

Пролекарства в соединениях настоящего изобретения также входят в область настоящего изобретения.

"Пролекарство"- это производная, которая преобразуется в соединение в соответствии с настоящим изобретением путем реакции с ферментом, желудочной кислотой или им подобными в физиологических условиях в живом организме, например, анодная реакция, восстановление, гидролиз и другие, каждая из которых проводится ферментативно. К примерам пролекарств относятся соединения, в которых группы аминов в соединении ацилированы, алкилированы либо фосфорилированы в форму, например, экзаноламина, аланиламина, пивалоилоксиметиламина, либо в форму, где гидроксигруппа ацилируется, алкилируется, фосфорилируется или преобразуется в борат, например ацетилокси, палмитолокси, пивалоолокси, сукцилокси, фумарилокси, аланилокси и другие, где карбоксильная группа этерифицирована либо амидирована. Данные соединения могут быть произведены из соединений настоящего изобретения в соответствии с хорошо известными способами.

Метаболиты в соединениях формулы (I) также входят в область настоящего изобретения.

Термин "метаболиты" относится ко всем молекулам, полученным из любых соединений в соответ-

ствии с настоящим изобретением в клетке или организме предпочтительно млекопитающего.

Предпочтительно данный термин относится к молекулам, которые отличаются от других молекул, присутствующих в любых других клетках или организмах в физиологических условиях.

Структура метаболитов соединений в соответствии с настоящим изобретением будет понятна любому специалисту, использующему различные соответствующие методы.

В случае возникновения таутомерии, например кетоэнольной таутомерии, в соединениях общей формулы (I) отдельные формы, например кето и энольная форма, содержатся отдельно или вместе в виде смеси в любых пропорциях. То же относится к стереоизомерам, например энантиомерам, цис/транс-изомерам, конформерам и подобным.

При необходимости, изомеры могут отделяться известными в данной области методами, например жидкостной хроматографией. То же относится к энантиомерам при использовании, например, хиральной неподвижной среды. Дополнительно энантиомеры могут изолироваться путём их преобразования в диастереомеры, т.е. присоединения энантиомерно чистого вспомогательного соединения с последующим разделением полученных диастереомеров и расщеплением вспомогательного остатка. В качестве альтернативы любой энантиомер соединения формулы (I) может быть получен путём стереоселективного синтеза с использованием оптически чистых исходных материалов.

Соединения формулы (I) могут существовать в кристаллической или бесструктурной форме. Более того, некоторые кристаллические формы соединений формулы (I) могут существовать в виде полиморфов, которые входят в область настоящего изобретения. Полиморфные формы соединений формулы (I) могут характеризоваться и различаться с помощью некоторых общепринятых аналитических методов, включая, но не ограничиваясь, рентгеновской порошковой дифрактометрией (XRPD), инфракрасными спектрами, спектрами Рамана, дифференциальной сканирующей калориметрией (DSC), термогравиметрическим анализом (TGA) и твердым ядерно-магнитным резонансом (ssNMR).

В случае, если соединения согласно формуле (I) содержат одну или более кислотную или основную группу, изобретение также содержит их соответствующие фармацевтически или токсикологически приемлемые соли, в частности их соли, используемые в фармацевтике. Таким образом, соединения формулы (I), содержащие кислотные группы, могут использоваться в соответствии с изобретением, например, в качестве солей щелочных металлов, солей щелочно-земельных металлов или аммониевых солей. К более точным примерам таких солей относятся соли натрия, соли калия, соли кальция, соли магния или соли аммиака или органические амины, такие как, например, этиламин, этаноламин, триэтанолламин или аминокислоты. Соединения формулы (I), содержащие одну или более основную группу, т.е. группу, способную присоединять протон, могут присутствовать и использоваться согласно настоящему изобретению в форме их добавочных солей с неорганическими или органическими кислотами. Примеры подходящих кислот включают соляную кислоту, бромистый водород, фосфорную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, метансульфокислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, нафталиндисульфоновую кислоту, шавелевую кислоту, уксусную кислоту, винную кислоту, молочную кислоту, салициловую кислоту, бензойную кислоту, муравьиную кислоту, пропановую кислоту, пивалевую кислоту, диэтилуксусную кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, пимелиновую кислоту, фумаровую кислоту, малеиновую кислоту, яблочную кислоту, сульфаминовую кислоту, фенилпропионовую кислоту, глюконовую кислоту, аскорбиновую кислоту, изоникотиновую кислоту, лимонную кислоту, адипиновую кислоту и другие кислоты, известные специалисту. В случае, если соединения формулы (I) одновременно содержат в молекуле кислотные и основные группы, изобретение также включает внутренние соли или бетаины (цвиттерионы) в дополнение к указанным формам солей. Соответствующие соли согласно формуле (I) могут быть получены с помощью общепринятых методов, известных специалисту, например путём связывания данных солей с органической или неорганической кислотой или основанием в растворителе или диспергаторе, либо с помощью анионного или катионного обмена с другими солями. Настоящее изобретение также включает все соли соединений формулы (I), которые в силу низкой физиологической совместимости не подходят напрямую для использования в лекарственных препаратах, тем не менее, они могут использоваться, например, в качестве посредника для химических реакций или для приготовления фармацевтически приемлемых солей.

На протяжении всего изобретения термин "фармацевтически приемлемый" означает, что соответствующее соединение, носитель или молекула подходят для введения в организм человека. Предпочтительно данный термин означает использование в организме животных, предпочтительно людей, одобренное регулирующим агентством, таким как Европейское агентство по оценке лекарственных средств (Европа), и/или Управление по контролю за продуктами и лекарствами (США), и/или любые другие регулирующие агентства.

Более того, согласно данному изобретению настоящее изобретение включает все сольваты соединений.

В соответствии с настоящим изобретением "JAK" содержит все члены семейства JAK (например, JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2).

Согласно настоящему изобретению экспрессия "JAK1" или "JAK киназа" означает "Янус-киназу 1". Человеческий ген, кодирующий JAK1, находится в хромосоме 1p31.3.

Согласно настоящему изобретению экспрессия "JAK2" или "JAK2 киназа" означает "Янус-киназу 2". Человеческий ген, кодирующий JAK2, находится в хромосоме 9p24.

Согласно настоящему изобретению экспрессия "JAK3" или "JAK3 киназа" означает "Янус-киназу 3". Ген, кодирующий JAK3, находится в человеческой хромосоме 19p13.1, преимущественно в кроветворных клетках. JAK3 это цитоплазматический протеин-тирозин киназа, который связывается с гамма-цепью рецептора интерлейкин 2 (IL-2). Данная цепь также выступает в качестве компонента для рецепторов нескольких лимфотропных цитокинов, включая интерлейкины IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 и IL-21 (Schindler et al., 2007. J. Biol. Chem. 282(28):20059-63). JAK3 играют важную роль в реакции иммунных клеток на цитокины, особенно в мастоцитах, лимфоцитах и макрофагах. Ингибирование JAK3 показало положительный эффект при предотвращении отторжения трансплантата (Changelian et al., 2003, Science 302(5646):875-888).

Более того, согласно настоящему изобретению экспрессия "JAK3" или "JAK3 киназа" включает мутирующие формы JAK3, предпочтительно мутанты JAK3 находят у пациентов с острым мегакариобластным лейкозом (AMKL). Более предпочтительно данные мутанты являются отдельными аминокислотными мутациями. Активирующие мутации JAK3 наблюдались у пациентов с острым мегакариобластным лейкозом (OML) (Walters et al., 2006. Cancer. Cell. 10(1):65-75).

Таким образом, в предпочтительном варианте изобретения экспрессия "JAK" также включает белок JAK3 с мутацией V722I или P132T.

Согласно настоящему изобретению экспрессия "TYK2" или "TYK2 киназа" означает "Янус-киназу 2". Гены JAK3 и TYK2 объединяются на хромосомах 19p13.1 и 19p13.2 соответственно.

Как указано в примерах, соединения изобретения тестировались на селективность для JAK3 на киназы JAK2. Как показано, все протестированные соединения связывают JAK3 более выборочно, чем JAK2 (см. ниже табл. 5).

Следовательно, соединения настоящего изобретения считаются приемлемыми для предотвращения или лечения заболеваний или расстройств, связанных с JAK, например иммунологические, воспалительные, аутоиммунные заболевания или аллергические расстройства, отторжение трансплантата, реакция "трансплантат против хозяина" или пролиферативные заболевания, такие как рак.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения настоящего изобретения являются ингибиторами JAK3.

Одинаково предпочтительны двойные ингибиторы JAK1/JAK3.

Соединения настоящего изобретения могут далее характеризоваться путём определения наличия эффекта на JAK3, например на киназную активность (Changelian et al., 2003, Science 302(5646):875-888 and online supplement; Yang et al., 2007. Bioorg. Med. Chem. Letters 17(2): 326-331).

Коротко говоря, киназная активность JAK3 может измеряться с помощью рекомбинантного гибридного белка GST-JAK3, содержащего каталитический домен (каталитический домен JH1). Киназная активность JAK3 измеряется иммуноферментным анализом (ИФА) следующим образом. Пластину накапывают покрывают произвольной L-глутаминовой кислотой и тиразиновым кополимером (4:1; 100 мг/мл) в качестве субстрата. Пластину моют, и рекомбинантный белок JAK3 JH1:GST (100 нг/well) с или без ингибиторов выращивается при комнатной температуре за 30 мин. Антифосфотириозинное антитело PY20, соединённое HRP, добавляется и развивается с помощью TMB (3,3',5,5'-тетраметилбензидил) (Changelian et al., 2003, Science 302(5646):875-888 и онлайн дополнение).

Испытания клеток (TF-1 пролиферация клеток) были описаны для оценки ингибиторной активности низкомолекулярных препаратов по отношению к сигнальной трансдукции, зависимой от JAK2 и JAK3. Bioorg. Med. Chem. Letters 16(21): 5633-5638).

Настоящее изобретение предоставляет фармацевтические композиции, содержащие соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли в качестве активного ингредиента вместе с фармацевтически приемлемым носителем, дополнительно в сочетании с одной или более фармацевтическими композициями.

"Фармацевтическая композиция" означает один или более активный ингредиент, а также один или более инертный ингредиент, а также любой продукт, который получается прямо или опосредованно из сочетания, комплексирования или агрегирования любых двух или более ингредиентов, или других видов реакций или взаимодействия одного или более ингредиентов. Таким образом, фармацевтические композиции настоящего изобретения включают любую композицию, полученную с помощью смешивания соединения настоящего изобретения и фармацевтически приемлемого носителя.

Термин "носитель" относится к растворителю, адъюванту, вспомогательному веществу или проводнику, с которым осуществляется терапия. Подобные фармацевтические носители могут быть стерильными жидкостями, такими как вода и масла, включая масла из нефти, животные и растительного или синтетического происхождения, включая, но не ограничиваясь, арахисовым маслом, соевым маслом, минеральным маслом, кунжутным маслом и им подобными. Вода является предпочтительным носителем в случае, если фармацевтическое соединение применяется перорально. Соль и водная глюкоза являются предпочтительными носителями в случае, если фармацевтическое соединение вводится внутривенно. Солевые растворы и водная глюкоза, а также глицериновые растворы предпочтительно применяются в

качестве жидких носителей для инъекционных растворов. К подходящим фармацевтическим вспомогательным веществам относятся крахмал, глюкоза, лактоза, сахароза, желатин, солод, рис, мука, мел, силикатный гель, стеарат натрия, глицеролмоностеарат, тальк, хлорид натрия, сухое обезжиренное молоко, глицерин, пропилен, гликоль, вода, этанол и им подобные. Композиция, при необходимости, может также содержать небольшое количество смачивающих или эмульгирующих агентов или буферных веществ pH. Данные композиции могут принимать форму растворов, суспензий, эмульсий, таблеток, пилюль, капсул, порошков, составов с замедленным высвобождением и им подобным. Композиция может быть приготовлена в качестве суппозитория с традиционными связующими веществами и носителями, такими как триглицериды. Пероральные препараты могут содержать стандартные носители, такие как фармацевтические категории маннитола, лактоза, крахмал, магний, стеарат, натрия сахарин, целлюлоза, карбонат магния и т.д. Примеры приемлемых фармацевтических носителей описаны в "Remington's Pharmaceutical Sciences" E.W. Martin. Подобные составы будут содержать терапевтически эффективное количество терапевтического средства предпочтительно очищенной формы, а также необходимое количество носителя, чтобы предоставить форму для соответствующего введения пациенту. Препарат должен соответствовать способу введения.

Фармацевтическая композиция настоящего изобретения может содержать одно или более дополнительное соединение в качестве активных ингредиентов, когда одно или более соединения формулы (I) не является первым соединением в составе или другими ингибиторами JAK. К другим биоактивным соединениям относятся стероиды, лейкотриеновые антагонисты, циклоспорин или рапамицин.

Соединения настоящего изобретения или их фармацевтически приемлемая соль(и) или другой фармацевтически активный агент(ы) могут вводиться вместе или по отдельности, а в случае отдельного введения они вводятся отдельно или одно за другим в любом порядке. При использовании в одном препарате необходимо, чтобы два соединения были стабильными и совместимыми друг с другом и другими компонентами препарата. При составлении по отдельности они могут находиться в любом необходимом препарате, образом, используемым для подобных соединений в данной области.

В рамках настоящего изобретения указано, что соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соли или фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), вводится в сочетании с другим лекарством или фармацевтически активным агентом и/или что фармацевтическая композиция изобретения далее содержит такое лекарство или фармацевтически активный агент.

В данном случае, термин "лекарство или фармацевтически активный агент" включает лекарство или фармацевтический агент, который вызывает биологическую или лекарственную реакцию в ткани, системе, животном или человеке, которой добивается, например, исследователь или клинический врач.

Выражения "связанные" или "в комбинации" или "комбинация" должны пониматься как функциональное совместное введение, где некоторые или все соединения могут вводиться по отдельности, в различных препаратах, различными способами (например, подкожным, внутривенным или пероральным) и в разное время. Отдельные соединения подобных сочетаний могут вводиться либо одно за другим в отдельных фармацевтических композициях, либо в комбинации фармацевтических композиций.

Например, при лечении ревматоидного артрита предусмотрена комбинация с другими химиотерапевтическими агентами или агентами антитела. К подходящим примерам фармацевтически активных агентов, которые могут использоваться в комбинации с соединениями настоящего изобретения и их солями для лечения ревматоидного артрита, относятся иммуносуппресанты, такие как амтолметил гуацил, мизорибин и римексолон; агенты анти-TNF α , такие как этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб, анакинра, абатацепт, ритуксимаб; ингибиторы тирозинкиназы, такие как лефлуномид; антагонисты калликреина, такие как субреум; агонисты интерлейкина 11, такие как опрелвекин; агонисты интерферона $\beta 1$; агонисты гиалуроновой кислоты, такие как NRD-101 (авентис); антагонисты рецептора интерлейкина 1, такие как анакинра; антагонисты CD8, такие как амиприлоз гидрохлорид; антагонисты белка-предшественника β -амилоида, такие как ремакон; ингибиторы матричной металлопротеиназы, такие как ципемастат, и другие модифицирующие заболевания противоревматические лекарственные средства, такие как метотрексат, сульфасалазин, циклоспорин А, гидроксихорокин, ауранофин, ауротиоглюкоза, ауротиомалат натрия и пеницилламин.

В частности, определенное здесь лечение может применяться как монотерапия либо может включать, в дополнение к соединениям изобретения, традиционную операцию, радиотерапию или химиотерапию. Таким образом, соединения настоящего изобретения могут также использоваться в комбинации с существующими терапевтическими агентами для лечения пролиферативных заболеваний, таких как рак. Для использования в комбинации подходят следующие агенты:

(i) антипролиферативные/антибластные лекарства и их комбинации, которые используют в медицинской онкологии, такие как алкилирующие агенты (например, цис-платин, карбоплатин, циклофосфамид, азотистый иприт, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфан и нитрозомочевина); антиметаболиты (например, антифолаты, такие как фторпиримидины, например 5-фторурацил и тегафур, ралтитрексед, метотрексат, цитозина арабинозид, гидроксикарбамид и гемцитабин); противоопухолевые антибиотики (например, антрациклины, такие как адриамицин, блеомицины, доксорубицин, дауномицин, эпирубицин,

идарубицин, митомицин-С, дактиномицин и митрамицин); антимитотические агенты (например, алкалоиды винка, такие как винкристин, винбластин, виндезин и винорелбин и таксоиды, такие как паклитаксел и таксотер); и ингибиторы топоизомеразы (например, эпидофиллотоксины, такие как этопозиды и тенипозиды, амсакрин, топотекан и камптотецины);

(ii) цитостатики, такие как антиэстрогены (например, тамоксифен, торемифен, ралоксифен, дролоксифен и йодоксифен), антагонисты рецепторов эстрогена (например, фулвестрант), антиандрогены (например, бикалутамид, флутамид, нилутамид и ципротерон ацетат), антагонисты ЛГРГ или агонисты ЛГРГ (например, гозерелин, лейпрорелин и бусерелин), прогестогены (например, мегэстрол ацетат), ингибитор ароматазы (например, анастрозол, летрозол, воразол и эксеместан) и ингибиторы 5 α -редуктазы, такие как финастерид;

(iii) антиинвазивные агенты (например, ингибиторы семейства киназы c-Src, такие как 4-(6-хлор-2,3-метилendioксианилино)-7-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]-5-тетрагидропиран-4-илоксихиназолин (AZD0530) и N-(2-хлор-6-метилфенил)-2-{6-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-2-метилпиримидин-4-иламино}тиазол-5-карбоксаимид (дазатиниб, BMS-354825), и ингибиторы металлопротеиназы, такие как маримастат и ингибиторы урокиназы активатора плазмогена функции рецепторов);

(iv) ингибиторы функции фактора роста: например, к данным ингибиторам относятся антитела фактора роста и антитела рецепторов фактора роста (например, антитело анти-erbB2 трастузумаб [ГерцептинTM] и антитело анти-erbB1 цетуксимаб [C225]); к данным ингибиторам также относятся, например, ингибиторы тирозинкиназы, например ингибиторы семейства эпидермального фактора роста (например, ингибиторы семейства тирозинкиназы EGFR (рецептор эпидермального фактора роста), такие как N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метокси-6-(3-морфолинопропокси)хиназолин-4-амин (гефитиниб, ZD 1839), N-(3-этинилфенил)-6,7-бис(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-амин (эрлотиниб, OSI-774) и 6-акриламидо-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин-4-амин (CI 1033), и ингибиторы тирозинкиназы erbB2, такие как лапатиниб), ингибиторы семейства фактора роста гепатоцитов, ингибиторы семейства тромбоцитарного фактора роста, такие как иматиниб, ингибиторы серин/треонин киназы (например, сигнальные ингибиторы Ras/Raf, такие как ингибиторы фарнезилтрансферазы, например сорафениб (BAY 43-9006)), и ингибиторы системы клеточных сигналов посредством киназы MEK и/или Akt;

(v) антиангиогенные агенты, которые ингибируют эффекты фактора роста эндотелия сосудов, например антитело бевацизумаб антивазкулярного фактора роста эндотелиальной клетки (АвастинTM) и ингибиторы рецепторов тирозинкиназы VEGF (фактора роста эндотелия сосудов), такие как 4-(4-бром-2-фторанилино)-6-метокси-7-(1-метилпиперидин-4-илметокси)хиназолин (ZD6474; пример 2 в WO 01/32651), 4-(4-фтор-2-метилиндо-5-илокси)-6-метокси-7-(3-пирролидин-1-илпропокси)хиназолин (AZD2171; пример 240 в WO 00/47212), ваталаниб (PTK787; WO 98/35985) и SU1 1248 (сунитиниб; WO 01/60814), и соединения, которые действуют с помощью других механизмов (например, линомид, ингибиторы функции интегрин $\alpha v \beta 3$ и ангиостатин);

(vi) васкулярные выводящие агенты, такие как комбретастатин A4 и соединения, описанные в международной заявке на патент WO 99/02166;

(vii) антисмысловые виды терапии, такие как ISIS 2503, антисмысловый агент антирас, направленные на указанные выше цели;

(viii) генно-терапевтические подходы, включая подходы, заменяющие аберрантные гены, такие как аберрант p53 или абберант BRCA1, или ген BRCA2, подходы GDEPT (геннонаправленная энзимная пролекарственная терапия), которые используют цитозин дезаминазу, тимидинкиназу или бактериальный нитроредуктазный энзим и подходы, усиливающие устойчивость пациента к химиотерапии или радиотерапии, такие как мультрезистентная генная терапия; и

(ix) иммунотерапевтические подходы, включая подходы вне организма и в живом организме, увеличивающие иммуногенность опухолевых клеток пациента, такие как трансфекция с цитокинами, такими как интерлейкин 2, интерлейкин 4 или гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор, подходы к заболеванию Т-лимфоцитной анергии, подходы, использующие трансфицированные иммунные клетки, такие как цитокинтрансфицированные дендритные клетки, подходы, использующие цитокинтрансфицированные опухолевые клеточные линии, и подходы, использующие антиидеотипические антитела.

Другие комбинации лечения описаны в WO-A 2009/008992 и WO-A 2007/107318, включенных в данный документ посредством ссылки.

Таким образом, отдельные соединения подобных комбинаций могут вводиться либо одно за другим в отдельных фармацевтических композициях, либо одновременно в комбинации фармацевтических композиций.

Фармацевтические композиции настоящего изобретения включают композиции, подходящие для перорального, ректального, наружного, парентерального (включая подкожный, внутримышечный и внутривенный), окулярного (офтальмологического), лёгочного (назального или трансбуккального) или назального введения, несмотря на то, что наиболее подходящий способ введения в том или ином случае

будет зависеть от природы и тяжести состояний, подвергающихся лечению, а также от природы активного ингредиента. Они могут удобно находиться в единичной лекарственной форме и готовиться любым из способов, известных в фармацевтике.

При практическом использовании соединения формулы (I) можно комбинировать в качестве активного ингредиента в однородных смесях с фармацевтическим носителем согласно общепринятым техникам приготовления фармацевтических соединений. Носитель может принимать разнообразные формы в зависимости от приготовления, необходимого для способа введения, например перорального или парентерального (включая внутривенное). При приготовлении композиций для лекарственной формы перорального применения может использоваться любое из обычных фармацевтических средств, таких как вода, гликоли, масла, спирты, ароматизаторы, консерванты, красители и им подобные, в случае таких оральных жидких препаратов, как суспензии, эликсиры и растворы; или носители, такие как крахмалы, сахара, микрокристаллическая целлюлоза, растворители, гранулированные агенты, смазывающие вещества, связующие вещества, распадающиеся вещества и им подобные в случае оральных твёрдых препаратов, таких как порошки, твёрдые и мягкие капсулы и таблетки, когда твёрдые оральные препараты являются более предпочтительными по сравнению с жидкими препаратами.

Благодаря лёгкости введения таблетки и капсулы являются наиболее предпочтительной оральной формой дозирования, где в основном используются твёрдые фармацевтические носители. При необходимости, на таблетки может наноситься покрытие с помощью стандартных водных или безводных техник.

Подобные композиции и препараты должны содержать по меньшей мере 0,1% активного компонента. Процентное содержание активного соединения в данных композициях может, конечно, различаться и составляет от около 2 до около 60% массы соединения. Подобные терапевтически приемлемые композиции должны содержать такое количество активного соединения, при котором достигается эффективная дозировка. Активные соединения могут также вводиться интраназально, например в виде жидких капель или спрея.

Таблетки, пилюли, капсулы и им подобные могут также содержать связующее вещество, такое как трагант, камедь, кукурузный крахмал или желатин; вспомогательные вещества, такие как дикальций-фосфат; распадающееся вещество, такое как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, алгиновая кислота; смазывающее вещество, такое как стеарат магния; а также подсластитель, такой как сахароза, лактоза или сахарин. В случае, если используемая форма дозировки это капсула, она, в дополнение к вышеуказанным материалам, может содержать жидкий носитель, такой как жирное масло.

Другие различные материалы могут быть представлены в форме покрытий или для изменения физической формы единицы дозирования. Например, таблетки могут быть покрыты шеллаком, сахаром или тем, и другим. В дополнение к активному ингредиенту сироп или эликсир может содержать сахарозу в качестве подсластителя, метил и пропилпарабен в качестве консервантов, красящее вещество и ароматизатор, такой как вишня или апельсин.

Соединения формулы (I) могут также вводиться парентерально. Растворы и суспензии данных активных соединений могут готовиться в воде, соответственно смешанной с сурфактантом, таким как гидроксипропилцеллюлоза. Дисперсанты могут также готовиться в глицерине, жидких полиэтиленгликолях и их смесях в маслах. При обычных условиях хранения и использования данные препараты содержат антисептик для предотвращения роста микроорганизмов.

Фармацевтические формы, подходящие для инъекции, включают стерильные водные растворы или дисперсанты и стерильные порошки для немедленного приёма препарата стерильных инъекционных растворов или дисперсантов. Во всех случаях формы должны быть стерильными и жидкими для лучшей проходимости в игле. Форма должна быть стабильной в любых условиях производства и хранения и должна сохраняться в условиях загрязнения микроорганизмов, таких как бактерии и грибки. Носитель должен быть растворителем или диспергатором, содержащим, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль), их подходящие смеси, а также растительные масла.

Любой подходящий способ введения может использоваться у млекопитающих, в особенности у людей, с эффективной дозировкой соединения настоящего изобретения. Например, могут применяться пероральный, ректальный, наружный, парентеральный, окулярный, лёгочный, назальный и другие способы введения. К формам дозировки относятся таблетки, пастилки, диспергаторы, суспензии, растворы, капсулы, кремы, мази, аэрозоли и другие. Соединения формулы (I) предпочтительно вводятся перорально.

Эффективная дозировка используемого активного соединения может различаться в зависимости от определённого используемого соединения, способа введения, состояния и тяжести состояния, подлежащего лечению. Специалисты могут легко определить подобную дозировку.

Терапевтически эффективное количество соединения настоящего изобретения обычно зависит от таких факторов, как, например, возраст и вес животного, точное состояние, подлежащее лечению, и его тяжесть, природа препарата и способ его введения. Тем не менее, эффективное количество соединения формулы (I) для лечения воспалительных заболеваний, например ревматоидного артрита (РА), составит в сутки в пределах от 0,1 до 100 мг/кг веса реципиента (млекопитающего), чаще в пределах от 1 до 10

мг/кг веса в сутки. Поэтому для взрослого млекопитающего весом 70 кг суточная доза составит от 70 до 700 мг и будет вводиться в один приём или чаще, в несколько (например, два, три, четыре, пять или шесть) приёмов, однако общая суточная доза останется такой же. Эффективное количество фармацевтически приемлемой соли, пролекарства или их метаболита может быть определено как пропорция эффективного количества соединения формулы (I) в чистом виде.

Предусматривается, что подобные дозировки подойдут для лечения других указанных выше состояний.

В соответствии с документом термин "эффективное количество" обозначает количество лекарства или фармацевтического агента, который вызывает биологическую или лекарственную реакцию в ткани, системе, животном или человеке, которой добивается, например, исследователь или клинический врач.

Более того, термин "терапевтически эффективное количество" обозначает любое количество, которое по сравнению с соответствующим субъектом, не получившим данное количество, приводит к улучшению лечения, заживания, предотвращению или уменьшению интенсивности заболевания, расстройства или побочного эффекта или сокращению уровня развития заболевания или расстройства. Термин также включает количества, эффективные для усиления нормальной физиологической функции.

Еще одним аспектом настоящего изобретения является соединение настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного средства.

Другим аспектом настоящего изобретения является соединение настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемая соль для использования в лечении или предотвращении заболевания или расстройства, связанного с JAK.

В контексте настоящего изобретения заболевание или расстройство, связанное с JAK, определяется как заболевание или расстройство с участием JAK.

В предпочтительном осуществлении изобретения, где заболевание или расстройство, связанное с JAK, является воспалительным, аутоиммунным или аллергическим расстройством или заболеванием отторжения трансплантата или реакция трансплантат против хозяина.

Следовательно, ещё одним аспектом настоящего изобретения является соединение или его фармацевтически приемлемая соль, используемые для лечения или предотвращения иммунологических, воспалительных, аутоиммунных или аллергических расстройств или заболеваний отторжения трансплантата или реакции трансплантат против хозяина.

Воспаление тканей и органов происходит при многих расстройствах и заболеваниях и при некоторых отклонениях, что приводит к активации семейства цитокина рецепторов. Примеры воспалительных нарушений, связанных с активацией JAK, включают, неограниченным образом, кожное воспаление из-за лучевой нагрузки, астму, аллергическое воспаление и хроническое воспаление.

Согласно настоящему изобретению аутоиммунное заболевание это заболевание, которое, по меньшей мере, провоцируется иммунной реакцией организма на собственные компоненты, например белки, липиды или ДНК. Примеры органоспецифических аутоиммунных расстройств включают сахарный диабет первого типа, который воздействует на поджелудочную железу, аутоиммунный тиреоидит и базедову болезнь, которая воздействует на щитовидную железу, пернициозную анемию, которая воздействует на желудок, болезнь Кушинга и болезнь Аддисона, которые воздействуют на надпочечники, хронически активный гепатит, воздействующий на печень; синдром поликистоза яичников, глютеиновую болезнь, псориаз, воспаление кишечника (IBD) и анкилозирующий спондилоартрит. Примеры неорганоспецифических аутоиммунных расстройств включают ревматоидный артрит, рассеянный склероз, системную волчанку и тяжёлую миастению.

Диабет I типа является результатом селективной агрессии аутореактивной Т-клетки на выделяющие инсулин β -клетки островков Лангерганса. Нацеливание на JAK3 при данном заболевании основано на наблюдении о том, что множественные цитокины, сигнализирующие через пути JAK, принимают участие в аутоиммунной деструкции β -клеток с помощью Т-клеток. Более того, ингибитор JAK3, JANEX-1 предотвращает развитие спонтанного аутоиммунного диабета в мышинной модели NOD диабета первого типа.

В предпочтительном варианте изобретения аутоиммунное заболевание выбирается из группы, состоящей из ревматоидного артрита (РА), воспаления кишечника (IBD; болезни Крона и язвенного колита), псориаза, системной красной волчанки (СКВ) и рассеянного склероза (MS).

Ревматоидный артрит (РА) является хроническим прогрессирующим ослабляющим воспалительным заболеванием, от которого страдает приблизительно 1% населения земли. РА является симметричным многосуставным артритом, который в основном воздействует на небольшие суставы рук и ног. В дополнение к воспалению в синовиальной мембране, суставной оболочке агрессивный поверхностный слой панны поражает и разрушает местные суставные структуры (Firestein 2003, Nature 423:356-361).

Воспаление кишечника (IBD) характеризуется хронической рецидивной флегмоной кишечника. IBD делится на болезнь Крона и клинические проявления язвенного колита. Часто болезнь Крона включает терминальную подвздошную кишку и толстую кишку, трансмуральную и прерывистую. Для сравнения при язвенном колите воспаление является постоянным и ограничено ректальным и толстокишеч-

ным слизистым слоем. В приблизительно 10% случаев, ограниченных прямой кишкой или толстой кишкой, когда невозможно определить точную классификацию болезни Крона или язвенного колита, заболевание определяется как "недифференцированный колит". Оба заболевания включают внекишечное воспаление кожи, глаз и суставов. Травмы, вызванные нейтрофилами, можно предотвратить путём использования ингибиторов миграции нейтрофилов (Asakura et al., 2007, *World J. Gastroenterol.* 13(15):2145-9).

Псориаз является хроническим дерматозом, от которого страдают приблизительно 2% населения. Он характеризуется наличием красных чешуйчатых пятен, которые обычно находятся на голове, локтях и коленях и могут ассоциироваться с тяжёлым артритом. Поражение кожи обычно вызвано аномальным распространением кератиноцита и всасыванием клеток воспаления в дерму и эпидермис (Schon et al., 2005, *New Engl. J. Med.* 352:1899-1912).

Системная красная волчанка (СКВ) это хроническое воспалительное заболевание, вызванное активацией В-клетки с помощью Т-клетки, которое приводит к гломерулонефриту и почечной недостаточности. Человеческая СКВ определяется на ранних стадиях по расширению продолжительных аутореактивных CD4+ клеток памяти (D'Cruz et al., 2007, *Lancet* 369(9561):587-596).

Рассеянный склероз (РС) это воспалительное и демиелинизирующее неврологическое заболевание. РС считался аутоиммунным заболеванием, связанным с типом CD4+ клетки-помощники 1 Т, однако последние исследования указывают на другие иммунные клетки (Hemmer et al., 2002, *Nat. Rev. Neuroscience* 3, 291-301).

Мастоциты выражают JAK3, JAK3 является основным регулятором реакции мастоцита посредством IgE, включая высвобождение медиаторов воспаления. JAK3 был описан как важная цель в лечении мастоцит-опосредованной аллергической реакции. Аллергические расстройства, связанные с активацией мастоцита, включают реакции гиперчувствительности немедленного типа I, такие как аллергический ринит (аллергия на пыльцу), аллергическая уртикария (крапивница), ангионевротический отёк, аллергическая астма и анафилаксия, например анафилактический шок. Данные расстройства можно лечить или предотвратить путём ингибирования активности JAK3, например, с помощью введения ингибитора JAK3 согласно настоящему изобретению.

Отторжение трансплантата (отторжение гомологичного трансплантата) включает, без ограничений, острое и хроническое отторжение аллотрансплантата после, например, трансплантации почки, сердца, печени, лёгкого, костного мозга, кожи и роговицы. Известно, что Т-клетки играют центральную роль в определённой иммунной реакции отторжения аллотрансплантата. Подлежат лечению острое и хроническое отторжение органа трансплантата. Сверхострое отторжение происходит в течение нескольких минут после трансплантации. Острое отторжение обычно происходит в период от двух до двенадцати месяцев после трансплантации. Сверхострое и острое отторжение обычно обратимы при их лечении иммуносупрессантами. Хроническое отторжение, характеризующееся постепенной потерей функции органа, является постоянной проблемой реципиента трансплантата, так как это может произойти в любое время после трансплантации.

Реакция трансплантат против хозяина (GVDH) является основным осложнением при аллогенной трансплантации костного мозга. GVDH вызывается донором Т-клеток, которые различают и реагируют на различия реципиента в системе комплекса гистосовместимости, что приводит к значительному уровню заболеваемости и смертности. JAK3 играет решающую роль в индукции GVDH и лечении ингибитора JAK3, также было установлено, что JANEX-1 уменьшает тяжесть GVDH (описано в Cetkovic-Cvrlje and Ucken, 2004).

В предпочтительном варианте осуществления изобретения воспалительным заболеванием является болезнь глаза.

Синдром сухого глаза (ССГ, известный также как сухой кератоконъюнктивит) является одной из наиболее распространенных проблем, с которыми сталкиваются врачи-офтальмологи. Иногда ССГ называют синдромом нарушения слезной пленки (Jackson, 2009. *Canadian Journal Ophthalmology* 44(4), 385-394). От ССГ страдает до 10% населения в возрасте от 20 до 45 лет, и с возрастом количество больных увеличивается. Несмотря на то, что существует множество изделий, искусственно вызывающих слезу, они приносят лишь временное облегчение симптомов. Поэтому существует необходимость в веществах, композициях и терапевтических методах, которые помогут в лечении сухого глаза.

При использовании по тексту настоящего документа "синдром сухого глаза" подразумевает состояние болезни, описанное в последнем официальном отчете Субкомитета по эпидемиологии (DEWS), где сухой глаз определяется, как "многофакторная болезнь слез и глазной поверхности, которая приводит к дискомфорту, нарушению зрения и неустойчивости слезной пленки с последующим повреждением глазной поверхности. Она сопровождается повышением осмотического давления слезной пленки и воспалением глазной поверхности". (Lemp, 2007. "The Definition and Classification of Dry Eye Disease: Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop", *The Ocular Surface*, 5(2), 75-92). Также сухой глаз иногда называют сухим кератоконъюнктивитом. В некоторых вариантах осуществления изобретения лечение сухого глаза включает лечение отдельного симптома, такого как дискомфорт в глазу, нарушение зрения, неустойчивость слезной пленки, высокое слезное давление и воспаление глазной поверхности.

Увеит является наиболее распространенной формой внутриглазного воспаления и остается основной причиной потери зрения. В настоящих методах лечения увеита используются лекарственные препараты общего действия, которые имеют серьезные побочные эффекты и оказывают общее иммунодепрессивное воздействие. Клинически хронические прогрессирующие или возвратные формы неинфекционного увеита лечат местнодействующими и/или общими кортикостероидами. Дополнительно используют макролиды, такие как циклоспорин и рапамицин, а в некоторых случаях цитотоксические вещества, такие как циклофосфамид и хлорамбуцил, а также антиметаболиты, такие как азатиоприн, метотрексат и лефлуномид (Srivastava et al., 2010. Uveitis: Mechanisms and recent advances in therapy. Clinica Chimica Acta, doi:10.1016/j.cca.2010.04.017).

Другие болезни глаза, сочетание методов лечения и варианты их применения описаны, например, в публикации WO-A 2010/039939, на которую в настоящем документе есть ссылка.

В следующем предпочтительном варианте осуществления изобретения болезнью или расстройством, связанным с тирозинкиназой JAK, является пролиферативная болезнь, в особенности рак.

Болезни и расстройства, связанные особенно с тирозинкиназой JAK, являются пролиферативными расстройствами или болезнями, в особенности - это рак.

Поэтому другим аспектом настоящего изобретения является соединение или его фармацевтически применимая соль настоящего изобретения для использования в лечении и предотвращении пролиферативной болезни, в особенности рака.

Рак включает группу болезней, характеризующихся неконтролируемым ростом и распространением аномальных клеток. Для всех видов рака характерна некоторая аномальность при контроле роста клеток, делении и выживании, что приводит к злокачественному росту клеток. Ключевыми факторами указанного злокачественного роста клеток являются независимость от сигналов роста, нечувствительность к сигналам, препятствующим росту, избегание апоптоза, безграничные репликативный потенциал, непрерывное развитие кровеносных сосудов, инвазия ткани и метастаз, и геномная нестабильность (Hanahan and Weinberg, 2000. The Hallmarks of Cancer. Cell 100, 57-70).

Обычно рак классифицируют на гематологический рак (например, лейкомия и лимфома) и твердый рак, такой как саркома и карцинома (например, рак головного мозга, груди, легких, толстой кишки, желудка, печени, поджелудочной железы, простаты, яичников).

Ингибиторы JAK настоящего изобретения могут использоваться в лечении определенных злокачественных болезней, включая рак кожи и гематологическую злокачественную болезнь, например лимфому и лейкомию.

В особенности, на рак, при котором активирован путь передачи сигнала JAK-STAT, будет влиять лечение с помощью ингибиторов JAK3. Примерами рака, содержащего мутации JAK3, являются острая мегакариобластическая лейкомия (ОМКЛ) (Walters et al., 2006. Cancer. Cell. 10(1):65-75) и рак груди (Jeong et al., 2008. Clin. Cancer Res. 14, 3716-3721).

Пролиферативные болезни или расстройства включают группу болезней, характеризующихся повышенным клеточным размножением, что наблюдается при миелопролиферативном заболевании (МПЗ), таком как истинная полицитемия (ИП).

Еще одним аспектом настоящего изобретения является использование соединения настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного препарата для лечения или профилактики болезней и расстройств, связанных с тирозинкиназой JAK.

Еще одним аспектом настоящего изобретения является использование соединения настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного препарата для лечения или предотвращения иммунологических, воспалительных, аутоиммунных или аллергических расстройств или болезней или отторжения трансплантата или криза отторжения трансплантата.

Еще одним аспектом настоящего изобретения является использование соединения настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного препарата для лечения или предотвращения пролиферативной болезни, в особенности рака.

В контексте данных вариантов использования изобретения болезни и расстройства, связанные с JAK, определены выше.

Еще одним аспектом настоящего изобретения является способ лечения, контроля, замедления или предотвращения у млекопитающего пациента, если он в этом нуждается, одного или более состояний, присущего группе болезней и расстройств, связанных с JAK, который включает введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически применимой соли.

Еще одним аспектом настоящего изобретения является способ лечения, контроля, замедления или предотвращения у млекопитающего пациента, если он в этом нуждается, одного или более состояний, присущего иммунологической, воспалительной, аутоиммунной или аллергической болезни или расстройству или отторжению трансплантата или кризу отторжения трансплантата, который включает введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически применимой соли.

Еще одним аспектом настоящего изобретения является способ лечения, контроля, замедления или

предотвращения у млекопитающего пациента, если он в этом нуждается, пролиферативной болезни, в особенности рака, который включает введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически применимой соли.

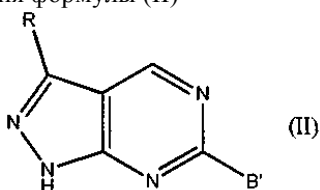
В контексте данных способов изобретения болезни и расстройства, связанные с JAK, определены выше.

При использовании по тексту настоящего документа термин "лечение" относится ко всем процессам, приводящим к замедлению, прерыванию, подавлению или остановке прогрессированию болезни, но не обязательно приводит к полному устранению симптомов.

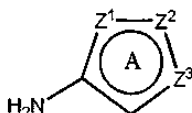
Все примеры осуществления изобретения, описанные выше в связи с фармацевтическим соединением изобретения, также относятся к первому и второму медицинским использованиям или способу изобретения.

В целом соединения настоящего изобретения могут быть изготовлены в соответствии с способом, включающим стадии:

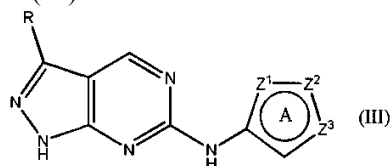
(a) проведения реакции соединения формулы (II)



в которой B' является подходящей уходящей группой, как хлоро, а R имеет значение, указанное выше, с соединением формулы

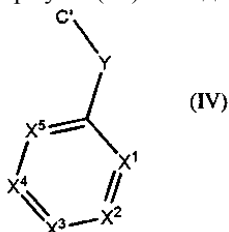


для получения соединения формулы (III)



; и

(b) проведения реакции соединения формулы (III) с соединением формулы (IV)



в которой X¹-X⁵, Y имеют значения, указанные выше, и C' является подходящей уходящей группой, как бромо, для получения соединения формулы (I).

Примерные способы изготовления соединений настоящего изобретения описаны ниже. Для специалиста в данной области очевидным является комбинировать или согласовывать такие способы, особенно при комбинировании с введением активизирующих или защитных химических групп.

Примерные обычные способы изготовления соединений в соответствии с настоящим изобретением представлены в схемах 1 и 2, в которых, например, R - это H, Y - это химическая связь (n=0) или метилен (n=1 и R⁵, R^{5a} - это H) и X¹-X⁵ - это CH (приводит к появлению фениловой группы Ph).

Схема 1

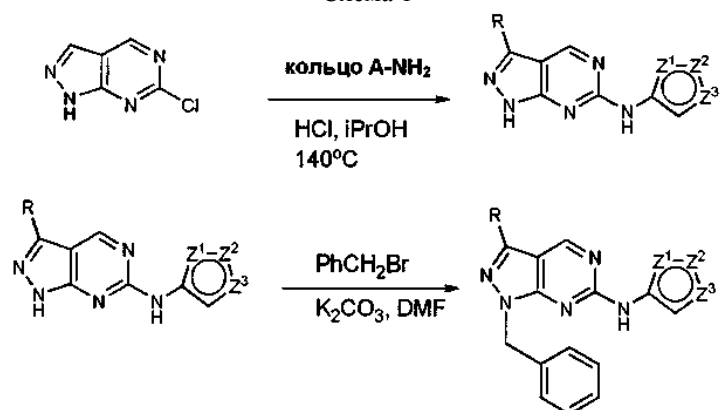
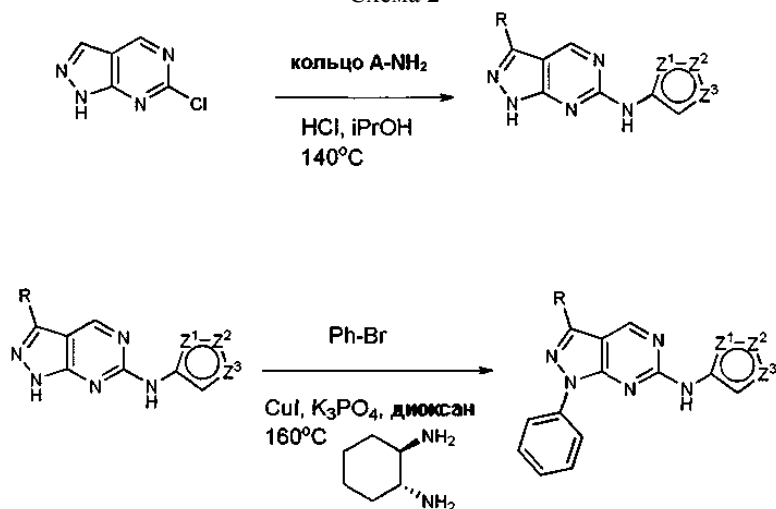


Схема 2



Примеры

Аналитические методы

Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) были получены с помощью спектрометра Bruker dpx400. Жидкостная хромато-масс-спектрометрия (ЖХСМ) была проведена с помощью спектрометра Agilent 1100 вместе с Gemini C18, 3×30 мм, 3 мкм. Скорость вертикального потока была 1,2 мл/мин, в качестве растворителя использовались вода и ацетонитрил (0,1% муравьиной кислоты - высокий pH, 0,1% аммония - низкий pH) с инъекционным объемом 3 мкл. Длина волн составляла 254 и 210 нм.

Метод А.

Столбик: Phenomenex Gemini-C18, 3×30 мм, 3 мкм. Скорость потока 1,2 мл/мин

Таблица 1

Время	Вода (%)	АЦН (%)
(мин)		
0	95	5
3	5	95
4.5	5	95
4.6	95	5
5	STOP	

Метод В.

Колонка: Phenomenex Gemini-C18, 4.6×150 мм, 5 мкм. Скорость потока: 1,0 мл/мин

Таблица 2

Время (мин)	Вода (%)	АЦН (%)
0.00	95.0	5.0
11.00	5.0	95.0
13.00	5.0	95.0
13.01	95.0	5.0
14.00	STOP	

Таблица 3

Сокращения

ACN	Ацетонитрил
Ar	Арил
aq	Водный
br	Широкий
Boc	Трет-Бутоксилкарбонил
BuLi	Бутиллитий
d	дуплет
DCM	Дихлорметан
dd	Двойной дуплет

ddd	Двойной дуплет дуплетов
DEAD	Диэтил азодикарбоксилат
DIAD	Диизопропил азодикарбоксилат
DIPEA	Диизопропилэтиламин
DME	1,2-Диметоксизтан
DMF	N,N'-Диметилформамид
DMF-DMA	N,N'-Диметилформамид диметилацетат
DMSO	N,N'-диметилсульфоксид
DP	Оседание лекарства
dt	Дуплет триплета
DTT	Дитиотрентол
EDC	1-Этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимид
EDTA	Этилендиаминтетрауксусная кислота
EtOAc	Этил ацетат
EtOH	Этанол
eq	Эквиваленты
г	Граммы
ч	Часы
HCl	Соляная кислота
H ₂ O	Вода
H ₂ S	Сероводород
HOBT	1-Гидроксibenзотриазол
HPLC	Высококачественная жидкостная хроматография
IC ₅₀	50% ингибированная концентрация
iPr	Изопропил
л	Литры
LC-MS	Жидкостная хромомасс-спектрометрия
m	Мультиплет
M	Молярный
MeOH	Метанол
Mesyl	Метансульфонилхлорид

mg	Милиграммы
MgSO ₄	Магний сульфонат
min	Минуты
mL	Миллилитры
mm	Миллиметры
mmol	Миллимоли
mol%	Молярный процент
μL	Микролитры
nm	Нанометры
NMR	Ядерный магнитный резонанс
PBS	Натрий-фосфатный буфер
q	Квартет
rpm	Изменения за минуту
rt	Комнатная температура
RT	Время удержания
s	Синглет
sat.	Насыщенный
t	Триплет
td	Триплет дуплетов
tdd	Тройной дуплет дуплетов
THF	Тетрагидрофуран
tt	Триплет триплетов
tert	Третичный

Экспериментальный

Процесс А. Стандартный процесс для синтеза 4-амино-1-N-алкилированных пиразолов.

Раствор 4-нитропиразола (300 мг, 2,65 ммоль), карбонат калия (2 экв.) и алкилирующего агента (1,1 экв.) в ацетонитриле (10 мл) подогрели при 60°C в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавили EtOAc и промыли водой. Была получена органическая фаза, осушена (MgSO₄) и сконцентрирована в вакууме. Неочищенный осадок растворили в метаноле (10 мл), добавили палладиевую чернь (50 мг) и реакцию перемешали под баллоном с углеродом в течение 18 ч. Полученную смесь профильтровали через целит и фильтрат сконцентрировали в вакууме, чтобы получить желаемый продукт.

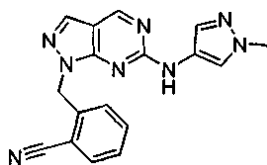
Процесс В. Стандартный процесс для синтеза 4-амино-3-метил-1-N-алкилированных пиразолов.

Раствор 3-метилпиразола (1,96 мл, 24,0 ммоль) в серной кислоте (15 мл) охладили до -5°C и добавили нитрат калия (1,1 экв.) в необходимой пропорции. Реакцию подогрели до комнатной температуры и помешивали в течение 16 ч. Смесь охладили до 0°C и нейтрализовали раствором аммоний гидроксида. Полученное твердое вещество профильтровали и проветрили, чтобы получить 3-метил-4-нитро-1Н-пиразол. Раствор 3-метил-4-нитропиразола (300 мг, 2,6 ммоль), карбонат калия (2 экв.) и алкилирующего агента (1,1 экв.) в ацетонитриле (10 мл) подогрели при 60°C в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавили EtOAc и промыли водой. Была получена органическая фаза, осушена (MgSO₄) и сконцентрирована в вакууме. Неочищенный осадок растворили в метаноле (10 мл), добавили палладиевую чернь (50 мг) и реакцию перемешали под баллоном с углеродом в течение 18 ч. Полученную смесь профильтровали через целит и фильтрат сконцентрировали в вакууме, чтобы получить желаемый продукт.

Процесс С. Стандартный процесс для синтеза 3-метокси, N-замещенных пиразолов.

Раствор 3-метокси-4-нитро-1Н-пиразола (200 мг, 1,4 ммоль), карбонат калия (2 экв.) и алкилирующего агента (1,1 экв.) в ацетонитриле (10 мл) подогрели при 60°C в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавили EtOAc и промыли водой. Была получена органическая фаза, осушена (MgSO₄) и сконцентрирована в вакууме. Неочищенный осадок растворили в метаноле (10 мл), добавили палладиевую чернь (50 мг) и реакцию перемешали под баллоном с углеродом в течение 18 ч. Полученную смесь профильтровали через целит и фильтрат сконцентрировали в вакууме, чтобы получить желаемый продукт.

Пример 1. 2-((6-(1-Метил-1Н-пиразол-4-иламино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрил



Стадия (i).

Суспензию 1-метил-1Н-пиразол-4-амин (173 мг, 1,29 ммоль), 6-хлоро-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин (200 мг, 1,29 ммоль) и HCl (25 мкл, 4М в диоксане) в изопропанол (2 мл) подогрели в микроволновой печи при 140°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь профильтровали и полученное твердое вещество промыли холодным изопропанолом и диэтиловым эфиром, чтобы получить N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

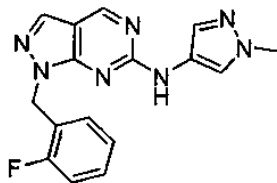
Стадия (ii).

Раствор N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (100 мг, 0,46 ммоль), 2-(бромометил)бензонитрила (1,1 экв.) и карбонат калия (2 экв.) в DMF (2 мл) смешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Полученную смесь разбавили EtOAc и промыли водой, а затем соляным раствором. Была получена органическая фаза, осушена (MgSO₄) и сконцентрирована в вакууме. Полученный осадок очистили с помощью хроматографической колонки (петролейный эфир: EtOAc), чтобы получить главный продукт.

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.94 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.09 (s, 2H), 7.91 (dd, 1H), 7.67 (td, 1H), 7.51-7.54 (m, 2H), 7.36-7.38 (m, 1H), 5.76 (s, 2H), 3.82 (s, 3H); LC-MS метод B, (ES⁺) 331.0, RT = 8.04 мин.

Пример 2. 1-(2-Фторбензил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

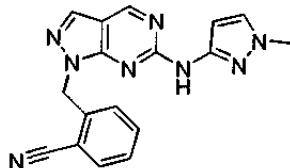
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 1-(бромометил)-2-фторбензола



¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.91 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.05-8.07 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.33-7.38 (m, 1H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.14-7.17 (m, 1H), 5.61 (s, 2H), 3.83 (s, 3H); LC-MS способ B, (ES⁺) 324.1, RT = 8.46 мин.

Пример 3. 2-((6-(1-Метил-1Н-пиразол-3-иламино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрил.

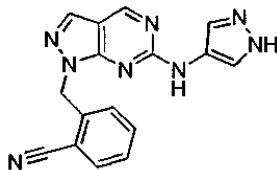
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 1-метил-1Н-пиразол-3-амин



¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8.89 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.48-7.50 (m, 1H), 7.37-7.39 (m, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 5.78 (s, 2H), 3.84 (s, 3H); LC-MS способ B, (ES⁺) 331.1, RT = 8.28 мин.

Пример 4. 2-((6-(1Н-Пиразол-4-иламино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрил.

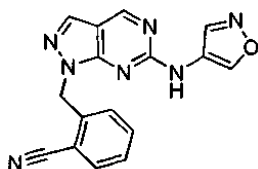
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 1Н-пиразол-4-амин



¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 12.60 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.96 (dd, 1H), 7.70-7.74 (m, 2H), 7.57 (td, 1H), 7.37-7.39 (m, 1H), 5.79 (s, 2H); LC-MS способ B, (ES⁺) 317.1, RT = 7.35 мин.

Пример 5. 2-((6-(1Н-Изоксазол-4-иламино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрил.

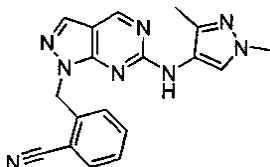
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием изоксазол-4-амин



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.18 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.62 (td, 1H), 7.49 (td, 1H), 7.36 (d, 1H), 5.82 (s, 2H); LC-MS способ В, (ES+) 318.0, RT = 8.85 мин.

Пример 6. 2-((6-(1,3-Диметил-1Н-пиразол-4-иламино)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрил.

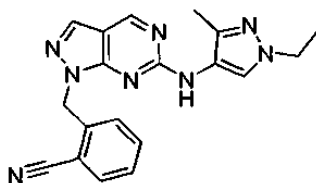
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 1,3-диметил-1Н-пиразол-4-амина



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 8.87 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.60 (td, 1H), 7.48 (td, 1H), 7.33 (d, 1H), 5.75 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.20 (s, 3H); LC-MS способ В, (ES+) 345.1, RT = 8.18 мин.

Пример 7. 2-((6-(1-Этил-3-метил-1Н-пиразол-4-иламино)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрил.

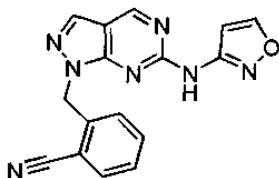
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 1-этил-3-метил-1Н-пиразол-4-амина



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.31 (br s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.66 (td, 1H), 7.51 (td, 1H), 7.31 (br s, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.03 (q, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.33 (t, 1H); LC-MS способ В, (ES+) 359.1, RT = 8.70 мин.

Пример 8. 2-((6-(Изоксазол-3-иламино)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрил.

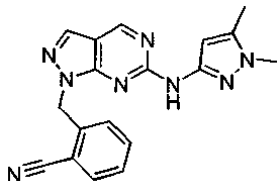
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием изоксазол-3-амина



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 10.86 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.67 (td, 1H), 7.52 (td, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 5.74 (s, 2H); LC-MS способ В, (ES+) 318.0, RT = 8.66 мин.

Пример 9. 2-((6-(1,5-Диметил-1Н-пиразол-3-иламино)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрил.

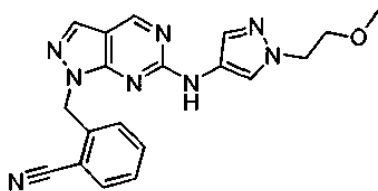
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 1,5-диметил-1Н-пиразол-3-амина



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 10.01 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.31 (d, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.24 (s, 3H); LC-MS способ В, (ES+) 345.1, RT = 8.58 мин.

Пример 10. 2-((6-(1-(2-Метоксиэтил)-1Н-пиразол-4-иламино)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрил.

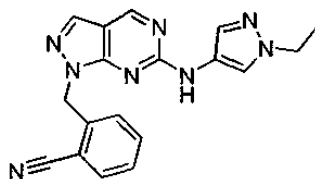
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 1-(2-метоксиэтил)-1Н-пиразол-4-амина



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.94 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.09-8.11 (m, 2H), 7.89 (dd, 1H), 7.65 (td, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.51 (td, 1H), 7.32-7.34 (m, 1H), 5.74 (s, 2H), 4.21-4.24 (m, 2H), 3.64-3.67 (m, 4H), 3.19 (s, 3H); LC-MS способ В, (ES⁺) 375.1, RT = 8.22 мин.

Пример 11. 2-((6-(1-Этил-1Н-пиразол-4-иламино)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрил.

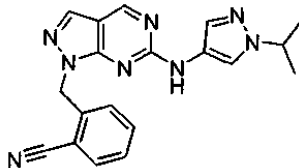
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 1-этил-1Н-пиразол-4-амина. 1-этил-1Н-пиразол-4-амин был получен в процессе А с использованием йодистого этила в качестве алкилирующего агента



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.94 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.10 (s, 2H), 7.91 (dd, 1H), 7.66 (td, 1H), 7.49-7.53 (m, 2H), 7.35-7.37 (m, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.11 (q, 2H), 1.35 (t, 3H); LC-MS способ В, (ES⁺) 345.1, RT = 8.58 мин.

Пример 12. 2-((6-(1-Изопропил-1Н-пиразол-4-иламино)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрил.

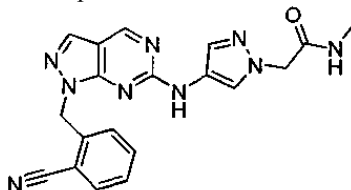
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 1-изопропил-1Н-пиразол-4-амина. 1-изопропил-1Н-пиразол-4-амин был получен в процессе А с использованием йодистого изопропила в качестве алкилирующего агента



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.93 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.66 (td, 1H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.31-7.33 (m, 1H), 5.75 (s, 2H), 4.48 (sept, 1H), 1.39 (d, 6H); LC-MS способ В, (ES⁺) 359.1, RT = 9.07 мин.

Пример 13. 2-((4-(1-(2-Цианбензил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-6-иламино)-1Н-пиразол-1-ил)-N-метилацетамид.

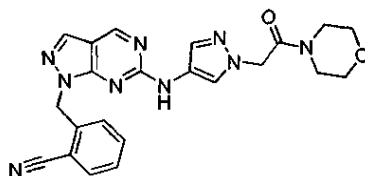
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 2-(4-амино-1Н-пиразол-1-ил)-N-метилацетамида. 2-(4-Амино-1Н-пиразол-1-ил)-N-метилацетамид был получен в процессе А с использованием 2-бromo-N-метилацетамида в качестве алкилирующего агента



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 10.00 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.88-7.90 (m, 2H), 7.66 (td, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.51 (td, 1H), 7.37-7.39 (m, 1H), 5.75 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 2.61 (d, 3H); LC-MS способ В, (ES⁺) 388.1, RT = 7.11 мин.

Пример 14. 2-((6-(1-(2-Морфолино-2-оксоэтил)-1Н-пиразол-4-иламино)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрил.

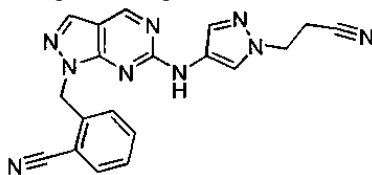
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 2-(4-амино-1Н-пиразол-1-ил)-1-морфолиноэтанона. 2-(4-Амино-1Н-пиразол-1-ил)-1-морфолиноэтанон был получен в процессе А с использованием 2-хлоро-1-морфолиноэтанона в качестве алкилирующего агента



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.98 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.10 (s, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.65 (td, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.35-7.37 (m, 1H), 5.75 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.57-3.62 (m, 4H), 3.45-3.52 (m, 4H); LC-MS способ В, (ES+) 444.1, RT = 7.43 мин.

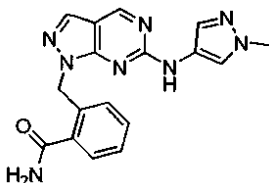
Пример 15. 2-((6-(1-(2-Цианоэтил)-1H-пиразол-4-иламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрил.

Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 3-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)пропанонитрила. 3-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)пропанонитрил был получен в процессе А с использованием 3-бромпропаннитрила в качестве алкилирующего агента



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 10.01 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.66 (td, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.51 (td, 1H), 7.40-7.42 (m, 1H), 5.77 (s, 2H), 4.38 (t, 2H), 3.05 (t, 2H); LC-MS способ В, (ES+) 370.1, RT = 7.61 мин.

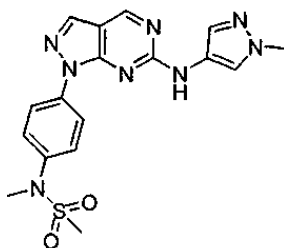
Пример 16. 2-((6-(1-Метил-1H-пиразол-4-иламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензамид



Суспензию 2-((6-(1-метил-1H-пиразол-4-иламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрила (см. пример 1) (40 мг, 0,24 ммоль), натрий гидроксид (0,5 мл, 1М в H_2O) и перекись водорода (0,2 мл 33% раствора в воде) в этаноле (5 мл) подогревали при 60°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавили EtOAc и промыли водой. Была получена органическая фаза, осушена (MgSO_4) и сконцентрирована в вакууме для получения главного продукта.

^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.95 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.10-8.16 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.37-7.40 (m, 2H), 6.95 (br s, 1H), 5.85 (s, 2H), 3.88 (s, 3H); LC-MS способ В, (ES+) 349.1, RT = 6.46 мин.

Пример 17. N-метил-N-(4-(6-(1-метил-1H-пиразол-4-иламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)фенил)метансульфонамид



Стадия (i).

Раствор 4-броманилина (1,00 г, 5,81 ммоль) и метансульфохлорида (1 экв.) в дихлорметане (10 мл) и пиридине (5 мл) смешивают при комнатной температуре в течение 18 ч. Полученную смесь разбавили дихлорметаном и промыли водой, а затем соляным раствором. Была получена органическая фаза, осушена (MgSO_4) и сконцентрирована в вакууме для получения N-(4-бромфенил)метансульфонамида.

Стадия (ii).

Раствор N-(4-бромфенил)метансульфонамида (200 мг, 0,80 ммоль), карбонат калия (2 экв.) и йодистого метила (2 экв.) в DMF (2 мл) подогревали при 60°C в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавили EtOAc и промыли водой. Была получена органическая фаза, осушена (MgSO_4) и сконцентрирована в вакууме для получения N-(4-бромфенил)-N-метилметансульфонамида.

Стадия (iii).

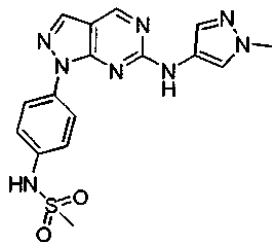
Суспензию N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (см. пример 1, ста-

дия (i)) (60 мг, 0,28 ммоль), N-(4-бромфенил)-N-метилметансульфонамид (1,1 экв.), иодид меди (0,1 экв.), фосфат калия (2 экв.) и транс-1,2-диаминоциклогексан (0,1 экв.) в диоксане (2 мл) подогревали в микроволновой печи при 160°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавили EtOAc и промыли водой. Была получена органическая фаза, осушена (MgSO₄) и сконцентрирована в вакууме. Полученный осадок очистили с помощью хроматографической колонки (петролейный эфир: EtOAc), чтобы получить главный продукт.

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 10.07 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.19 (d, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.60 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.01 (s, 3H); LC-MS способ B, (ES+) 399.1, RT = 8.18 мин.

Пример 18. N-(4-(6-(1-метил-1H-пиразол-4-иламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)фенил)метансульфонамид.

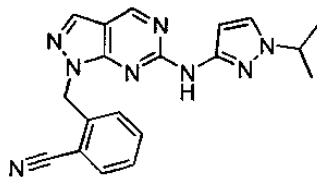
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 17 (стадии i и iii)



¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 10.02 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.09 (d, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.42 (d, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.05 (s, 3H); LC-MS способ B, (ES+) 385.1, RT = 7.55 мин.

Пример 19. 2-((6-(1-Изопропил-1H-пиразол-3-иламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрил.

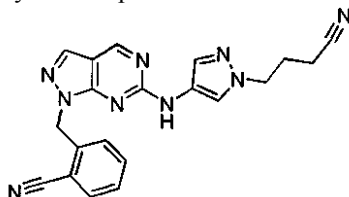
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 1-изопропил-1H-пиразол-3-амина



¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 10.15 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.61-7.67 (m, 2H), 7.51 (t, 1H), 6.73 (d, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.38 (septet, 1H), 1.39 (d, 3H); LC-MS способ B, (ES+) 359.1, RT = 9.03 мин.

Пример 20. 2-((6-(1-(3-Цианопропил)-1H-пиразол-4-иламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрил.

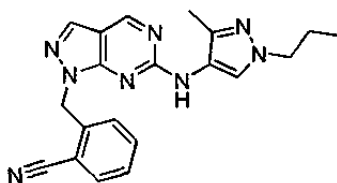
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 4-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)бутанонитрил. 4-(4-Амино-1H-пиразол-1-ил)бутанонитрил был получен в процессе A с использованием 4-бромбутанонитрила в качестве алкилирующего агента



¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.97 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.38-7.40 (m, 1H), 5.75 (s, 2H), 4.16 (t, 2H), 2.44 (t, 2H), 2.06 (quintet, 1H); LC-MS способ B, (ES+) 384.2, RT = 7.85 мин.

Пример 21. 2-((6-(3-Метил-1-пропил-1H-пиразол-4-иламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрил.

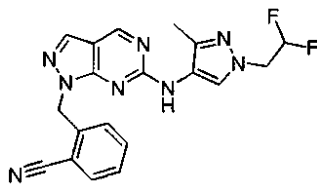
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 3-метил-1-пропил-1H-пиразол-4-амина



¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.07-9.19 (m, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.63 (t, 2H), 7.50 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 5.58 (s, 2H), 3.94 (t, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.68-1.73 (m, 2H), 0.83 (t, 3H); LC-MS способ B, (ES+) 373.2, RT = 8.51 мин.

Пример 22. 2-((6-(1-(2,2-Дифторэтил)-3-метил-1Н-пиразоло-4-иламино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрил.

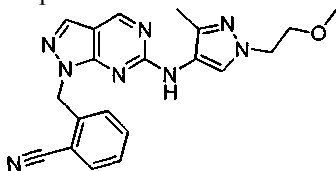
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 1-(2,2-дифторэтила)-3-метил-1Н-пиразол-4-амина



¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.40 (br s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.25 (br s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.65 (td, 1H), 7.51 (td, 1H), 7.35 (br s, 1H), 6.31 (tt, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.52 (td, 2H), 2.18 (s, 3H); LC-MS способ В, (ES⁺) 395.1, RT = 8.56 мин.

Пример 23. 2-((6-(1-(2-Метоксиэтил)-3-метил-1Н-пиразол-4-иламино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрил.

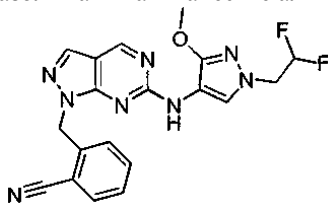
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 1-(2-метоксиэтил)-3-метил-1Н-пиразол-4-амина. 1-(2-Метоксиэтил)-3-метил-1Н-пиразол-4-амин был получен в процессе В с использованием 1-бром-2-метоксиэтана в качестве алкилирующего агента



¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.29-9.36 (m, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.65 (td, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.28-7.30 (m, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.63 (t, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); LC-MS способ В, (ES⁺) 389.1, RT = 7.86 мин.

Пример 24. 2-((6-(1-(2,2-Дифторэтил)-3-метокси-1Н-пиразол-4-иламино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрил.

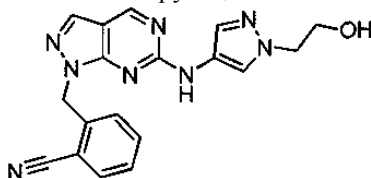
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 1-(2,2-дифторэтил)-3-метокси-1Н-пиразол-4-амина в качестве алкилирующего агента



¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.06 (br s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.09-8.14 (m, 2H), 7.89 (d, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.34 (br s, 1H), 6.29 (tt, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.44 (td, 2H), 3.82 (s, 3H); LC-MS способ В, (ES⁺) 411.1, RT = 9.14 мин.

Пример 25. 2-((6-(1-(2-Гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-иламино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрил.

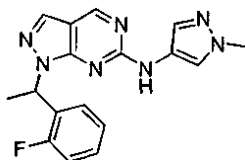
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 2-(4-амино-1Н-пиразол-1-ил)этанол. 2-(4-Амино-1Н-пиразол-1-ил)этанол был получен в процессе А с использованием 2-бромэтанола в качестве алкилирующего агента



¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.93 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.89 (dd, 1H), 7.65 (td, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.50 (td, 1H), 7.36-7.38 (m, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.86 (t, 1H), 4.11 (t, 1H), 3.68-3.72 (m, 2H); LC-MS способ В, (ES⁺) 361.1, RT = 6.74 мин.

Пример 26. 1-(1-(2-Фторфенил)этил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

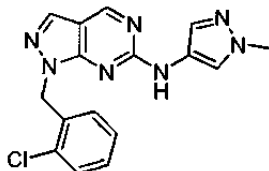
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 1-(1-(2-фторфенил)этил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амина в качестве алкилирующего агента



^1H ЯМР (d_4 -метанол) δ 8.83 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.37 (td, 1H), 7.27-7.32 (m, 1H), 7.11-7.17 (m, 2H), 6.44 (q, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.97 (d, 3H); LC-MS способ B, (ES+) 338.1, RT = 8.69 мин.

Пример 27. 1-(2-Хлорбензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

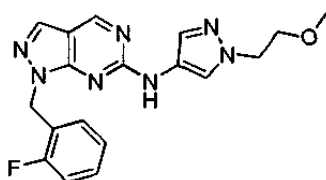
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 1-(бромметил)-2-хлорбензола в качестве алкилирующего агента



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.09 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.50-7.54 (m, 2H), 7.27-7.36 (m, 2H), 7.14 (br s, 1H), 3.81 (s, 3H); LC-MS способ B, (ES+) 340.0, RT = 8.56 мин.

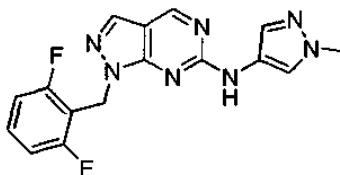
Пример 28. 1-(2-Фторбензил)-N-(1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-амина, а затем 1-(бромметил)-2-фторбензола в качестве алкилирующего агента



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.91 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.33-7.37 (m, 1H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.15 (t, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.24 (t, 2H), 3.67 (t, 2H), 3.21 (s, 3H); LC-MS способ B, (ES+) 368.1, RT = 8.19 мин.

Пример 29. 1-(2,6-Дифторбензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин

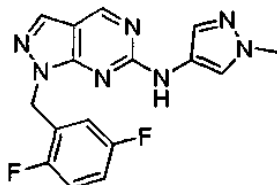


Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 2-(бромметил)-1,3-дифторбензола в качестве алкилирующего агента.

^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.89 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.40-7.48 (m, 1H), 7.10-7.15 (m, 2H), 5.59 (s, 2H), 3.84 (s, 3H); LC-MS способ B, (ES+) 342.0, RT = 7.99 мин.

Пример 30. 1-(2,5-Дифторбензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

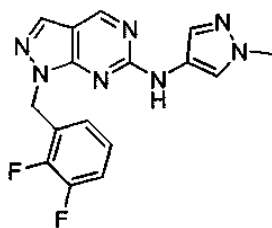
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 2-(бромметил)-1,4-дифторбензола в качестве алкилирующего агента



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.91 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.05-8.07 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.27-7.32 (m, 1H), 7.17-7.23 (m, 1H), 7.09-7.13 (m, 1H), 5.59 (s, 2H), 3.82 (s, 3H); LC-MS способ B, (ES+) 342.0, RT = 8.27 мин.

Пример 31. 1-(2,3-Дифторбензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

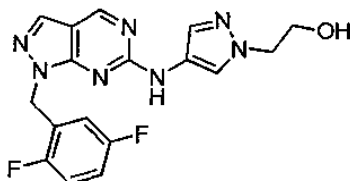
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 1-(бромметил)-2,3-дифторбензола в качестве алкилирующего агента



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.93 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.06-8.09 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.15-7.20 (m, 1H), 7.07-7.12 (m, 1H), 5.66 (s, 2H), 3.83 (s, 3H); LC-MS способ В, (ES+) 342.0, RT = 8.31 мин.

Пример 32. 2-(4-(1-(2,5-Дифторбензил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-6-иламино)-1Н-пиразол-1-ил)этанол.

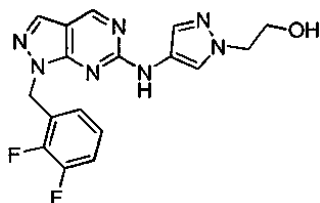
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 2-(4-амино-1Н-пиразол-1-ил)этанола и 2-(бромметил)-1,4-дифторбензола а качестве алкилирующего агента: 2-(4-Амино-1Н-пиразол-1-ил)этанол был получен в процессе А с использованием 2-бромэтанола в качестве алкилирующего агента



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.93 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.28-7.33 (m, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 7.11 (br s, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.90 (br s, 1H), 4.11-4.14 (m, 2H), 3.72-3.74 (m, 2H); LC-MS способ В, (ES+) 372.1, RT = 7.34 мин.

Пример 33. 2-(4-(1-(2,3-Дифторбензил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-6-иламино)-1Н-пиразол-1-ил)этанол.

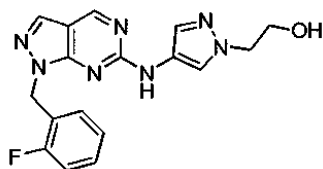
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 2-(4-амино-1Н-пиразол-1-ил)этанола и 2-(бромметил)-2,3-дифторбензола в качестве алкилирующего агента. 2-(4-Амино-1Н-пиразол-1-ил)этанол был получен в процессе А с использованием 2-бромэтанола в качестве алкилирующего агента



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.93 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.35-7.42 (m, 1H), 7.12-7.20 (m, 2H), 5.65 (s, 2H), 4.90 (t, 1H), 4.13 (t, 2H), 3.73 (q, 2H); LC-MS способ В, (ES+) 372.1, RT = 7.39 мин.

Пример 34. 2-(4-(1-(2-Фторбензил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-6-иламино)-1Н-пиразол-1-ил)этанол.

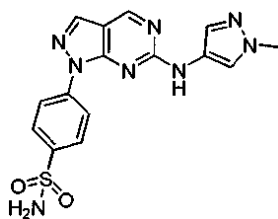
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 2-(4-амино-1Н-пиразол-1-ил)этанола и 1-(бромметил)-2-дифторбензола в качестве алкилирующего агента. 2-(4-Амино-1Н-пиразол-1-ил)этанол был получен в процессе А с использованием 2-бромэтанола в качестве алкилирующего агента



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.90 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.33-7.38 (m, 1H), 7.29 (br s, 1H), 7.21-7.26 (m, 1H), 7.14-7.18 (m, 1H), 5.95 (s, 2H), 4.91 (t, 1H), 4.13 (t, 2H), 3.73 (q, 2H); LC-MS способ В, (ES+) 354.0, RT = 7.13 мин.

Пример 35. 4-(6-(1-Метил-1Н-пиразол-4-иламино)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)бензолсульфонамид.

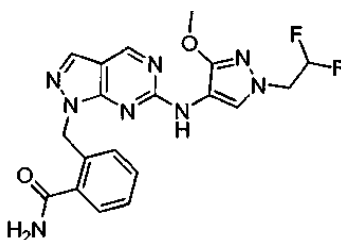
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 17, стадия (iii) с использованием 4-(бромметил)бензолсульфонамида в качестве алкилирующего агента



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 10.12 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.37-8.41 (m, 3H), 8.05 (d, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.48 (s, 2H), 3.87 (s, 3H); LC-MS способ B, (ES+) 371.0, RT = 6.68 мин.

Пример 36. 2-((6-(1-(2,2-Дифлорэтил)-3-метокси-1Н-пиразол-4-иламино)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)метил)бензамид.

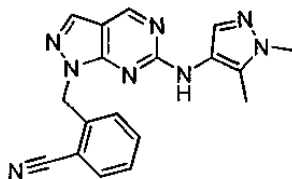
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 16 с использованием 2-((6-(1-(2,2-дифлорэтил)-3-метокси-1Н-пиразол-4-иламино)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрила (пример 24)



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 8.97 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.09 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.29-7.32 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.14-6.41 (m, 1H), 5.71 (s, 2H), 4.39-4.48 (m, 2H), 3.79 (s, 3H); LC-MS метод B, (ES+) 429.0, RT = 7.38 мин.

Пример 37. 2-((6-(1,5-Диметил-1Н-пиразол-4-иламино)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрил.

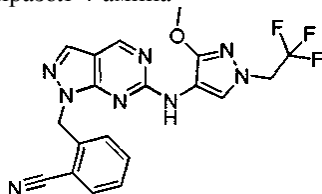
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 1,5-диметил-1Н-пиразол-4-аминхлорида



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.18 (br s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.62-7.67 (m, 2H), 7.50 (t, 1H), 7.21-7.23 (m, 1H), 5.60 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); LC-MS способ B, (ES+) 345.0, RT = 7.38 мин.

Пример 38. 2-((6-(3-Метокси-1-(2,2,2-трифлорэтил)-1Н-пиразол-4-иламино)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрил.

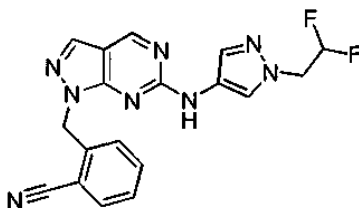
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 3-метокси-1-(2,2,2-трифлорэтил)-1Н-пиразол-4-амина



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.14 (br s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.22 (br s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.34 (br s, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.93 (q, 1H), 3.84 (s, 3H); LC-MS способ B, (ES+) 429.0, RT = 9.77 мин.

Пример 39. 2-((6-(1-(2,2-Дифлорэтил)-1Н-пиразол-4-иламино)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрил.

Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 1-(2,2-дифлорэтил)-1Н-пиразол-4-амина. 1-(2,2-Дифлорэтил)-1Н-пиразол-4-амин был получен в процессе А с использованием 2,2-дифлорметан сульфата в качестве алкилирующего агента

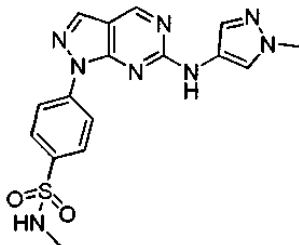


2,2-Дифлорметан сульфонат был получен путем смешивания раствора 2,2-дифлорэтанола (0,38 мл, 6,1 ммоль), метансульфонил хлорида (0,94 мл, 12,2 ммоль) и пиридина (5 мл) в дихлорметане (10 мл) при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем смесь разбавили дихлорметаном и промыли водой и соляным раствором. Была получена органическая фаза, осушена (MgSO_4) и сконцентрирована в вакууме для получения 2,2-дифлорметана сульфоната.

^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 10.03 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.64-7.68 (m, 2H), 7.52 (t, 1H), 7.37-7.40 (m, 1H), 6.21-6.49 (m, 1H), 5.77 (s, 2H), 4.56-4.65 (m, 2H); LC-MS способ B, (ES+) 381.0, RT = 8.43 мин.

Пример 40. N-метил-4-(6-(1-метил-1H-пиразол-4-иламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)бензолсульфонамид.

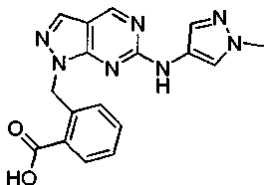
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 17, стадия (iii) с использованием 4-бром-N-метилбензолсульфонамида в качестве алкилирующего агента



4-Бром-N-метилбензолсульфонамид был получен путем смешивания раствора 4-бромбензолсульфонил (400 мг, 1,57 ммоль), метиламина (0,78 мл, 2М раствор в THF) и пиридина (1 мл) в дихлорметане (5 мл) при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем смесь разбавили дихлорметаном и промыли водой и соляным раствором. Была получена органическая фаза, осушена (MgSO_4) и сконцентрирована в вакууме для получения 4-бром-N-метилбензолсульфонамида.

^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 10.12 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.45 (d, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.00 (d, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.47 (s, 3H); LC-MS способ B, (ES+) 385.0, RT = 7.45 мин.

Пример 41. 2-((6-(1-Метил-1H-пиразол-4-иламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензойная кислота



Стадия (i).

Раствор метил-о-толуат (0,93 мл, 6,6 ммоль), N-бромсукцинимид (1,25 г, 7,0 ммоль) и азаизобутирионитрил (11 мг, 0,07 ммоль) в хлороформе (10 мл) подогрели при 65°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавили дихлорметаном и промыли водой, а затем соляным раствором. Была получена органическая фаза, осушена (MgSO_4) и сконцентрирована в вакууме для получения метил 2-(бромметил)бензоната.

Стадия (ii).

Метил 2-((6-(1-метил-1H-пиразол-4-иламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензонат был получен в соответствии с процессом в примере 1 с использованием метил 2-(бромметил)бензоат.

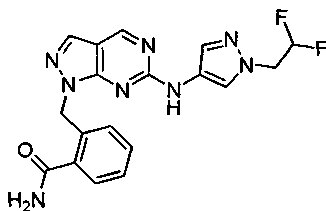
Стадия (iii).

Раствор метил 2-((6-(1-метил-1H-пиразол-4-иламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензоата (15 мг, 0,04 ммоль) и гидроксид натрия (1 мл, 4М водного раствора) в THF (3 мл) смешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем смесь окислили с помощью HCl (2M) и получили EtOAc. Была получена органическая фаза, осушена (MgSO_4) и сконцентрирована в вакууме для получения главного продукта.

^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.86 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.36-7.41 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 5.95 (s, 2H), 3.78 (s, 3H); LC-MS способ B, (ES+) 350.0, RT = 6.91 мин.

Пример 42. 2-((6-(1-(2,2-Дифлорэтил)-1H-пиразол-4-иламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензамид.

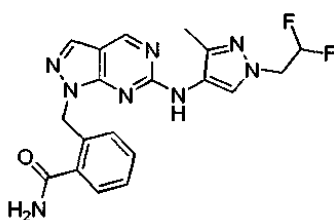
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 16 с использованием 2-((6-(1-(2,2-дифлорэтил)-3-метокси-1Н-пиразол-4-иламино)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрила (см. пример 39)



¹Н ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.96 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.59-7.62 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.30-7.33 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.19-6.46 (m, 1H), 5.79 (s, 2H), 4.56-4.64 (m, 2H); LC-MS способ В, (ES⁺) 399.0, RT = 6.80 мин.

Пример 43. 2-((6-(1-(2,2-Дифлорэтил)-3-метил-1Н-пиразол-4-иламино)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)метил)бензамид.

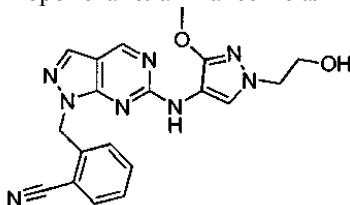
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 16 с использованием 2-((6-(1-(2,2-дифлорэтил)-3-метил-1Н-пиразол-4-иламино)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрила (см. пример 22)



¹Н ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.35 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.30-7.33 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.17-6.45 (m, 1H), 5.75 (s, 2H), 4.47-4.55 (m, 2H), 2.16 (s, 3H); LC-MS метод В, (ES⁺) 413.0, RT = 6.85 мин.

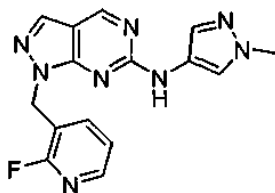
Пример 44. 2-((6-(1-(2-Гидроксиэтил)-3-метокси-1Н-пиразол-4-иламино)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрил.

Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 2-(4-амино-3-метокси-1Н-пиразол-1-ил)этанол. 2-(4-Амино-3-метокси-1Н-пиразол-1-ил)этанол был получен в процессе С с использованием 2-бромэтанола в качестве алкилирующего агента



¹Н ЯМР (d₆-DMSO) δ 8.90 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.63-7.68 (m, 1H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.85 (t, 1H), 3.96-3.99 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.66-3.71 (m, 2H); LC-MS метод В, (ES⁺) 391.0, RT = 7.12 мин.

Пример 45. 1-((2-Фторпиридин-3-ил)метил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-6-амин



Стадия (i).

Раствор 2-фторпиридин-3-карбоксальдегида (400 мг, 3,2 ммоль) и борогидрита натрия (121 мг, 3,2 ммоль) в метаноле (8 мл) смешали при комнатной температуре в течение 16 ч. Полученную смесь разбавили с помощью EtOAc и промыли водой, а затем соляным раствором. Была получена органическая фаза, осушена (MgSO₄) и сконцентрирована в вакууме для получения (2-фторпиридина-3-ил)метанола.

Стадия (ii).

Раствор (2-фторпиридин-3-ил)метанола (400 мг, 3,1 ммоль), метансульфонил хлорида (0,37 мл, 4,7 ммоль) и триэтиламина (0,88 мл, 6,30 ммоль) в дихлорметане (10 мл) смешали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем смесь разбавили дихлорметаном и промыли водой и соляным раствором. Была получена органическая фаза, осушена (MgSO₄) и сконцентрирована в вакууме для получения (2-

фторпиридин-3-ил)метил метансульфонат.

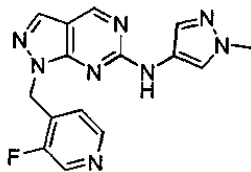
Стадия (iii).

Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием (2-фторпиридин-3-ил)метил метансульфоната.

^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.92 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.07 (s, 2H), 7.81 (brs, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.33-7.35 (m, 1H), 5.62 (s, 2H), 3.83 (s, 3H); LC-MS способ B, (ES+) 325.0, RT = 6.71 мин.

Пример 46. 1-((3-Фторпиридин-4-ил)метил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

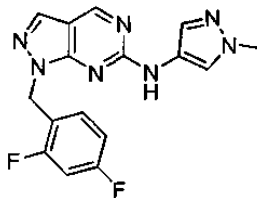
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 45 с использованием 3-фторпиридин-4-карбоксалдегида



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.95 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.19 (br s, 1H), 5.70 (s, 2H), 3.82 (s, 3H); LC-MS способ B, (ES+) 325.0, RT = 6.31 мин.

Пример 47. 1-(2,4-Дифторбензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

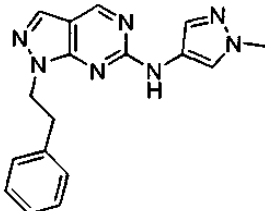
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 1-(бромметил)-2,4-дифторбензол



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.91 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.36-7.38 (m, 1H), 7.29 (td, 1H), 7.07 (td, 1H), 5.58 (s, 2H), 3.84 (s, 3H); LC-MS способ B, (ES+) 342.0, RT = 8.34 мин.

Пример 48. N-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1-фенэтил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

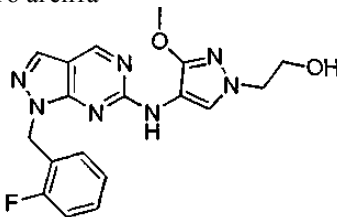
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 2-(бромэтил)бензола в качестве алкилирующего агента



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.74 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.12-7.22 (m, 5H), 4.55 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.17 (t, 2H); LC-MS способ B, (ES+) 320.0, RT = 8.46 мин.

Пример 49. 2-(4-(1-(2-Фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-иламино)-3-метокси-1H-пиразол-1-ил)этанол.

Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 2-(4-амино-3-метокси-1H-пиразол-1-ил)этанола и 2-фторбензилбромида в качестве алкилирующего агента: 2-(4-амино-3-метокси-1H-пиразол-1-ил)этанол был получен в процессе C с использованием 2-бромэтанола в качестве алкилирующего агента

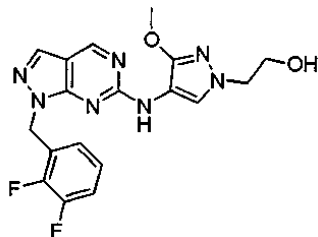


^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 8.88 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.33-7.36 (m, 1H), 7.13-7.27 (m, 3H), 5.51 (s, 2H), 4.87 (t, 1H), 3.95-3.98 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.68-3.71 (m, 2H); LC-MS способ B, (ES+) 384.0, RT = 7.51 мин.

Пример 50. 2-(4-(1-(2,3-Дифторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-иламино)-3-метокси-1H-пиразол-1-ил)этанол.

Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием

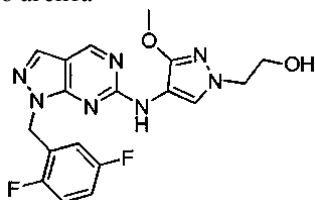
2-(4-амино-3-метокси-1H-пиразол-1-ил)этанола и 2,3-дифторбензилбромида в качестве алкилирующего агента: 2-(4-амино-3-метокси-1H-пиразол-1-ил)этанол был получен в процессе С с использованием 2-бромэтанола в качестве алкилирующего агента



^1H ЯМР (d_4 -метанол) δ 8.85 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.16-7.25 (m, 2H), 7.04-7.11 (m, 3H), 5.65 (s, 2H), 4.07-4.10 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.87-3.90 (m, 2H); LC-MS способ В, (ES+) 402.0, RT = 7.78 мин.

Пример 51. 2-(4-(1-(2,5-Дифторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-иламино)-3-метокси-1H-пиразол-1-ил)этанол.

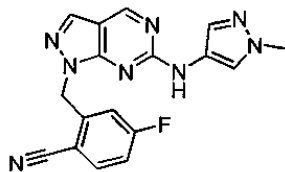
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 2-(4-амино-3-метокси-1H-пиразол-1-ил)этанола и 2,5-дифторбензилбромида в качестве алкилирующего агента. 2-(4-Амино-3-метокси-1H-пиразол-1-ил)этанол был получен в процессе С с использованием 2-бромэтанола в качестве алкилирующего агента



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 8.89 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.19-7.32 (m, 3H), 7.02-7.08 (m, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.87 (t, 1H), 3.95-3.99 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.68-3.72 (m, 2H); LC-MS способ В, (ES+) 402.0, RT = 7.74 мин.

Пример 52. 4-Фтор-2-((6-(1-метил-1H-пиразол-4-иламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрил.

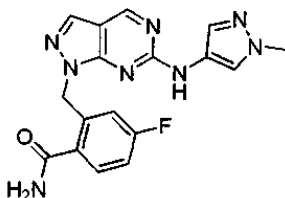
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 3-(бромметил)-4-фторбензонитрила в качестве алкилирующего агента



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.95 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.11 (s, 2H), 8.04 (dd, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.43 (td, 1H), 7.23-7.27 (m, 1H), 5.76 (s, 2H), 3.83 (s, 3H); LC-MS способ В, (ES+) 349.0, RT = 7.91 мин.

Пример 53. 4-Фтор-2-((6-(1-метил-1H-пиразол-4-иламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензамид.

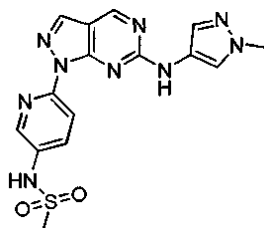
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 16 с использованием 4-фтор-2-((6-(1-метил-1H-пиразол-4-иламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрил (см. пример 52)



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 10.22 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.06-8.12 (m, 3H), 7.61-7.63 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.20 (td, 1H), 5.81 (s, 2H), 3.83 (s, 3H); LC-MS способ В, (ES+) 367.0, RT = 6.41 мин.

Пример 54. N-(6-(6-(1-метил-1H-пиразол-4-иламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиридин-3-ил)метансульфонамид.

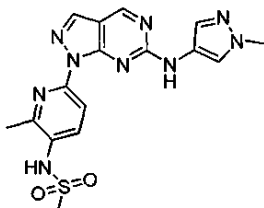
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 17 (стадии i и iii) с использованием 6-бромпиридин-3-амина



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 10.10 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.22-8.41 (m, 2H), 7.98-8.00 (m, 1H), 7.90-7.92 (m, 1H), 7.39-7.68 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.14 (s, 3H); LC-MS способ B, (ES+) 386, RT = 6.16 мин.

Пример 55. N-(2-метил-6-(6-(1-метил-1H-пиразол-4-иламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиридин-3-ил)метансульфонамид.

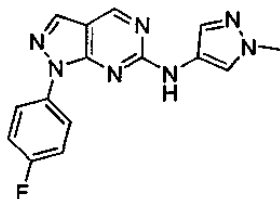
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 17 (стадии i и iii) с использованием 6-бром-2-метилпиридин-3-амина



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 10.09 (s, 1H), 9.53 (brs, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.31 (s, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.89-7.94 (m, 1H), 7.79-7.84 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.70 (s, 3H); LC-MS способ B, (ES+) 400, RT = 6.17 мин.

Пример 56. 1-(4-Фторфенил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амина.

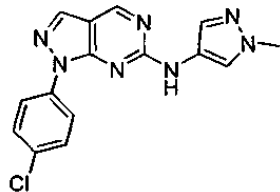
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 17 (стадия iii) с использованием 1-бром-4-фторбензола



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 10.04 brs, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.29-8.30 (m, 1H), 8.15-8.17 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.47-7.48 (m, 2H), 3.84 (s, 3H); LC-MS способ B, (ES+) 310, RT = 8.64 мин.

Пример 57. 1-(4-Хлорфенил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

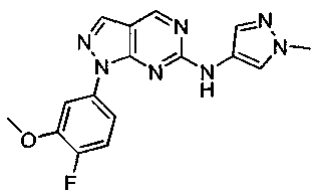
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 17 (стадия iii) с использованием 1-бром-4-хлорбензол



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 10.04 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.16-8.19 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.64-7.66 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 3.82 (s, 3H); LC-MS способ B, (ES+) 326, RT = 9.86 мин.

Пример 58. 1-(4-Фтор-3-метоксифенил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

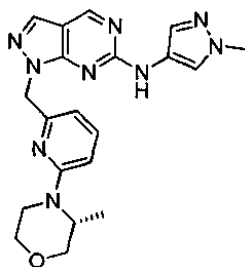
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 17 (стадия iii) с использованием 4-бром-1-фтор-2-метоксибензол



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 10.01 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.91-7.92 (m, 2H), 7.66-7.71 (m, 2H), 7.45-7.50 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.83 (s, 3H); LC-MS способ B, (ES+) 340, RT = 8.97 мин.

Пример 59. (R)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-((6-(3-метилморфолино)пиридин-2-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

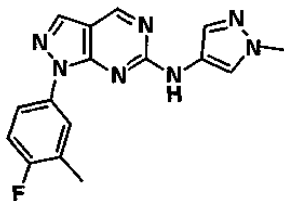
Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 188 с использованием (R)-3-метилморфолина



^1H ЯМР (d_6 -ацетон) δ 8.86 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.44 (t, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.36 (bs, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.24 (d, 1H), 3.88 - 3.75 (m, 5H), 3.60 (dt, 2H), 3.45 (td, 1H), 3.03 (ddd, 1H), 1.04 (d, 3H); LC-MS способ В, (ES+) 406, RT = 7.28 мин.

Пример 60. 1-(4-Фтор-3-метилфенил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

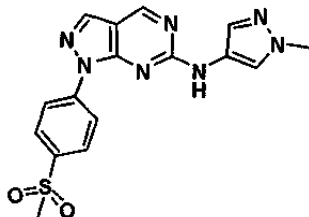
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 74 с использованием 4-фтор-3-метил-фенилбороновой кислоты



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 10.04 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.99 - 7.88 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.40 (s, 3H); LC-MS способ В, (ES+) 324.0, RT = 9.30 мин.

Пример 61. N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амид.

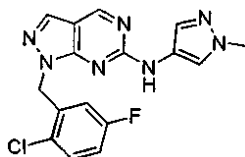
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 74 с использованием 4-метансульфонилфенилбороновой кислоты



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 10.14 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.51 (d, J = 7.5 Гц, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.17 (d, J = 7.5 Гц, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.30 (s, 3H); LC-MS способ В, (ES+) 370.0, RT = 7.38 мин.

Пример 62. 1-(2-Хлор-5-фторбензол)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

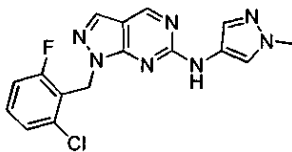
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 2-(бромметил)-1-хлор-4-фторбензола



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.91 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.54-7.59 (m, 2H), 7.24 (td, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.81 (s, 3H); LC-MS способ В, (ES+) 358.0, RT = 8.83 мин.

Пример 63. 1-(2-Хлор-6-фторбензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

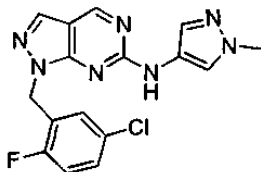
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 (стадия ii) с использованием 2-(бромметил)-1-хлор-3-фторбензола



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.89 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.37-7.39 (m, 1H), 7.31-7.21 (m, 1H), 5.66 (s, 2H), 3.85 (s, 3H); LC-MS способ В, (ES+) 358.0, RT = 8.45 мин.

Пример 64. 1-(5-Хлор-2-фторбензил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

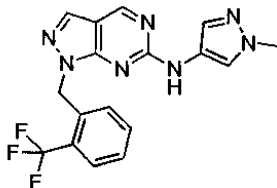
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 (стадия ii) с использованием 2-(бромметил)-4-хлор-3-фторбензола



¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.92 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.42-7.46 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.29-7.33 (m, 1H), 5.61 (s, 2H), 3.84 (s, 3H); LC-MS способ B, (ES+) 358.0, RT = 8.81 мин.

Пример 65. N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(2-(трифторметил)бензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

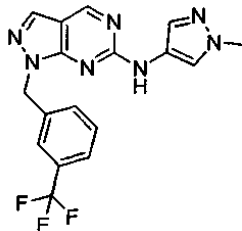
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 (стадия ii) с использованием 1-(бромметил)-2-трифторметилбензола



¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.92 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.56-7.60 (m, 1H), 7.50-7.54 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 5.74 (s, 2H), 3.77 (s, 3H); LC-MS способ B, (ES+) 374.0, RT = 9.03 мин.

Пример 66. N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(3-(трифторметил)бензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

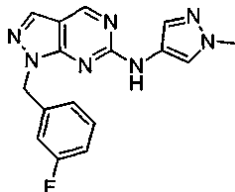
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 (стадия ii) с использованием 1-(бромметил)-3-трифторметилбензола



¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.92 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.09 (s, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.54-7.60 (m, 3H), 5.70 (s, 2H), 3.83 (s, 3H); LC-MS способ B, (ES+) 374.0, RT = 8.97 мин.

Пример 67. 1-(3-Фторбензил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

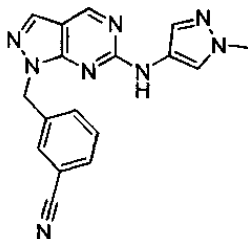
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 (стадия ii) с использованием 1-(бромметил)-3-фторбензола



¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.90 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.36-7.41 (m, 1H), 7.09-7.14 (m, 3H), 5.60 (s, 2H), 3.83 (s, 3H); LC-MS способ B, (ES+) 324.0, RT = 8.05 мин.

Пример 68. 3-((6-((1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрил.

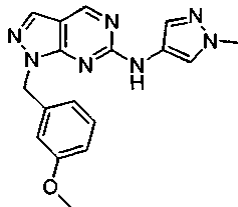
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 (стадия ii) с использованием 3-(бромметил)бензонитрила



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.91 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.76-7.80 (m, 2H), 7.53-7.57 (m, 3H), 5.60 (s, 2H), 3.84 (s, 3H); LC-MS способ B, (ES+) 331.0, RT = 7.49 мин.

Пример 69. 1-(3-Метоксибензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

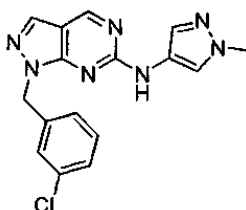
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 (стадия ii) с использованием 1-(бромметил)-3-метоксибензола



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.87 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.06 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.82-6.86 (m, 2H), 5.53 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.69 (s, 3H); LC-MS способ B, (ES+) 336.0, RT = 7.89 мин.

Пример 70. 1-(3-Хлорбензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

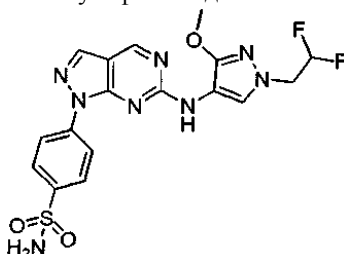
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 (стадия ii) с использованием 1-(бромметил)-3-хлорбензола



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.90 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.35-7.39 (m, 3H), 7.22-7.24 (m, 1H), 5.59 (s, 2H), 3.84 (s, 3H); LC-MS способ B, (ES+) 340.0, RT = 8.62 мин.

Пример 71. 4-(6-((1-(2,2-Дифторэтил)-3-метокси-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)бензолсульфонамид.

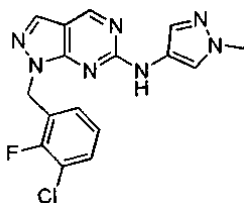
Следующее соединение было получено в соответствии с процессами в примере 1 (стадия i) с использованием 1-(2,2-дифторэтил)-3-метокси-1H-пиразол-4-амина, чтобы получить N-(1-(2,2-дифторэтил)-3-метокси-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин, а затем в примере 17 (стадия iii) с использованием 4-бромбензолсульфонамида в качестве алкилирующего агента



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 8.89 (s, 1H), 8.41 (br s, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.03-8.06 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 5.97-6.26 (m, 1H), 4.31-4.39 (m, 2H), 3.97 (s, 3H); LC-MS способ B, (ES+) 451.0, RT = 7.73 мин.

Пример 72. 1-(3-Хлор-2-фторбензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

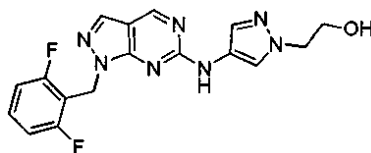
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 (стадия ii) с использованием 1-(бромметил)-3-хлор-2-фторбензола



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.92 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.06-8.09 (m, 2H), 7.52-7.57 (m, 2H), 7.18-7.25 (m, 2H), 5.66 (s, 2H), 3.84 (s, 3H); LC-MS способ B, (ES+) 357.9, RT = 8.73 мин.

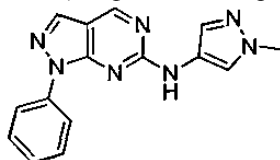
Пример 73. 2-(4-((1-(2,6-Дифторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)этанол.

Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 2-(бромметил)-1,3-дифторбензола и 2-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)этанола, полученных в соответствии с процессом A с использованием 2-бромэтанола в качестве алкилирующего агента



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.88 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.42-7.49 (m, 1H), 7.11-7.16 (m, 2H), 5.59 (s, 2H), 4.90 (t, 1H), 4.13-4.16 (m, 2H), 3.74-3.76 (m, 2H); LC-MS способ В, (ES+) 372.0, RT = 6.99 мин.

Пример 74. N-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1-фенил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.



Стадия (i).

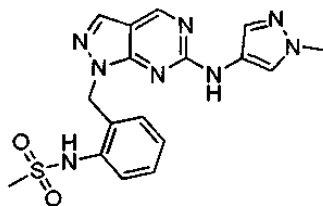
Суспензию 6-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (100 мг, 0,65 ммоль), фенилборной кислоты (1,5 экв.), уксуснокислой меди (2 экв.) и пиридина (2 экв.) в дихлорметане (2 мл) подогрели при 80°C в течение 15 мин. После охлаждения до комнатной температуры смесь профильтровали и полученный фильтрат сконцентрировали для получения 6-хлор-1-фенил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина в виде зеленого масла (138 мг, 92%), которое использовалось в следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия (ii).

Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 (стадия i) с использованием 6-хлор-1-фенил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина и 1-метил-1H-пиразол-4-амин.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.87 (s, 1H), 8.18 (dt, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.55 (dt, 2H), 7.34 (t, 1H), 3.92 (s, 3H); LC-MS способ В, (ES+) 292, RT = 8.31 мин.

Пример 75. N-(2-((6-((1-Метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)метансульфонамид



Стадия (i).

Раствор 6-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (305 мг, 1,97 ммоль), 2-нитробензилбромида (1,97 ммоль) и карбоната калия (3,94 ммоль) в DMF смешали при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученную смесь промыли водой, выделили с помощью DCM и затем осушили с использованием гидрофобной фритты. Органическая фаза была сконцентрирована в вакууме для получения коричневого масла. Полученное масло очистили с помощью хроматографической испарительной колонки (DCM:EtOAc) для получения 6-хлор-1-(2-нитробензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина в виде желтого твердого вещества.

Стадия (ii).

Суспензию 6-хлор-1-(2-нитробензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (170 мг, 0,59 ммоль) и хлорида олова (2,95 ммоль) в этаноле смешали при комнатной температуре в течение 16 ч. Полученную смесь промыли водой, выделили с помощью DCM и затем осушили с использованием гидрофобной фритты.

Органическая фаза была сконцентрирована в вакууме для получения 2-((6-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)анилина.

Стадия (iii).

Суспензию 2-((6-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)анилина (260 мг, 1,00 ммоль) и метансульфонил хлорида (1,65 ммоль) в DCM:пиридин (50:50) смешали при комнатной температуре в течение 17 ч. Полученную смесь промыли водой, выделили с помощью DCM и затем осушили с использованием гидрофобной фритты. Органическая фаза была сконцентрирована в вакууме для получения 2-((6-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)метансульфонамида в виде желтого клейкого вещества.

Стадия (iv).

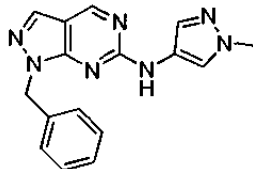
Суспензию N-(2-((6-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)метансульфонамида (53 мг, 0,16 ммоль), 1-метил-1H-пиразол-4-амин (0,24 ммоль) и HCl (0,26 ммоль, 4M в диоксане) в изопропанол подогрели в микроволновой печи при 140°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь промыли водой, выделили с помощью DCM и затем осушили с использованием гидрофобной фритты. Органическая фаза была сконцентрирована в вакууме. Очистка была выполнена препаративной HPLC. Необходимые части были сконцентрированы в вакууме для получения главного соеди-

нения.

^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.88 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.13 (t, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.71 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.06 (s, 3H); LC-MS способ B, (ES+) 399, RT = 7.14 мин.

Пример 76. 1-Бензил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

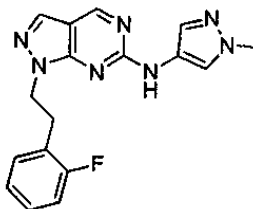
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 (стадия ii) с использованием (бромметил)бензола



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.86 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.27-7.33 (m, 5H), 5.56 (s, 2H), 3.85 (s, 3H); LC-MS способ B, (ES+) 306, RT = 7.86 мин.

Пример 77. 1-(2-Фторбензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

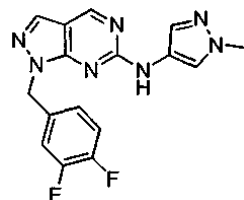
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 (стадия ii) с использованием 1-(2-бромэтил)-2-фторбензола



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.74 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.12-7.18 (m, 2H), 7.09 (t, 1H), 7.01 (t, 1H), 4.56 (t, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.19 (t, 2H); LC-MS способ B, (ES+) 338, RT = 8.29 мин.

Пример 78. 1-(3,4-Дифторбензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

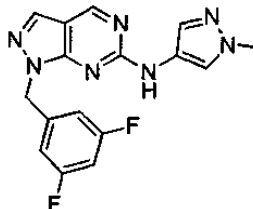
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 (стадия ii) с использованием 4-(бромметил)-1,2-дифторбензола



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.90 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.07 (s, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.37-7.44 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.84 (s, 3H); LC-MS способ B, (ES+) 342.0, RT = 8.31 мин.

Пример 79. 1-(3,5-Дифторбензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

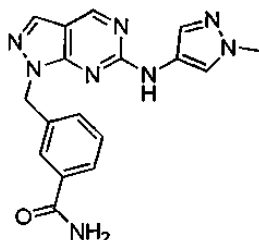
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 (стадия ii) с использованием 1-(бромметил)-3,5-дифторбензола



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.91 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.15-7.20 (m, 1H), 6.98-7.00 (m, 2H), 5.62 (s, 2H), 3.83 (s, 3H); LC-MS способ B, (ES+) 342.0, RT = 8.37 мин.

Пример 80. 3-(((6-((1-Метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензамид.

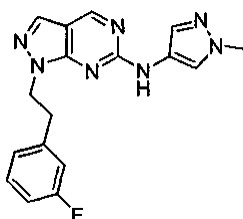
3-(((6-((1-Метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрил (пример 68) гидролизovali в соответствии с процессом в примере 16 для получения главного соединения



^1H ЯМР ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 9.94 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.04-8.09 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.82-7.85 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.44-7.48 (m, 3H), 5.66 (s, 2H), 3.89 (s, 3H); LC-MS способ В, (ES+) 349.0, RT = 5.93 мин.

Пример 81. 1-(3-Фторбензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

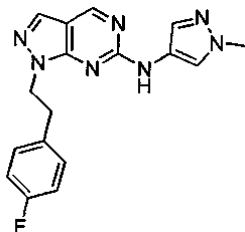
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 (стадия ii) с использованием 1-фтор-3-(2-бромэтил)бензола



^1H ЯМР ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 9.71 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.17 (q, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.90-6.93 (m, 2H), 4.57 (t, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.19 (t, 2H); LC-MS способ В, (ES+) 338, RT = 8.26 мин.

Пример 82. 1-(4-Фторбензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

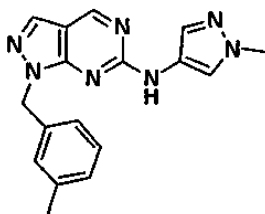
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 (стадия ii) с использованием 1-(2-бромэтил)-4-фторбензола



^1H ЯМР ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 9.71 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.15 (dd, 2H), 6.98 (t, 2H), 4.54 (t, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.16 (t, 2H); LC-MS способ В, (ES+) 338, RT = 8.26 мин.

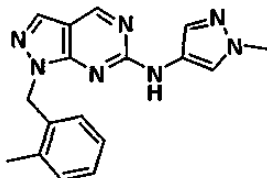
Пример 83. N-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(3-метилбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 (стадия ii) с использованием 1-(бромметил)-3-метилбензола



^1H ЯМР ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 9.87 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.05 (s, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.08 (d, 2H), 5.51 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.25 (s, 3H); LC-MS способ В, (ES+) 320.0, RT = 8.41 мин.

Пример 84. N-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(2-метилбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.



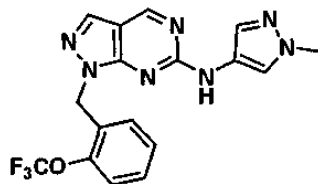
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 (стадия ii) с использованием 1-(бромметил)-2-метилбензола.

^1H ЯМР ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 9.86 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.05 (s, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.23 - 7.03 (m, 4H), 5.54 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.36 (s, 3H); LC-MS способ В, (ES+) 320.0, RT = 8.36 мин.

Пример 85. N-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(2-(трифторметокси)бензил)-1H-пиразоло[3,4-

d]пиримидин-6-амин.

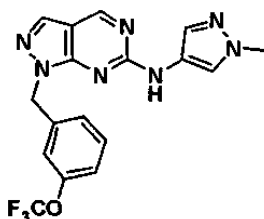
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 (стадия ii) с использованием 1-(бромметил)-2-(трифторметокси)бензола



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.89 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 2H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 3.81 (s, 3H); LC-MS способ B, (ES+) 390.0, RT = 9.08 мин.

Пример 86. N-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(3-(трифторметокси)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

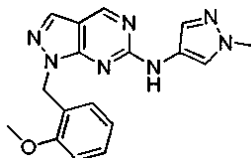
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 (стадия ii) с использованием 1-(бромметил)-3-(трифторметокси)бензола



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.91 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 1H), 7.40 - 7.20 (m, 3H), 5.65 (s, 2H), 3.83 (s, 3H); LC-MS способ B, (ES+) 390.0, RT = 9.21 мин.

Пример 87. 1-(2-Метоксибензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

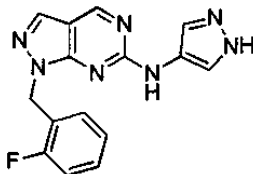
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 (стадия ii) с использованием 1-(хлорметил)-2-(метокси)бензола



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.83 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.59-7.62 (m, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.83-6.91 (m, 2H), 5.51 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H); LC-MS способ B, (ES+) 336.0, RT = 8.01 мин.

Пример 88. 1-(2-Фторбензил)-N-(1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

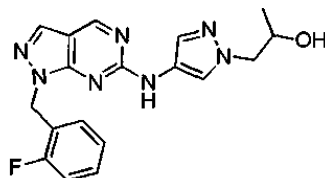
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 (стадия ii) с использованием 1-(бромметил)-2-фторбензола и 6-хлоро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин, а затем в соответствии с примером 1 (стадия i) с использованием 6-хлоро-1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина и 1-метил-1H-пиразол-4-амина



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 12.5 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.09-8.05 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.38-7.13 (m, 3H), 5.58 (s, 2H); LC-MS способ B, (ES+) 310.0, RT = 7.23 мин.

Пример 89. 1-(4-((1-(2-Фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ол.

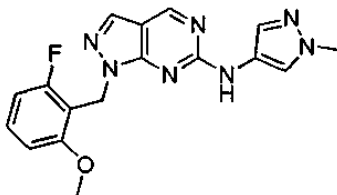
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 (стадия ii) с использованием 1-(бромметил)-2-фторбензола и 6-хлоро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин, а затем в соответствии с примером 1 (стадия i) с использованием 6-хлоро-1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина и 1-метил-1H-пиразол-1-илпропан-2-ол 2-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ол был получен в процессе A с использованием 1-бромпропан-2-ол в качестве алкилирующего агента



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.88 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.34-7.36 (m, 1H), 7.12-7.30 (m, 3H), 5.58 (s, 2H), 4.90 (d, 1H), 3.95-3.99 (m, 2H), 3.55-3.60 (m, 1H), 1.01 (d, 3H); LC-MS способ В, (ES+) 368.0, RT = 7.45 мин.

Пример 90. 1-(2-Фтор-6-метоксибензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

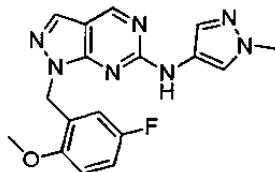
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 (стадия ii) с использованием 2-(бромметил)-1-фтор-3-метоксибензола



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.83 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.37 (q, 1H), 6.76-6.83 (m, 2H), 5.51 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.73 (s, 3H); LC-MS способ В, (ES+) 354.0, RT = 8.01 мин.

Пример 91. 1-(5-Фтор-2-метоксибензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

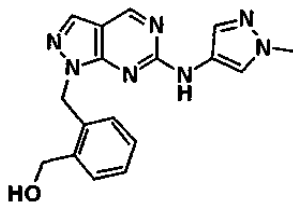
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 (стадия ii) с использованием 2-(бромметил)-4-фтор-1-метоксибензола



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.86 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.05-7.14 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.82 (s, 3H); LC-MS способ В, (ES+) 354.0, RT = 8.27 мин.

Пример 92. 2-(((6-((1-Метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)метанол.

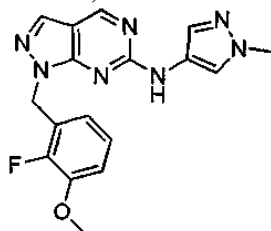
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 (стадия ii) с использованием (2-(бромметил)фенил)метанола



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.88 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.16 - 8.01 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 5.29 (t, J = 5.5 Гц, 1H), 4.69 (d, J = 5.5 Гц, 2H), 3.82 (s, 3H); LC-MS способ В, (ES+) 336.0, RT = 6.72 мин.

Пример 93. 1-(2-Фтор-3-метоксибензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 45 (стадия ii) с использованием (2-фтор-3-метоксифенил)метанола, а затем в соответствии с примером 1 (стадия ii)

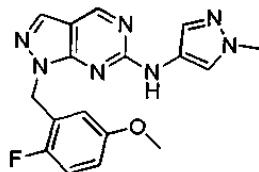


^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.89 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.05 (s, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.02-7.09 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 5.59 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (s, 3H); LC-MS способ В, (ES+) 354.0, RT = 7.97 мин.

Пример 94. 1-(2-Фтор-5-метоксибензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

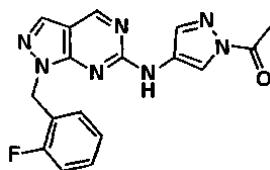
мидин-6-амин.

Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 45 (стадия ii) с использованием (2-фтор-5-метоксифенил)метанола, а затем в соответствии с примером 1 (стадия ii)



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.90 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.16 (t, 1H), 6.86-6.91 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.64 (s, 3H); LC-MS способ B, (ES+) 354.0, RT = 8.07 мин.

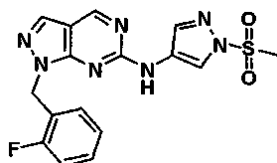
Пример 95. 1-(4-((1-(2-Фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)этанон



В раствор 1-(2-фторбензил)-N-(1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (56 мг, 0,18 ммоль), (пример 88), в DCM (2 мл) добавили триэтиламин (38 мкл, 1,5 экв.) и ацетилхлорид (15 мкл, 1,2 экв.). После смешивания в течение 30 мин при комнатной температуре смесь, участвующую в реакции, охладили водой. Водная фаза получена с помощью DCM и смешанные органические фазы осушили над натрий сульфатом и сконцентрировали в вакууме. Осадок очистили с помощью препаративной HPLC, чтобы получить главный продукт.

^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 10.25 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.41 -7.31 (m, 2H), 7.26 - 7.12 (m, 2H), 5.60 (s, 2H), 2.63 (s, 3H); LC-MS способ B, (ES+) 352.0, RT = 9.09 мин.

Пример 96. 1-(2-Фторбензил)-N-(1-(метилсульфонил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин



Стадия (i).

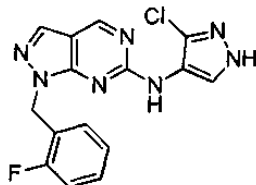
К раствору 4-нитро-1H-пиразол (250 мг, 2,2 ммоль) в DCM (5 мл) добавили триэтиламин (0,46 мл, 1,5 экв.) и метансульфохлорид (0,20 мл, 1,2 экв.). После смешивания в течение 1 ч при комнатной температуре добавили воду и с помощью DCM была получена водная фаза. Смешанные органические фазы осушили над натрий сульфатом и сконцентрировали в вакууме. Осадок растворили в 5 мл метанола и палладиевой черни, добавленных в инертной среде. Реакционную смесь быстро перемешивают при комнатной температуре в водородной среде. Полученную смесь профильтровали через целит и фильтрат, сконцентрированный в вакууме, чтобы получить 1-(метилсульфонил)-1H-пиразол-4-амин в виде коричневого масла (0,34 г, 2,1 ммоль, 96%).

Стадия (ii).

Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 (стадия ii) с использованием 1-(бромметил)-2-фторбензола и 6-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин, а затем в соответствии с примером 1 (стадия i) с использованием 6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина и 1-(метилсульфонил)-1H-пиразол-4-амин.

^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 10.26 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.43 - 7.29 (m, 2H), 7.26 - 7.14 (m, 2H), 5.60 (s, 2H), 3.50 (s, 3H); LC-MS способ B, (ES+) 387.9, RT = 8.61 мин.

Пример 97. N-(3-Хлор-1H-пиразол-4-ил)-1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин



Стадия (i).

Раствор 4-нитропиразол (500 мг, 4,4 ммоль) и палладий на оксиде алюминия (50 мг) в этаноле (10 мл) и соляной кислоты (2 мл, 6M водяного раствора) смешали при комнатной температуре под баллоном

с H_2 в течение 16 ч. Затем смесь профильтровали через целит и фильтрат сконцентрировали в вакууме, чтобы получить 3-хлор-1H-пиразол-4-амин.

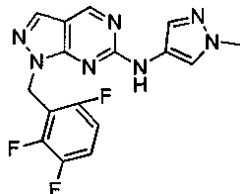
Стадия (ii).

Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 (стадия ii) с использованием 1-(бромметил)-2-фторбензола и 6-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина, а затем в соответствии с примером 1 (стадия i) с использованием 6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина и 3-хлор-1H-пиразол-4-амина.

1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 12.92 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.34-7.36 (m, 1H), 7.14-7.24 (m, 3H), 5.51 (s, 2H); LC-MS способ B, (ES+) 343.9, RT = 8.26 мин.

Пример 98. N-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(2,3,6-трифторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

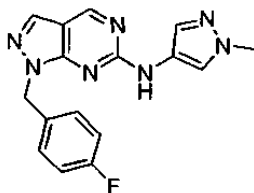
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 (стадия ii) с использованием 2-(бромметил)-1,3,4-трифторбензола



1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.92 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.70-7.42 (m, 2H), 7.19 (tdd, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.85 (s, 3H); LC-MS способ B, (ES+) 360, RT = 8.18 мин.

Пример 99. 1-(4-Фторбензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

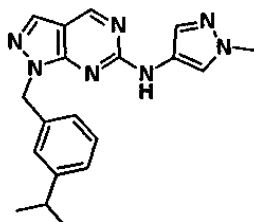
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 (стадия ii) с использованием 1-(бромметил)-4-фторбензола



1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.88 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.06 (s, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.36 (s, 2H), 7.18 (ddd, 2H), 5.56 (s, 2H), 3.84 (s, 3H); LC-MS способ B, (ES+) 324, RT = 8.06 мин.

Пример 100. 1-(3-Изопропилбензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

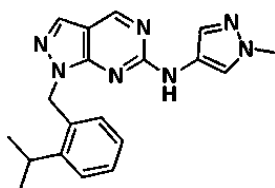
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 45 с использованием 3-изопропилбензальдегида



1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.72 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.03 - 6.99 (m, 1H), 6.96 - 6.89 (m, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.74 - 2.64 (m, 1H), 1.01 (s, 3H), 1.00 (s, 3H); LC-MS способ B, (ES+) 348.0, RT = 9.48 мин.

Пример 101. 1-(2-Изопропилбензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 45 с использованием 2-изопропилбензальдегида



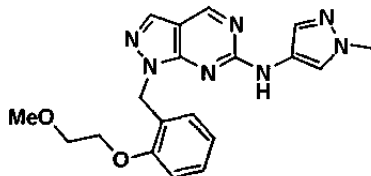
1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.85 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.04 (s, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 7.17 - 7.08 (m, 2H), 5.61 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.59 - 3.47 (m, 1H), 1.09 (s, 3H), 1.08 (s, 3H),); LC-MS способ B, (ES+) 348.0, RT = 9.34 мин.

Пример 102. 1-(2-(2-Метоксиэтокси)бензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-

d]пиримидин-6-амин.

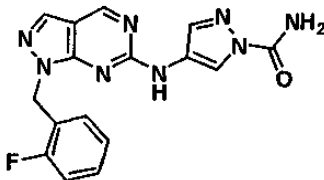
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 45 с использованием 2-(2-метоксиэтокс)бенzalдегида, который синтезировали следующим образом.

Смесь салицилальдегида (0,50 мл, 4,7 ммоль), (2-бромметил)метилэтера (0,54 мл, 1,2 экв.) и калий карбоната (0,66 г, 1 экв.) в метаноле (1,5 мл) нагрели в микроволновой печи до 100°C в течение 2 ч. После парообразования осадок растерли в порошок с помощью петролейного эфира и порошок сконцентрировали в вакууме, чтобы получить 2-(2-метоксиэтокс)бенzalдегид в виде желтого масла (0,64 г, 3,6 ммоль, 75%).



¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.82 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 7.06 - 7.01 (m, 1H), 6.99 - 6.82 (m, 2H), 5.52 (s, 2H), 4.13 - 4.08 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.59 - 3.53 (m, 2H), 3.21 (s, 3H); LC-MS способ В, (ES⁺) 380.0, RT = 7.83 мин.

Пример 103. 4-((1-(2-Фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-карбоксамид

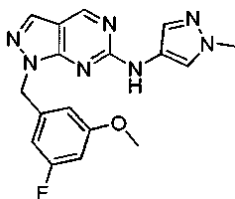


К раствору 1-(2-фторбензил)-N-(1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (пример 88), (111 мг, 0,3 ммоль) в ACN/H₂O (9:1, 4 мл) добавили цианат калия (35 мг, 1,2 экв.). После перемешивания в течение 30 мин при комнатной температуре реакционную смесь нейтрализовали насыщенным карбонатом натрия и водная фаза была получена с помощью DCM. Смешанные органические фазы осушили над натрий сульфатом и сконцентрировали в вакууме. Осадок очистили препаративной HPLC, чтобы получить главный продукт.

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 10.12 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 2H), 7.26 - 7.14 (m, 2H), 5.58 (s, 2H); LC-MS способ В, (ES⁺) 353.0, RT = 7.75 мин.

Пример 104. 1-(3-Фтор-5-метоксибензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

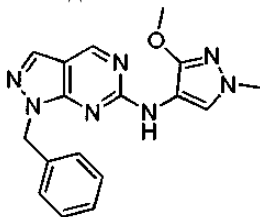
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 (стадия ii) с использованием 1-(бромметил)-3-фтор-5-метоксибензола



¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.88 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.72-6.75 (m, 2H), 6.63 (d, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.69 (s, 3H); LC-MS способ В, (ES⁺) 354, RT = 8.31 мин.

Пример 105. 1-Бензил-N-(3-метокси-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

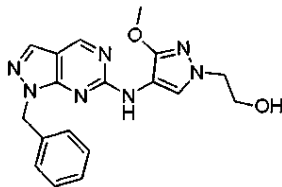
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 3-метокси-1-метил-1H-пиразол-4-амин и (бромметил)бензола. 3-метокси-1-метил-1H-пиразол-4-амин был получен в процессе С с использованием йодистого метила в качестве алкилирующего агента



¹H ЯМР (d₆-ацетон) δ 8.85 (s, 1H), 8.01 (br s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.42-7.21 (m, 5H), 5.54 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.72 (s, 3H); LC-MS способ В, (ES⁺) 336.0, RT = 8.41 мин.

Пример 106. 2-(4-((1-Бензил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-3-метокси-1Н-пиразол-1-ил)этанол.

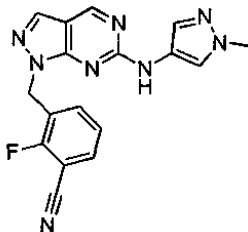
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 2-(4-амино-3-метокси-1Н-пиразол-1-ил)этанола и (бромметил)бензола. 2-(4-Амино-3-метокси-1Н-пиразол-1-ил)этанол был получен в процессе С с использованием 2-бромэтанола в качестве алкилирующего агента



^1H ЯМР (d_6 -DMSO): δ 8.98 (br s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.42-7.13 (m, 6H), 5.47 (s, 2H), 4.00 (t, J = 5.6 Гц, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.71 (t, J = 5.7 Гц, 2H); LC-MS способ В, (ES $^+$) 366.0, RT = 7.31 мин.

Пример 107. 2-Фтор-3-((6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрил.

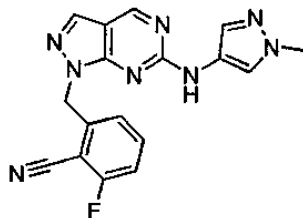
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 41 (стадия i-ii) с использованием 2-фтор-3-метилбензонитрила



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.94 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.07-8.10 (m, 2H), 7.88-7.92 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.40 (t, 1H), 5.69 (s, 2H), 3.85 (s, 3H); LC-MS способ В, (ES $^+$) 349.0, RT = 7.73 мин.

Пример 108. 2-Фтор-6-((6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрил.

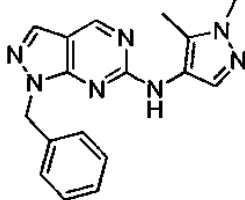
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 41 (стадия i-ii) с использованием 2-фтор-6-метилбензонитрила



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.98 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.76-7.82 (m, 1H), 7.52-7.56 (m, 2H), 7.26-7.28 (m, 1H), 5.81 (s, 2H), 3.86 (s, 3H); LC-MS способ В, (ES $^+$) 349.0, RT = 7.83 мин.

Пример 109. 1-Бензил-N-(1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

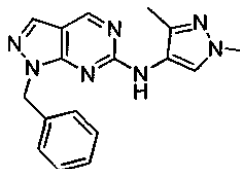
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 1,5-диметил-1Н-пиразол-4-амина и (бромметил)бензола. 1,5-Диметил-1Н-пиразол-4-амин был получен в процессе В с использованием йодистого метила в качестве алкилирующего агента



^1H ЯМР (d_6 -ацетон): δ 8.82 (s, 1H), 8.07 (br s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.38 - 7.19 (m, 5H), 5.46 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.24 (s, 3H); LC-MS способ В, (ES $^+$) 320.0, RT = 7.71 мин.

Пример 110. 1-Бензил-N-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

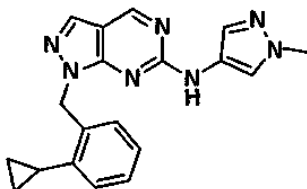
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 1,3-диметил-1Н-пиразол-4-амина и (бромметил)бензола. 1,3-Диметил-1Н-пиразол-4-амин был получен в процессе В с использованием йодистого метила в качестве алкилирующего агента



^1H ЯМР (d_6 -ацетон): δ 8.85 (s, 1H), 8.12 (br s, 1H), 8.03 (br s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.46 - 7.18 (m, 5H), 5.53 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.24 (s, 3H); LC-MS способ В, (ES⁺) 320.0, RT = 7.97 мин.

Пример 111. 1-(2-Циклопропилбензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

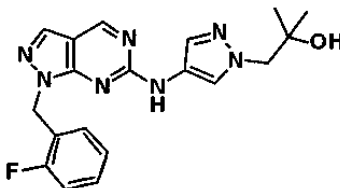
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 45 с использованием 2-циклопропилбензальдегида



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.87 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 7.18-7.11 (m, 1H), 7.10 - 6.98 (m, 2H), 5.77 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.23 (s, 1H), 0.96 - 0.83 (m, 2H), 0.73 - 0.63 (m, 2H); LC-MS способ В, (ES⁺) 346.0, RT = 9.01 мин.

Пример 112. 1-(4-((1-(2-Фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол.

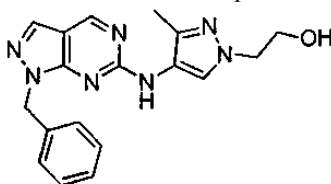
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 1-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола и 1-(бромметил)-2-фторбензола. 1-(4-Амино-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол был получен в процессе А с использованием 1-хлор-2-метилпропан-2-ола в качестве алкилирующего агента



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.90 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.32 - 7.19 (m, 2H), 7.17 - 7.12 (m, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.69 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 1.06 (s, 6H); LC-MS способ В, (ES⁺) 382.0, RT = 7.87 мин.

Пример 113. 2-(4-((1-Бензил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)этанол.

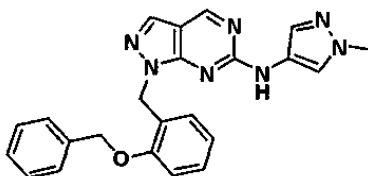
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 2-(4-амино-3-метил-1H-пиразол-1-ил)этанола и (бромметил)бензола. 2-(4-Амино-3-метил-1H-пиразол-1-ил)этанол был получен в процессе В с использованием 2-бромэтанола в качестве алкилирующего агента



^1H ЯМР (d_6 -ацетон): δ 8.85 (s, 1H), 8.21 (br s, 1H), 8.13 (br s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.45 - 7.16 (m, 5H), 5.52 (s, 2H), 4.16 (m, 2H), 4.08 (br s, 1H), 3.94 - 3.85 (m, 2H), 2.26 (s, 3H); LC-MS способ В, (ES⁺) 350.0, RT = 7.04 мин.

Пример 114. 1-(2-(Бензилокси)бензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

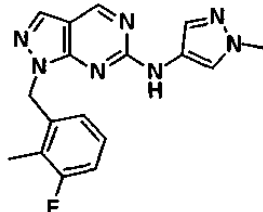
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 45 с использованием 2-(бензилокси)бензальдегида



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.81 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 2H), 7.33 - 7.21 (m, 4H), 7.14 - 7.06 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.88 (m, 1H), 5.58 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 3.76 (s, 3H); LC-MS способ В, (ES⁺) 412.0, RT = 9.47 мин.

Пример 115. 1-(3-Фтор-2-метилбензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

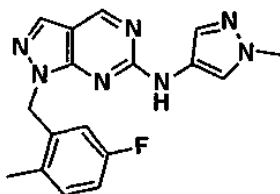
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 (стадия ii) с использованием 1-(бромметил)-3-фтор-2-метилбензола



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.88 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.06 (s, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.25 - 7.04 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 5.59 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.26 (s, 3H); LC-MS способ В, (ES⁺) 338.0, RT = 8.61 мин.

Пример 116. 1-(5-Фтор-2-метилбензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

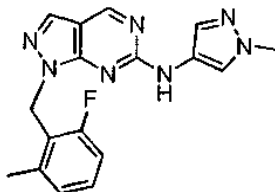
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 (стадия ii) с использованием 2-(бромэтил)-4-фтор-1-метилбензола



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.83 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.26 (s, 3H); LC-MS способ В, (ES⁺) 338.0, RT = 8.58 мин.

Пример 117. 1-(2-Фтор-6-метилбензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

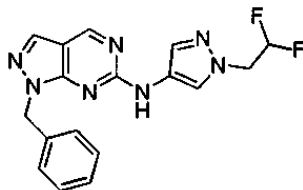
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 45 с использованием 2-фтор-метилбензальдегида



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.88 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 1H), 7.13 - 7.01 (m, 2H), 5.57 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.33 (s, 3H); LC-MS способ В, (ES⁺) 338.0, RT = 8.51 мин.

Пример 118. 1-Бензил-N-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

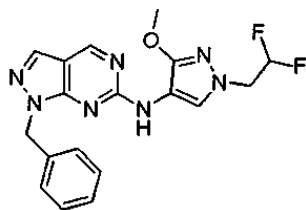
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-амина и (бромметил)бензола. 1-(2,2-Дифторэтил)-1H-пиразол-4-амин был получен в процессе В с использованием 2,2-дифлорметан сульфоната в качестве алкилирующего агента (см. пример 39)



^1H ЯМР (d_6 -DMSO): δ 9.99 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.45 - 7.22 (m, 5H), 6.35 (tt, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.64 (td, 2H); LC-MS способ В, (ES⁺) 356.0, RT = 8.62 мин.

Пример 119. 1-Бензил-N-(1-(2,2-дифторэтил)-3-метокси-1H-пиразоло-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

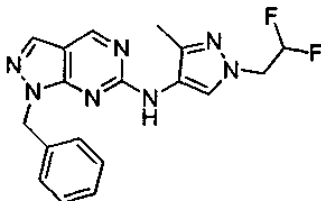
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 1-(2,2-дифторэтил)-3-метокси-1H-пиразол-4-амина и (бромметил)бензола.



^1H ЯМР ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 9.08 (br s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.10 (br s and s, 2H), 7.45 - 7.11 (m, 5H), 6.31 (tt, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.48 (td, 2H), 3.84 (s, 3H); LC-MS способ B, (ES+) 386.0, RT = 9.32 мин.

Пример 120. 1-Бензил-N-(1-(2,2-дифторэтил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

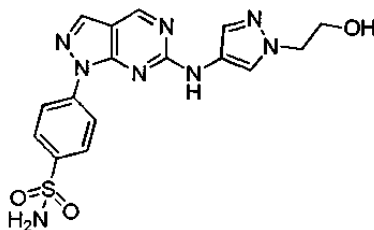
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 1-(2,2-дифторэтил)-3-метил-1H-пиразол-4-амина и (бромметил)бензола.



^1H ЯМР ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 9.40 (br s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.25 (br s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.42 - 7.15 (m, 5H), 6.33 (tt, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.59 - 4.47 (m, 2H), 2.19 (s, 3H); LC-MS способ B, (ES+) 370.0, RT = 8.81 мин.

Пример 121. 4-(6-((1-(2-Гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)бензолсульфонамид.

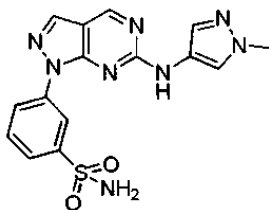
Следующее соединение было получено в соответствии с процессами в примере 1 (стадия i) с использованием 2-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)этанола, а затем в примере 17 (стадия iii) с использованием 4-бромбензолсульфонамида



^1H ЯМР ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 10.14 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.42 (d, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.07 (d, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.47 (s, 2H), 4.99 (s, 1H), 4.15-4.17 (m, 2H), 3.75-3.77 (m, 2H); LC-MS способ B, (ES+) 401.0, RT = 6.17 мин.

Пример 122. 3-(6-((1-Метил-1H-пиразоло-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)бензолсульфонамид.

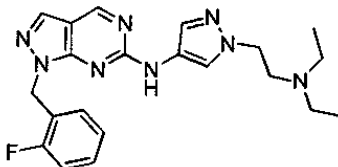
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 17 (стадия iii) с использованием 3-бромбензолсульфонамида



^1H ЯМР ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 10.14 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.32 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.50 (s, 1H), 3.87 (s, 3H); LC-MS способ B, (ES+) 371.0, RT = 6.83 мин.

Пример 123. N-(1-(2-(Диэтиламино)этил)-1H-пиразол-4-ил)-1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

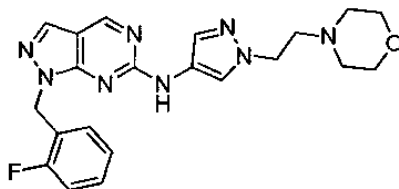
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 1-(2-(диэтиламино)этил)-1H-пиразол-4-амина и 1-(бромметил)-2-фторбензола. 1-(2-(Диэтиламино)этил)-1H-пиразол-4-амин был получен в процессе A с использованием 2-хлор-N,N-диэтилэтанин гидрохлорида в качестве алкилирующего агента



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.88 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.29 - 7.98 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.35 (ddd, $J = 14.5, 5.5, 1.9$ Гц, 1H), 7.29 - 7.09 (m, 3H), 5.60 (s, 2H), 4.12 (t, $J = 6.6$ Гц, 2H), 2.77 (t, $J = 6.6$ Гц, 2H), 2.49 (q $J = 7.1$ Гц, 4H), 0.89 (t, $J = 7.1$ Гц, 6H); LC-MS способ В, (ES+) 409, RT = 5.61 мин.

Пример 124. 1-(2-Фторбензил)-N-(1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

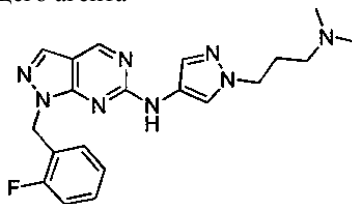
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразол-4-амина и 1-(бромметил)-2-фторбензола. 1-(2-(Морфолиноэтил)-1H-пиразол-4-амин был получен в процессе А с использованием 4-(2-хлорэтил)морфолин гидрохлорида в качестве алкилирующего агента



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.89 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.42 - 7.30 (m, 1H), 7.31 - 7.08 (m, 3H), 5.60 (s, 2H), 4.21 (t, $J = 6.6$ Гц, 2H), 3.61 - 3.45 (m, 4H), 2.69 (t, $J = 6.6$ Гц, 2H), 2.40 (m, 4H); LC-MS способ В, (ES+) 423.1, RT = 5.49 мин.

Пример 125. N-(1-(3-(Диметиламино)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

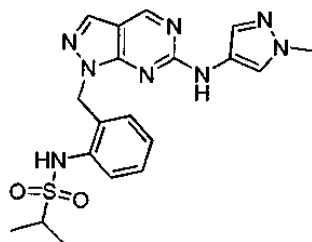
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 1-(3-(диметиламино)пропил)-1H-пиразол-4-амина и 1-(бромметил)-2-фторбензола. 1-(3-(диметиламино)-1H-пиразол-4-амин был получен в процессе А с использованием 3-хлоро-N,N-диметилпропан-1-амин гидрохлорида в качестве алкилирующего агента



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.89 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 1H), 7.30 - 7.11 (m, 3H), 5.60 (s, 2H), 4.09 (t, $J = 7.0$ Гц, 2H), 2.17 (t, $J = 7.0$ Гц, 2H), 2.11 (s, 6H), 1.88 (p, $J = 7.0$ Гц, 2H); LC-MS способ В, (ES+) 395, RT = 5.36 мин.

Пример 126. N-(2-(((1-Метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)пропан-2-сульфонамид.

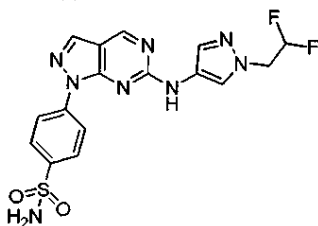
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 75 с использованием пропан-2-сульфонилхлорида



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.90 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.29 (td, 1H), 7.13 (t, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.73 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.42-3.36 (m, 1H), 1.34 (d, 6H); LC-MS способ В, (ES+) 427, RT = 8.15 мин.

Пример 127. 4-(6-((1-(2,2-Дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)бензолсульфонамид.

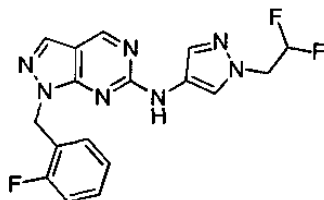
Следующее соединение было получено в соответствии с процессами в примере 1 (стадия i) с использованием 1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-амина (см. пример 118), а затем в примере 17 (стадия iii) с использованием 4-бромбензолсульфонамида



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 10.17 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.39-8.43 (m, 3H), 8.07 (s, 1H), 8.03 (d, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.46 (s, 2H), 6.25-6.39 (m, 1H), 4.65 (t, 2H); LC-MS способ B, (ES+) 421.0, RT = 7.25 мин.

Пример 128. N-(1-(2,2-Дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

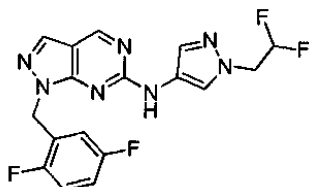
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-амина и 1-(бромметил)-2-фторбензола. 1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-амин был получен в процессе А с использованием 2,2-диформетан сульфоната в качестве алкилирующего агента (см. пример 39)



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.96 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.34-7.39 (m, 1H), 7.19-7.26 (m, 2H), 7.14 (td, 1H), 6.34 (tt, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.61 (td, 2H); LC-MS способ B, (ES+) 374, RT = 8.72 мин.

Пример 129. 1-(2,5-Дифторбензил)-N-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

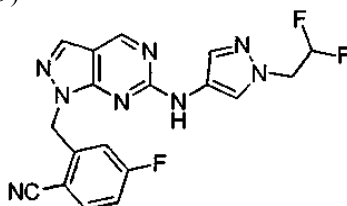
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-амина и 2-(бромметил)-1,4-дифторбензола. 1-(2,2-Дифторэтил)-1H-пиразол-4-амин был получен в процессе А с использованием 2,2-диформетан сульфоната в качестве алкилирующего агента (см. пример 39)



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.98 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.26-7.32 (m, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.34 (tt, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.61 (td, 2H); LC-MS способ B, (ES+) 392, RT = 8.91 мин.

Пример 130. 2-(((6-((1-(2,2-Дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-4-фторбензонитрил.

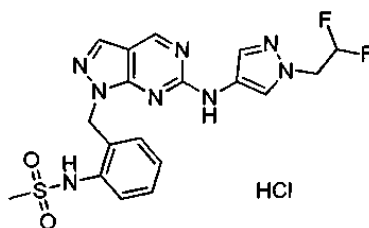
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-амина и 2-(бромметил)-4-фторбензонитрила. 1-(2,2-Дифторэтил)-1H-пиразол-4-амин был получен в процессе А с использованием 2,2-диформетан сульфоната в качестве алкилирующего агента (см. пример 39)



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 10.02 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.43 (td, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.34 (tt, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.60 (td, 2H); LC-MS способ B, (ES+) 399, RT = 8.60 мин.

Пример 131. N-(2-(((6-((1-(2,2-Дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)метансульфонамид гидрохлорид.

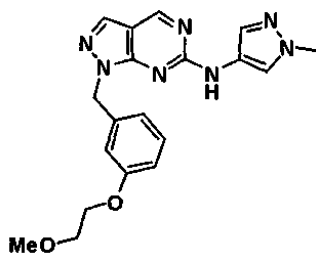
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 75 с использованием 1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-амина в стадии (iv). 1-(2,2-Дифторэтил)-1H-пиразол-4-амин был получен в процессе А с использованием 2,2-диформетан сульфоната в качестве алкилирующего агента (см. пример 39)



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.99 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.32 (td, 1H), 7.16 (td, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.30 (tt, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.57 (td, 2H), 3.08 (s, 3H); LC-MS способ В, (ES+) 449, RT = 7.89 мин.

Пример 132. 1-(3-(2-Метоксиэтокс)бензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

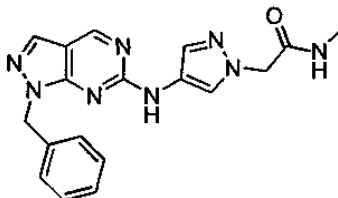
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 102 с использованием 3-гидроксibenзальдегида



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.86 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.06 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.23 (t, J = 7.9 Гц, 1H), 6.92 - 6.82 (m, 3H), 5.52 (s, 2H), 4.03 - 3.98 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.62 - 3.57 (m, 2H), 3.26 (s, 3H); LC-MS способ В, (ES+) 380.0, RT = 7.75 мин.

Пример 133. 2-(4-((1-Бензил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)-N-метилацетамид.

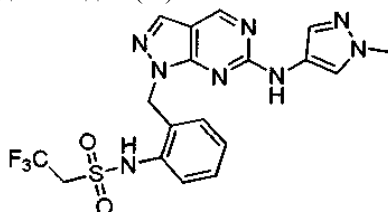
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 2-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)-N-метилацетамида и (бромметил)бензола. 2-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)-N-метилацетамид был получен в процессе А с использованием 2-бromo-N-метилацетамида в качестве алкилирующего агента



^1H ЯМР (d_6 -ацетон): δ 8.98 (br s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.50 - 7.17 (m, 5H), 6.79 (br s, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 2.72 (d, J = 4.7 Гц, 3H); LC-MS способ В, (ES+) 363.0, RT = 6.88 мин.

Пример 134. 2,2,2-Трифтор-N-(2-(((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)этансульфонамид.

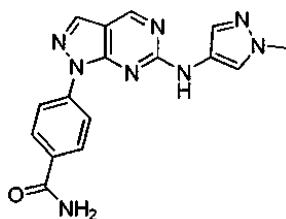
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 75 с использованием 2,2,2-трифторэтансульфонил хлорида в стадии (iii)



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 10.12 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.33 (td, 1H), 7.20 (t, 1H), 6.69 (d, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.64 (q, 2H), 3.77 (s, 3H); LC-MS способ В, (ES+) 467, RT = 8.47 мин.

Пример 135. 4-(6-((1-Метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)бензамид.

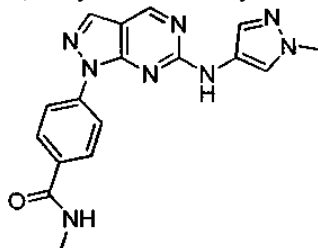
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 17 (стадия iii) с использованием 4-бромбензамида



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 10.07 (s, 1H), 9.05 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.33-8.28 (m, 2H), 8.12-8.17 (m, 3H), 7.96 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 3.88 (s, 3H); LC-MS способ В, (ES+) 335.0, RT = 6.28 мин.

Пример 136. N-метил-4-(6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)бензамид.

Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 17 (стадия iii) с использованием 4-бром-N-метилбензамида, полученного следующим образом:

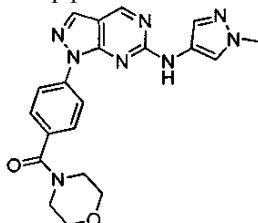


Раствор 4-бромбензойной кислоты (300 мг, 1,49 ммоль), гидроксibenзотриазола (1,1 экв.), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида HCl (1,1 экв.) и диизопропилэтиламина (2 экв.) в DMF (2 мл) смешали при комнатной температуре в течение 20 мин. Добавили метиламин (1 экв.) и смешивали реакцию при комнатной температуре в течение 16 ч, а затем ее охладили насыщенным раствором водного натрия гидрокарбоната и выжали в этилацетат. Органический слой промыли соляным раствором, осушили (MgSO_4) и сконцентрировали в вакууме для получения 4-бром-N-метилбензамида.

^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 10.07 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.32-8.36 (m, 2H), 8.05-8.09 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.83 (d, 3H); LC-MS способ В, (ES+) 349.0, RT = 6.68 мин.

Пример 137. (4-(6-((1-Метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)фенил)(морфолино)метанон.

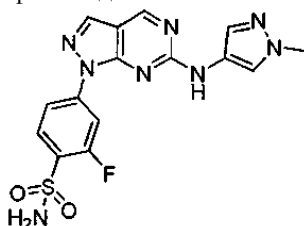
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 17 (стадия iii) с использованием (2-бромфенил)(морфолино)метанона. (2-Бромфенил)(морфолино)метанон был получен способом в примере 136 с использованием морфолина



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 10.07 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.28-8.32 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.67-7.69 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.46-3.64 (m, 8H); LC-MS способ В, (ES+) 405.1, RT = 6.89 мин.

Пример 138. 2-Фтор-4-(6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)бензолсульфонамид.

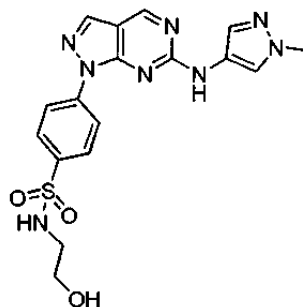
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 17 (стадия iii) с использованием 4-бром-2-фторбензолсульфонамида



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 10.15 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.40-8.44 (m, 2H), 8.22-8.24 (m, 1H), 7.99-8.02 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.65 (s, 1H), 3.87 (s, 3H); LC-MS способ В, (ES+) 389.0, RT = 7.01 мин.

Пример 139. N-(2-Гидроксиэтил)-4-(6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)бензолсульфонамид.

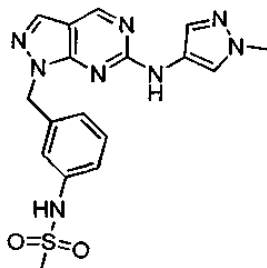
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 40 с использованием 2-аминоэтанола



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 10.10 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.38-8.44 (m, 2H), 7.96-8.01 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.63-7.70 (m, 2H), 4.70 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.35-3.40 (m, 2H), 2.82-2.87 (m, 2H); LC-MS способ B, (ES+) 415.0, RT = 6.66 мин.

Пример 140. N-(3-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)метансульфонамид.

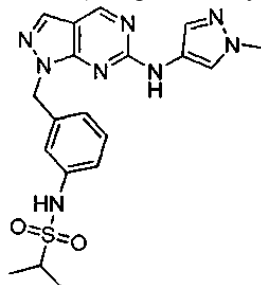
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 75 (стадии i, iii-iv) с использованием 3-(бромметил)анилина в стадии (i)



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.84 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.09-7.11 (m, 2H), 7.01 (d, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.91 (s, 3H); LC-MS способ B, (ES+) 399, RT = 6.78 мин.

Пример 141. N-(3-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)пропан-2-сульфонамид.

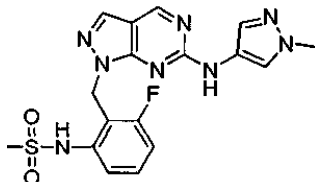
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 75 (стадии i, iii-iv) с использованием 3-(бромметил)анилина (стадия i) и пропан-2-сульфонилхлорида (стадия iii)



^1H ЯМР (d_4 -метанол) δ 8.86 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.11-7.13 (m, 3H), 5.56 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.99-3.06 (m, 1H), 1.13 (d, 6H); LC-MS способ B, (ES+) 427, RT = 7.35 мин.

Пример 142. N-(3-Фтор-2-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)метансульфонамид.

Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 75 с использованием 2-(бромметил)-1-фтор-3-нитробензола

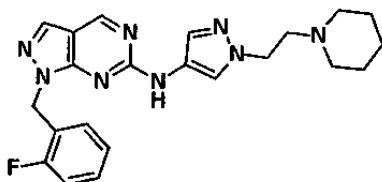


^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.87 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.30 (br d, 1H), 5.66 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.03 (s, 3H); LC-MS способ B, (ES+) 417, RT = 7.69 мин.

Пример 143. 1-(2-Фторбензил)-N-(1-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 (стадия ii) с ис-

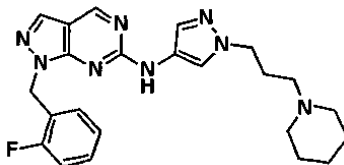
использованием 1-(бромметил)-2-фторбензола и 6-хлоро-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидина и 1-(бромметил)-2-фторбензола, а затем в соответствии с примером 1 (стадия i) с использованием 6-хлоро-1-(2-фторбензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидина и 1-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1Н-пиразол-4-амина. 1-(2-(Пиперидин-1-ил)этил)-1Н-пиразол-4-амин был получен в процессе А с использованием 1-(2-хлорэтил)пиперидина



¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.98 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 7.32 - 7.11 (m, 3H), 5.63 (s, 2H), 4.63 - 4.51 (m, 2H), 3.58 - 3.36 (m, 4H), 3.00 - 2.80 (m, 2H), 1.85 - 1.57 (m, 5H), 1.45 - 1.28 (m, 1H); LC-MS способ В, (ES+) 421.1, RT = 5.64 мин.

Пример 144. 1-(2-Фторбензил)-N-(1-(3-(пиперидин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

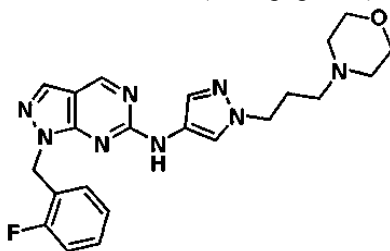
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 (стадия ii) с использованием 6-хлоро-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидина и 1-(бромметил)-2-фторбензола, а затем в соответствии с примером 1 (стадия i) с использованием 6-хлоро-1-(2-фторбензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидина и 1-(3-(пиперидин-1-ил)пропил)-1Н-пиразол-4-амина. 1-(3-(Пиперидин-1-ил)пропил)-1Н-пиразол-4-амин был получен в процессе А с использованием 1-(3-хлорпропил)пиперидина



¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.87 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.12 - 8.01 (m, J = 5.6 Гц, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.31 - 7.19 (m, 2H), 7.18 - 7.13 (m, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.10 (t, J = 7.0 Гц, 2H), 2.27 (m, 4H), 2.20 (t, J = 7.0 Гц, 2H), 1.95 - 1.83 (m, 2H), 1.53 - 1.40 (m, 4H), 1.41 - 1.29 (m, 2H); LC-MS способ В, (ES⁺) 435.1, RT = 5.55 мин.

Пример 145. 1-(2-Фторбензил)-N-(1-(3-морфолинопропил)-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

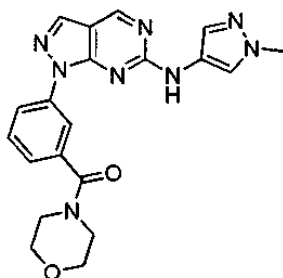
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 (стадия ii) с использованием 6-хлоро-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидина и 1-(бромметил)-2-фторбензола, а затем в соответствии с примером 1 (стадия i) с использованием 6-хлоро-1-(2-фторбензил)-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидина и 1-(3-морфолинопропил)-1Н-пиразол-4-амина. 1-(3-Морфолинопропил)-1Н-пиразол-4-амин был получен в процессе А с использованием 1-(3-хлорпропил)морфолина



¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.87 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.14 - 8.01 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.31 - 7.20 (m, 2H), 7.18 - 7.13 (m, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.12 (t, J = 7.0 Гц, 2H), 3.59 - 3.49 (m, 4H), 2.31 (m, 4H), 2.24 (t, J = 7.0 Гц, 2H), 1.92 (m, 2H); LC-MS способ В, (ES⁺) 437.1, RT = 5.56 мин.

Пример 146. (3-(6-((1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)фенил) (морфолино)метанол.

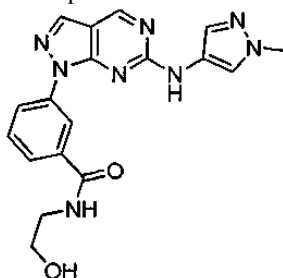
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 17 (стадия iii) с использованием (3-бромфенил)(морфолино)метанона. (2-Бромфенил)(морфолино)метанон был получен способом в примере 136 с использованием бромбензойной кислоты морфолина



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 10.07 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.40-8.45 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.16-8.18 (m, 1H), 8.00-8.03 (m, 1H), 7.63-7.66 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.39-7.41 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.44-3.70 (m, 8H); LC-MS способ В, (ES $^+$) 405.0, RT = 7.06 мин.

Пример 147. N-(2-Гидроксиэтил)-3-(6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)бензамид.

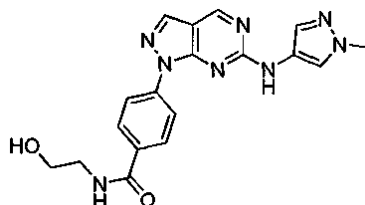
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 17 (стадия iii) с использованием 3-бром-N-(2-гидроксиэтил)бензамида. 3-Бром-N-(2-гидроксиэтил)бензида был получен способом в примере 136 с использованием 3-бромбензойной кислоты и 2-аминоэтанола



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 10.09 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.22 (s, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.72-7.75 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.54-3.57 (m, 2H), 3.40-3.43 (m, 2H); LC-MS способ В, (ES $^+$) 379.0, RT = 6.24 мин.

Пример 148. N-(2-Гидроксиэтил)-4-(6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)бензамид.

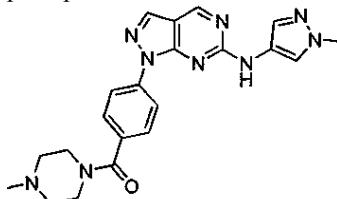
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 17 (стадия iii) с использованием 4-бром-N-(2-гидроксиэтил)бензамида. 3-Бром-N-(2-гидроксиэтил)бензамид был получен способом в примере 136 с использованием 2-аминоэтанола



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 10.04 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.55-8.58 (m, 1H), 8.29-8.33 (m, 2H), 8.06-8.10 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.66-7.69 (m, 1H), 4.78 (t, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.53-3.56 (m, 2H), 3.34-3.37 (m, 2H); LC-MS способ В, (ES $^+$) 379.0, RT = 6.14 мин.

Пример 149. (4-(6-((1-Метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)фенил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанон.

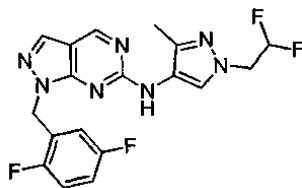
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 17 (стадия iii) с использованием (4-бромфенил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанона. (4-Бромфенил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанон был получен способом в примере 136 с использованием 1-метилпиперазина



^1H -ЯМР (d_6 -DMSO) δ 10.06 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.27-8.29 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.64-7.65 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.32-3.71 (m, 4H), 2.29-2.42 (m, 4H), 2.22 (s, 3H); LC-MS способ В, (ES $^+$) 418.1, RT = 4.73 мин.

Пример 150. 1-(2,5-Дифторбензил)-N-(1-(2,2-дифторэтил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

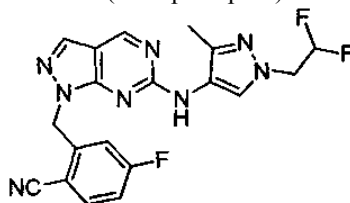
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 1-(2,2-дифторэтил)-3-метил-1Н-пиразол-4-амин и 2-(бромметил)-1,4-дифторбензола. 1-(2,2-Дифторэтил)-3-метил-1Н-пиразол-4-амин был получен в процессе В с использованием 2,2-дифлорметан сульфоната в качестве алкилирующего агента (см. пример 39)



¹Н ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.35 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.21-7.29 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.18-6.48 (m, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.53 (td, 2H), 2.19 (s, 3H); LC-MS способ В, (ES⁺) 406.0, RT = 9.06 мин.

Пример 151. 2-((6-((1-(2,2-Дифторэтил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)метил)-4-фторбензонитрил.

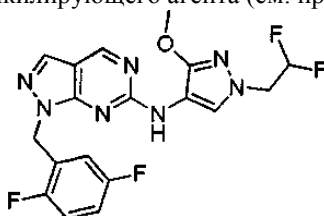
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 1-(2,2-дифторэтил)-3-метил-1Н-пиразол-4-амин и 2-(бромметил)-1,4-дифторбензонитрила. 1-(2,2-Дифторэтил)-3-метил-1Н-пиразол-4-амин был получен в процессе В с использованием 2,2-дифлорметан сульфоната в качестве алкилирующего агента (см. пример 39)



¹Н ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.39 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.00-8.03 (m, 1H), 7.41-7.44 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.16-6.47 (m, 1H), 5.71 (s, 2H), 4.51 (td, 2H), 2.19 (s, 3H); LC-MS способ В, (ES⁺) 413.0, RT = 8.73 мин.

Пример 152. 1-(2,5-Дифторбензил)-N-(1-(2,2-дифторэтил)-3-метокси-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-амин.

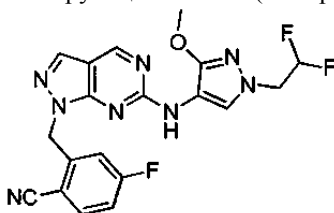
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 1-(2,2-дифторэтил)-3-метокси-1Н-пиразол-4-амин и 2-(бромметил)-1,4-дифторбензола. 1-(2,2-Дифторэтил)-3-метокси-1Н-пиразол-4-амин был получен в процессе С с использованием 2,2-дифлорметан сульфоната в качестве алкилирующего агента (см. пример 39):



¹Н ЯМР (d₆-DMSO) δ 8.96 (br s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.35-7.27 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.44-6.15 (m, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.52 (td, 2H), 3.83 (s, 3H); LC-MS способ В, (ES⁺) 422.0, RT = 9.53 мин.

Пример 153. 2-((6-((1-(2,2-Дифторэтил)-3-метокси-1Н-пиразол-4-ил)амино)-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)метил)-4-фторбензонитрил.

Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 1-(2,2-дифторэтил)-3-метокси-1Н-пиразол-4-амин и 2-(бромметил)-4-фторбензонитрила. 1-(2,2-Дифторэтил)-3-метокси-1Н-пиразол-4-амин был получен в процессе С с использованием 2,2-дифлорметан сульфоната в качестве алкилирующего агента (см. пример 39)

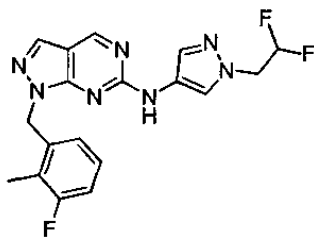


¹Н ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.02 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.11 (s, 2H), 8.02 (td, 1H), 7.42 (td, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.16-6.44 (m, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.44 (td, 2H), 3.83 (s, 3H); LC-MS способ В, (ES⁺) 429.0, RT = 9.22 мин.

Пример 154. N-(1-(2,2-Дифторэтил)-1Н-пиразол-4-ил)-1-(3-фтор-2-метилбензил)-1Н-пиразоло[3,4-

d]пиримидин-6-амин.

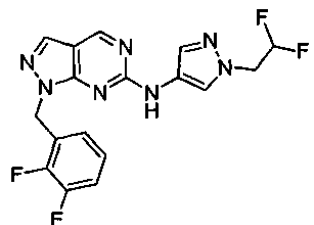
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 1-(2,2-дифторэтил)-1Н-пиразол-4-амина и 1-(бромметил)-3-фтор-2-метилбензола. 1-(2,2-Дифторэтил)-1Н-пиразол-4-амин был получен в процессе А с использованием 2,2-диформетан сульфата в качестве алкилирующего агента (см. пример 39)



¹Н ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.95 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.10-7.18 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.21-6.48 (m, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.62 (td, 2H), 2.27 (s, 3H); LC-MS способ В, (ES⁺) 388.1, RT = 9.22 мин.

Пример 155. 1-(2,3-Дифторбензил)-N-(1-(2,2-дифторэтил)-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

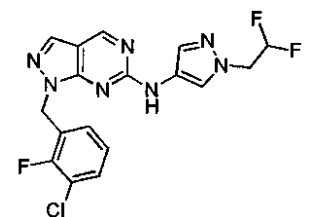
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 1-(2,2-дифторэтил)-1Н-пиразол-4-амина и 1-(бромметил)-2,3-дифторбензола. 1-(2,2-Дифторэтил)-1Н-пиразол-4-амин был получен в процессе А с использованием 2,2-диформетан сульфата в качестве алкилирующего агента (см. пример 39)



¹Н ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.97 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.36-7.41 (m, 1H), 7.10-7.22 (m, 2H), 6.21-6.50 (m, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.61 (td, 2H); LC-MS способ В, (ES⁺) 392.1, RT = 8.86 мин.

Пример 156. 1-(3-Хлор-2-фторбензил)-N-(1-(2,2-дифторэтил)-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

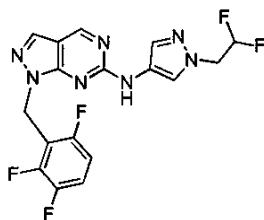
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 1-(2,2-дифторэтил)-1Н-пиразол-4-амина и 1-(бромметил)-3-хлор-2-фторбензола. 1-(2,2-Дифторэтил)-1Н-пиразол-4-амин был получен в Процессе А с использованием 2,2-диформетан сульфата в качестве алкилирующего агента (см. пример 39)



¹Н ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.98 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.55 (t, 1H), 6.21-6.49 (m, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.62 (td, 2H); LC-MS способ В, (ES⁺) 408.0, RT = 9.32 мин.

Пример 157. N-(1-(2,2-Дифторэтил)-1Н-пиразол-4-ил)-1-(2,3,6-трифторбензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

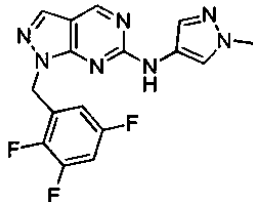
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 1-(2,2-дифторэтил)-1Н-пиразол-4-амина и 2-(бромметил)-1,3,4-трифторбензола. 1-(2,2-Дифторэтил)-1Н-пиразол-4-амин был получен в процессе А с использованием 2,2-диформетан сульфата в качестве алкилирующего агента (см. пример 39)



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.97 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.51-7.56 (m, 1H), 7.15-7.20 (m, 1H), 6.36 (m, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.62 (td, 2H); LC-MS способ В, (ES+) 410, RT = 8.92 мин

Пример 158. N-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(2,3,5-трифторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

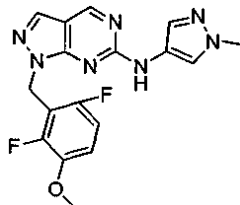
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 (стадия ii) с использованием 1-(бромметил)-2,3,5-трифторбензола



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.89 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.65 - 7.47 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 5.64 (s, 2H), 3.85 (s, 3H); LC-MS способ В, (ES+) 360, RT = 8.17 мин.

Пример 159. 1-(2,6-Дифтор-3-метоксибензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

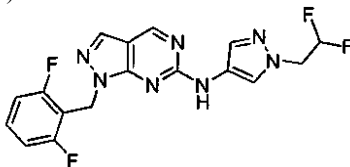
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 (стадия ii) с использованием 2-(бромметил)-1,3-дифтор-4-метоксибензола



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.86 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.19 (td, 1H), 7.06 (td, 1H), 5.59 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (s, 3H); LC-MS способ В, (ES+) 372, RT = 7.89 мин.

Пример 160. 1-(2,6-Дифторбензил)-N-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

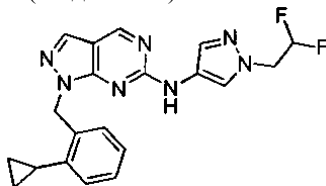
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-амина и 2-(бромметил)-1,3-дифторбензола. 1-(2,2-Дифторэтил)-1H-пиразол-4-амин был получен в процессе А с использованием 2,2-диформетан сульфоната в качестве алкилирующего агента (см. пример 39)



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.93 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.46-7.49 (m, 1H), 7.12-7.16 (m, 2H), 6.21-6.49 (m, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.62 (td, 2H); LC-MS способ В, (ES+) 392.0, RT = 8.61 мин.

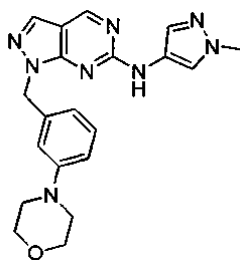
Пример 161. 1-(2-Циклопропилбензил)-N-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-амина и 1-циклопропил-2-((метилсульфонил)метил)бензола. 1-(2,2-Дифторэтил)-1H-пиразол-4-амин был получен в процессе А с использованием 2,2-диформетан сульфоната в качестве алкилирующего агента (см. пример 39). 1-Циклопропил-2-((метилсульфонил)метил)бензол был получен способом в примере 45 (стадия i и ii) с использованием 2-циклопропилбензальдегида



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.90 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.06-8.14 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.19-6.86 (m, 4H), 6.18-6.46 (m, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.55-4.62 (m, 2H), 2.15-2.19 (m, 1H), 0.83 (s, 2H), 0.62 (s, 2H); LC-MS способ В, (ES+) 396.1, RT = 9.61 мин.

Пример 162. N-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(3-морфолинбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин



Стадия (i).

1-(3-Иodobензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин был получен в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 1-(бромметил)-3-иодобензола.

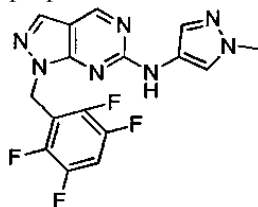
Стадия (ii).

1-(3-Иodobензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (80 мг, 0,185 ммоль) растворили в диоксане (1,2 мл) и поместили в трубку СВЧ. Смесь Cs_2CO_3 (150 мг, 0,462 ммоль) и лиганд X-Phos дициклогексил(2',4',6'-триизопропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфин, 4,4 мг, 9,2 мкмоль) и морфолин (40 мл, 0,462 ммоль) добавили к смешанному раствору, а затем добавили катализатор $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1,65 мг, 1,8 мкмоль). Раствор в течение 5 мин дегазировали с помощью азота, и трубка закупорилась под действием азота. Трубку нагрели в микроволновой печи в течение 1 ч при 140°C, а затем смесь разбавили этилацетатом и промыли водой. Водная фаза получена с помощью этилацетата и смешанные органические фазы промыли соляным раствором и осушили над Na_2SO_4 . Затем раствор профильтровали и вывели растворитель в вакууме для получения неочищенного твердого вещества, которое очистили с помощью мгновенной хроматографии (этилацетат 100% к этилацетату/MeOH = 85:15) для получения главного соединения в виде белого твердого вещества (38 мг, 52% продукта).

^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.83 (br s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.08 - 7.98 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.84 (dd, J = 8.2, 2.1 Гц, 1H), 6.69 (d, J = 6.1 Гц, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.72 - 3.63 (m, 4H), 3.07 - 2.95 (m, 4H); LC-MS способ B, (ES+) 391.0, RT = 7.44 мин.

Пример 163. N-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(2,3,5,6-тетрафторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

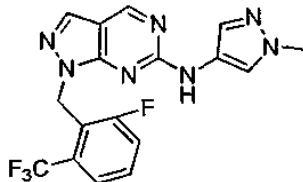
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 (стадия ii) с использованием 2-(бромметил)-1,2,4,5-тетрафторбензола



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.92 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.93 (tt, 1H), 7.60 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 3.85 (s, 3H); LC-MS способ B, (ES+) 377.9, RT = 8.49 мин.

Пример 164. 1-(2-Фтор-6-(трифторметил)бензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 (стадия ii) с использованием 2-(бромметил)-1-фтор-3-(трифторметил)бензола

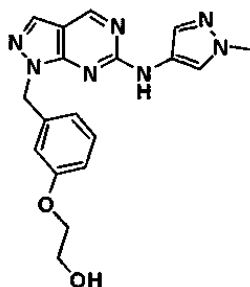


^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.87 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.59-7.70 (m, 3H), 5.68 (s, 2H), 3.84 (s, 3H); LC-MS способ B, (ES+) 391.9, RT = 8.74 мин.

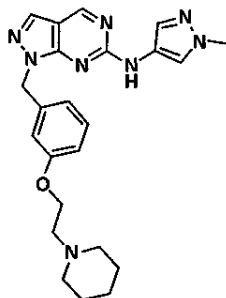
Пример 165. 1-(2-Фторбензил)-N-(1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1H-пиразол-4-амин и 1-(бромметил)-2-фторбензола

Пример 166. 2-(3-((6-((1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенокси)этанол



Пример 167. N-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(3-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)бензил)-1Н-пиразоло [3,4-d]пиримидин-6-амин



Стадия (i).

трет-Бутилдиметилсилил хлорид (3,7 г, 1,5 экв.) порциями добавили к раствору 3-гидроксibenзальдегида (2,0 г, 16 ммоль), триэтиламина (3,4 мл, 1,5 экв.) и диметиламинопиридина (50 мг, 0,025 экв.) в DCM (100 мл). После смешивания в течение 2 ч при комнатной температуре добавили воду. Водная фаза получена с помощью DCM и смешанные органические фазы сушили над натрий сульфатом и сконцентрировали в вакууме для получения 3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бензальдегида (3,6 г, 16 ммоль, 100%).

Стадия (ii).

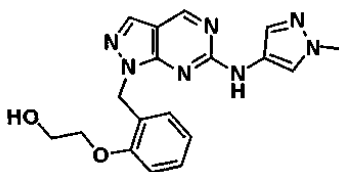
3-((6-((1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенол был получен в соответствии с процессом в примере 45 (стадии i-iii) с одновременным снятием защиты группы ТБМС на последней стадии.

Стадия (iii).

К раствору 3-((6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенола (15 мг, 47 мкмоль) в DMF (1 мл) добавили 1-(2-хлорэтил)пиперидин, HCl (24 мг, 1,5 экв.) и калий карбонат (30 мг, 2,5 экв.). После смешивания в течение 3 ч при 60°C реакционную смесь разделили и в одну часть добавили DCM, а в другую - воду. Водная фаза была получена с помощью DCM и смешанные органические фазы сушили над натрий сульфатом и сконцентрировали в вакууме. Осадок очистили препаративной HPLC, чтобы получить главный продукт (2,2 мг, 5 мкмоль, 11%). LC-MS метод B, (ES+) 433.10, RT = 5.18 мин.

Пример 168. 2-(2-((6-((1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенокси)этанол.

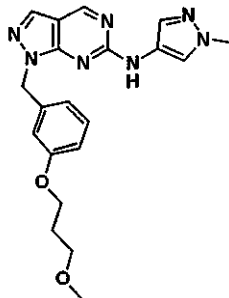
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 166 (стадии i-iii) с использованием 2-гидроксibenзальдегида



LC-MS метод B, (ES+) 366.0, RT = 7.03 мин.

Пример 169. 1-(3-(3-Метоксипропокси)бензил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

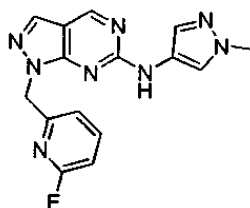
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 45 с использованием 3-(3-метоксипропокси)бензальдегида, полученного способом в примере 171 с использованием 3-метоксипропанола



¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.85 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.13 - 7.98 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.23 (t, J = 7.9 Гц, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.86 - 6.77 (m, 2H), 5.52 (s, 2H), 3.93 (t, J = 6.4 Гц, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.41 (t, J = 6.3 Гц, 2H), 3.21 (s, 3H), 1.88 (m, 2H); LC-MS способ B, (ES+) 394.0, RT = 8.30 мин.

Пример 170. 1-((6-Фторпиридин-2-ил)метил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

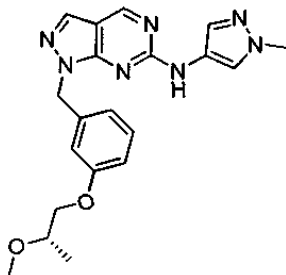
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 45 с использованием 6-фторпиридинальдегида



¹H ЯМР (d₆-ацетон) δ 8.92 (br s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 15.7, 8.1 Гц, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.06 (d, J = 6.6 Гц, 1H), 7.01 (dd, J = 8.2, 2.2 Гц, 1H), 5.64 (m, 2H), 3.85 (s, 3H); LC-MS способ B, (ES+) 324.9, RT = 6.94 мин.

Пример 171. (S)-1-(3-(2-Метоксипропокси)бензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 45 с использованием (S)-3-(2-метоксипропокси)бензальдегида

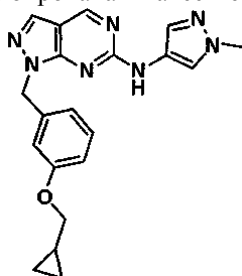


Чтобы приготовить (S)-3-(2-метоксипропокси)бензальдегид, трифенилфосфин (0,96 г, 3,66 ммоль) растворили в сухом THF (4 мл) в баллоне с двумя отводами под азотом. Смесь охладили до 0°C в ванне со льдом и добавили по капле диэтилазодикарбоксилат (0,638 г, 3,66 ммоль), а затем (S)-2-метоксипропан-1-ол (0,33 г, 3,66 ммоль). В конце добавили 3-гидроксибензальдегид (0,343 г, 2,82 ммоль) в сухом THF (4 мл) и смешали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 24 ч. Затем смесь разбавили в диэтильтере (25 мл), промыли водой (20 мл) и соляным раствором (20 мл). Далее органическую фазу осушили над Na₂SO₄, профильтровали и растворитель сконденсировали в вакууме для получения неочищенного продукта, который очистили мгновенной хроматографией (гексан 100% к гексану:этилацетат, 1:1), чтобы выделить (S)-3-(2-метоксипропокси)бензальдегид в виде прозрачного масла (64 мг, 12% выход продукта).

¹H ЯМР (d₆-ацетон) δ 8.89 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.25 (t, J = 7.9 Гц, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.95 (d, J = 7.3 Гц, 1H), 6.86 (dd, 1H), 5.56 (s, 2H), 3.95 - 3.89 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (m, 1H), 3.69 - 3.60 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 1.17 (d, J = 6.3 Гц, 3H); LC-MS способ B, (ES⁺) 394, RT = 8.20 мин.

Пример 172. 1-(3-(Циклопропилметокси)бензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

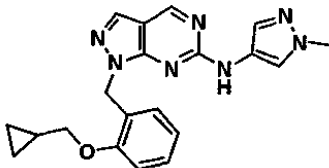
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 45 с использованием 3-(циклопропилметокси)бензальдегида, синтезированного способом в примере 102 с использованием 3-гидроксибензальдегида и (бромметил)циклопропана в качестве алкилирующего агента



¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.84 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.13 - 7.93 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.21 (t, J = 7.9 Гц, 1H), 6.96 - 6.73 (m, 3H), 5.51 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.72 (d, J = 7.0 Гц, 2H), 1.23 - 1.06 (m, 1H), 0.58 - 0.43 (m, 2H), 0.32 - 0.18 (m, 2H); LC-MS способ B, (ES⁺) 376.0, RT = 9.05 мин.

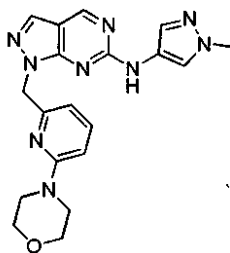
Пример 173. 1-(2-(Циклопропилметокси)бензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 45 с использованием 2-(циклопропилметокси)бензальдегида. 2-(Циклопропилметокси)бензальдегид был получен способом в примере 102 с использованием 2-гидроксибензальдегида и (бромметил)циклопропана в качестве алкилирующего агента



¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.76 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 7.00 - 6.89 (m, 2H), 6.84 (m, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.83 - 3.81 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.12 - 1.00 (m, 1H), 0.46 - 0.36 (m, 2H), 0.23 - 0.14 (m, 2H); LC-MS способ B, (ES⁺) 376.0, RT = 9.12 мин.

Пример 174. N-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1-((6-морфолинопиридин-2-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин

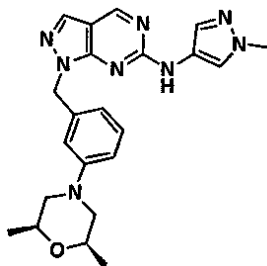


1-((6-(4-Фторпиридин-2-ил)метил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (пример 170) (27 мг, 0,08 ммоль) растворили в морфолине (0,6 мл) в СВЧ-трубке под азотом, которую уплотнили и нагревали при 180°C в течение 1 ч. Смесь растворили с помощью DCM, промыли водой и водой, заново полученной с помощью DCM. Органические фазы осушили над Na₂SO₄, профильтровали и растворитель сконденсировали для получения главного соединения в виде желтого твердого вещества (20 мг, 64% выход продукта).

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.78 (br s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.46 (t, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.28 (br s, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.62 (t, 4H), 3.35 (t, 4H); LC-MS способ B, (ES+) 392.0, RT = 6.84 мин.

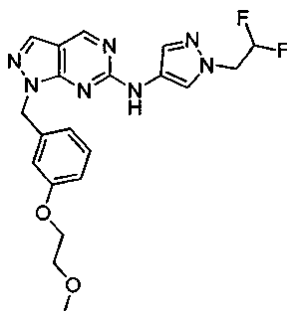
Пример 175. 1-(3-((2S,6R)-2,6-Диметилморфолино)бензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 162 с использованием (3S,5R)-3,5-диметилморфолина



¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.86 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.12 - 7.96 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.84 (dd, J = 8.3, 2.0 Гц, 1H), 6.71-6.63 (m, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.68 - 3.55 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 2.24 - 2.11 (m, 2H), 1.18 - 0.97 (m, 6H); LC-MS способ B, (ES+) 419.0, RT = 8.45 мин.

Пример 176. N-(1-(2,2-Дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1-(3-(2-метоксиэтокси)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин



Стадия (i).

3-(2-Метоксиэтокси)бензальдегид был получен в соответствии с процессом в примере 172 с использованием 1-бром-2-метоксиэтана в качестве алкилирующего агента.

Стадия (ii).

3-(2-Метоксиэтокси)бензил метансульфонат был получен способом в примере 45 (стадии i и ii) с использованием 3-(2-метоксиэтокси)бензальдегида.

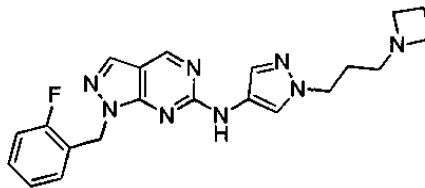
Стадия (iii).

Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-амина и 3-(2-метоксиэтокси)бензил метансульфоната. 1-(2,2-Дифторэтил)-1H-пиразол-4-амин был получен в процессе А с использованием 2,2-дифторметан сульфата в качестве алкилирующего агента (см. пример 39).

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.93 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.21 (t, 1H), 6.85-6.89 (m, 3H), 6.20-6.48 (m, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.62 (td, 2H), 3.99-4.01 (m, 2H), 3.57-3.59 (m, 2H), 3.25 (s, 3H); LC-MS способ B, (ES+) 430.0, RT = 8.45 мин.

Пример 177. N-(1-(3-(Азетидин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

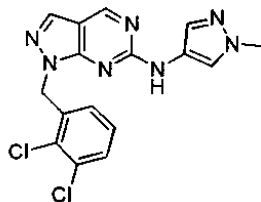
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 1-(3-(азетидин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-амин и 1-(бромметил)-2-фторбензола. 1-(3-(Азетидин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-амин был получен способом в примере 165 с использованием 3-(азетидин-1-ил)пропан-1-ол



¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 8.78 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 1H), 7.16 - 7.04 (m, 3H), 5.61 (s, 2H), 4.16 (t, J = 7.1 Гц, 2H), 3.16 (t, J = 7.0 Гц, 4H), 2.41 (t, J = 7.1 Гц, 2H), 2.11 - 1.99 (m, 2H), 1.98 - 1.85 (m, 2H); LC-MS способ B, (ES+) 407, RT = 5.55 мин.

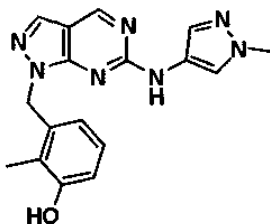
Пример 178. 1-(2,3-Дихлорбензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 (стадия ii) с использованием 1-(бромметил)-2,3-дихлорбензола и 6-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина, а затем в соответствии с примером 1 (стадия i) с использованием 1-метил-1H-пиразол-4-амин



¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.89 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.09 (br s, 1H), 5.69 (s, 2H), 3.81 (s, 3H); LC-MS способ B, (ES+) 374/376, RT = 9.21 мин.

Пример 179. 2-Метил-3-(((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенол



Стадия (i).

Боран-тетрагидрофуран (1M в THF, 4,6 мл, 1,4 экв.) добавили к раствору 2-метил-3-гидроксibenзойной кислоты (0,50 г, 3,3 ммоль) в THF (30 мл). Реакционную смесь быстро перемешали при комнатной температуре прежде, чем добавить насыщенный натрий гидрокарбонат. Водная фаза была получена с помощью DCM. Смешанные органические фазы осушили над натрий сульфатом и сконцентрировали в вакууме для получения выхода 3-(гидроксиметил)-2-метилфенола в количественном виде.

Стадия (ii).

2-Метил-3-(((метилсульфонил)окси)метил)фенил метансульфонат получили способом в примере 45 (стадия ii).

Стадия (iii).

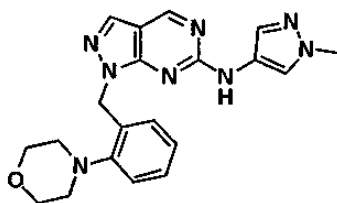
2-Метил-3-(((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил метансульфонат синтезировали в соответствии с примером 1 (стадия ii) с использованием 2-метил-3-(((метилсульфонил)окси)метил)фенил метансульфоната.

Стадия (iv).

Осадок, полученный в предыдущей стадии (0,24 ммоль), растворили в этаноле (2 мл) и натрий гидроксида (0,5 мл, 10% в воде). Реакционную смесь смешивали под обратным холодильником до завершения (несколько дней), добавляя при этом 10% натрий гидроксида. После конденсации осадок очистили препаративной HPLC, чтобы получить главное соединение.

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.81 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.06 - 7.97 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 6.91 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 6.73 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); LC-MS способ B, (ES+) 336.0, RT = 7.05 мин.

Пример 180. N-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(2-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин



Стадия (i).

Смесь 2-фторбензальдегида (0,5 мл, 4,8 ммоль), морфолина (0,6 мл, 1,5 экв.) и калий карбоната (1,3 г, 2 экв.) нагрели в микроволновой печи при 125°C в течение 2,5 ч. После конденсации осадок разделили и одну часть добавили в воду, а другую - в DCM, водная фаза была получена с помощью DCM. Смешанные органические фазы осушили над натрий сульфатом и сконцентрировали в вакууме для получения 2-морфолинобензальдегида (0,57 г, 63%).

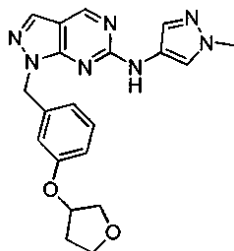
Стадия (ii).

Главное соединение получили способом в примере 45 (стадии i-iii) с использованием 2-морфолинобензальдегида.

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.82 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 2H), 7.03 - 6.97 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.75 - 3.69 (m, 4H), 2.92 - 2.86 (m, 4H); LC-MS способ B, (ES⁺) 391.1, RT = 8.04 мин.

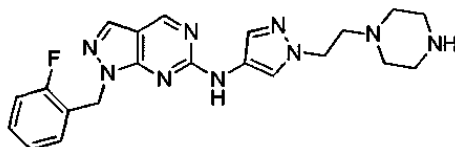
Пример 181. N-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(3-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 162 с использованием тетрагидрофуран-3-ола



¹H ЯМР (d₆-ацетон) δ 8.93 (br s and s, 2H), 8.14 (br s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.25 (t, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.83 (dd, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.98-4.91 (m, 1H), 3.98 - 3.60 (m, 7H), 2.25 - 2.12 (m, 1H), 2.02 - 1.93 (m, 1H); LC-MS способ B, (ES⁺) 392.1, RT = 7.73 мин.

Пример 182. 1-(2-Фторбензил)-N-(1-(2-(пиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин



Стадия (i).

трет-Бутил 4-(2-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)этил)пиперазин-1-карбоксилат был получен способом в примере 165 с использованием трет-бутил 4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-карбоксилата.

Стадия (ii).

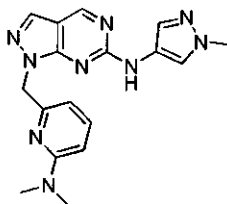
трет-Бутил 4-(2-(4-(1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)-1H-пиразол-1-ил)этил)пиперазин-1-карбоксилат получили в соответствии с процессом в примере 1 с использованием трет-бутил 4-(2-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)этил)пиперазин-1-карбоксилата.

Стадия (iii).

Избыток раствора соляной кислоты (4N в диоксане, 2 мл) добавили к раствору 4-(2-(4-(1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)-1H-пиразол-1-ил)этил)пиперазин-1-карбоксилата (117 мг, 0,225 ммоль) в диоксане (2 мл). Реакционную смесь смешали при комнатной температуре в течение 18 ч и сконцентрировали в вакууме. Полученный осадок очистили препаративной HPLC при высоком pH, чтобы получить главный продукт.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8.78 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.29 (dd, J = 4.9, 3.1 Гц, 1H), 7.24 (d, J = 2.6 Гц, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.08 (ddd, J = 8.3, 6.1, 3.3 Гц, 2H), 5.61 (s, 2H), 4.26 (t, J = 6.9 Гц, 2H), 2.92 - 2.82 (m, 3H), 2.50 (d, J = 4.1 Гц, 4H), 1.69 - 1.50 (m, 4H); LC-MS способ B, (ES⁺) 422, RT = 5.19 мин.

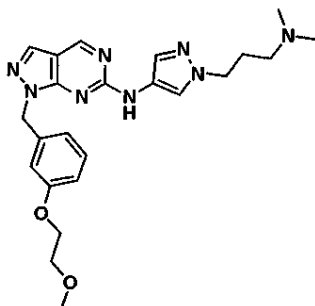
Пример 183. 1-((6-(Диметиламин)пиридин-2-ил)метил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин



1-((6-Фторпиридин-2-ил)метил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (пример 170) (45 мг, 0,138 ммоль) растворили в DMF (0,6 мл) в СВЧ-трубке под азотом. Трубку закупорили и нагрели при 180°C в течение 1 ч. Смесь сконцентрировали и очистили препаративной HPLC для получения 1-((6-(диметиламино)пиридин-2-ил)метил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин в качестве желтоватого твердого вещества (20 мг, 42% выход).

¹H ЯМР (d₆-ацетон) δ 8.88 (s and br s, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.40 (t, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.24 (br s, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.02 (s, 6H); LC-MS способ B, (ES⁺) 350.1, RT = 5.06 мин.

Пример 184. N-(1-(3-(Диметиламино)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1-(3-(2-метоксиэтокси)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин



Стадия (i).

3-(2-Метоксиэтокси)бензальдегид был получен в соответствии с процессом в примере 102 с использованием 1-бром-2-метоксиэтана в качестве алкилирующего агента.

Стадия (ii).

3-(2-Гидроксиэтокси)бензил метансульфонат был получен способом в примере 45 (стадии i и ii) с использованием 3-(2-метоксиэтокси)бензальдегида.

Стадия (iii).

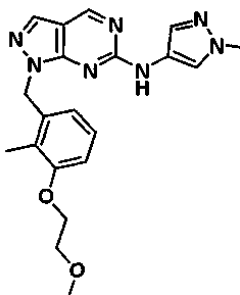
1-(3-(Диметиламино)-1H-пиразол-4-амин был получен в процессе А с использованием 3-хлор-N,N-диметилпропан-1-амин, соляной кислоты в качестве алкилирующего агента.

Стадия (iv).

Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 (стадия ii) с использованием 3-(2-гидроксиэтокси)бензил метансульфоната и 6-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина, а затем в соответствии с примером 1 (стадия i) с использованием 1-(3-(диметиламино)пропил)-1H-пиразол-4-амин.

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.86 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.10 - 8.01 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.23 (t, J = 8.1 Гц, 1H), 6.90 - 6.81 (m, 2H), 5.52 (s, 2H), 4.10 (t, J = 6.9 Гц, 2H), 4.03 - 3.96 (m, 2H), 3.64 - 3.55 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.18 (t, J = 7.0 Гц, 2H), 2.12 (s, 6H), 1.93 - 1.83 (m, 2H); LC-MS способ B, (ES⁺) 451.1, RT = 5.32 мин.

Пример 185. 1-(3-(2-Метоксиэтокси)-2-метилбензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин



Стадия (i).

К раствору 3-гидрокси-2-метилбензойной кислоты (0,50 г, 3,3 ммоль) в DMF (6 мл) при 0°C постепенно добавляли калий гидрокарбонат (1,4 г, 3 экв.) в азотной атмосфере. После перемешивания в течение 30 мин при 0°C по капле добавляли 1-бром-2-метоксиэтан (1,4 мл, 4,5 экв.). Реакционную смесь смешали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем смешали быстро при 80°C. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разделили и одну часть добавили в этилацетат, а другую - в во-

ду и получили водную фазу с помощью этилацетата. Смешанные органические фазы осушили над натрий сульфатом и сконцентрировали в вакууме для получения 2-метоксиэтил 3-(2-метоксиэтокси)-2-метилбензоната (0,83 г, 3,1 ммоль, 94%).

Стадия (ii).

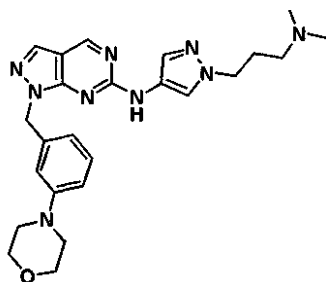
К раствору 2-метоксиэтил 3-(2-метоксиэтокси)-2-метилбензоната (0,83 г, 3,1 ммоль) в DCM (50 мл) при 0°C по капле добавили DIBAL (1M в THF, 13,6 мл, 4,4 экв.) в инертной атмосфере. После смешивания в течение 24 ч при комнатной температуре реакцию охлаждали насыщенным хлоридом аммония, пока студнеобразный осадок не растворился. Водная фаза была получена с помощью DCM, и смешанные органические фазы осушили над натрий сульфатом и сконцентрировали в вакууме для образования (3-(2-метоксиэтокси)-2-метилфенил)метанола в количественном виде.

Стадия (iii).

Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 45 (стадии ii и iii) с использованием (3-(2-метоксиэтокси)-2-метилфенил)метанола.

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.82 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.07 - 7.95 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.07 (t, J = 7.9 Гц, 1H), 6.90 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.11 - 4.00 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.72 - 3.62 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); LC-MS способ B, (ES⁺) 394.1, RT = 8.32 мин.

Пример 186. N-(1-(3-(Диметиламин)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1-(3-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин



Стадия (i).

3-Морфолинобензил метансульфонат был получен в соответствии с процессом в примере 45 (стадия ii) с использованием (3-морфолинофенил)метанола.

Стадия (ii).

1-(3-(Диметиламино)пропил)-1H-пиразол-4-амин был получен в процессе А с использованием 3-хлоро-N,N-диметилпропан-1-амин, соляной кислоты в качестве алкилирующего агента.

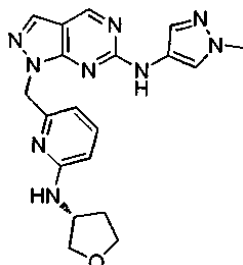
Стадия (iii).

Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 (стадия ii) с использованием 3-морфолинобензил метансульфоната и 6-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина, а затем в соответствии с примером 1 (стадия i) с использованием 1-(3-(диметиламино)пропил)-1H-пиразол-4-амин.

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.83 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.08 - 8.00 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.19 - 7.10 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.75 - 6.65 (m, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.10 (t, J = 6.9 Гц, 2H), 3.70 - 3.64 (m, 4H), 3.04 - 2.98 (m, 4H), 2.17 (t, J = 7.0 Гц, 2H), 2.11 (s, 6H), 1.92 - 1.82 (m, 2H); LC-MS способ B, (ES⁺) 462.2, RT = 5.21 мин.

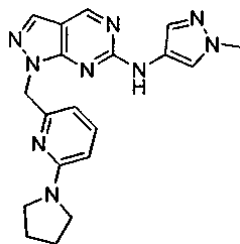
Пример 187. (R)-N-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1-((6-((тетрагидрофуран-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин

Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 183 с использованием (S)-тетрагидрофуран-3-аминтозилата



¹H ЯМР (d₆-ацетон) δ 8.86 (s and br s, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 6.39 (d, 1H), 6.28 (br s, 1H), 5.92 (d, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.29 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.75 (m, 1H); LC-MS способ B, (ES⁺) 392.1, RT = 5.02 мин.

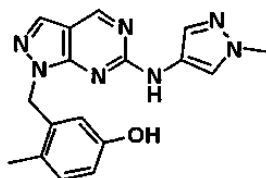
Пример 188. N-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1-((6-(пирролидин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин



1-((6-Фторпиридин-2-ил)метил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (пример 170) (45 мг, 0,138 ммоль) растворили в диоксане/пирролидине (0,6 мл, 1:1) в СВЧ-трубке под азотом. Трубку закупорили и нагрели при 160°C в течение 1 ч. Смесь сконцентрировали в вакууме и снова растворили в MeOH (2 мл). Твердое вещество выпало в осадок через 16 ч и было собрано с помощью фильтрации и превращено в порошок при добавлении большего количества MeOH для получения N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1-((6-(пирролидин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин в виде белого твердого вещества (17 мг, 33% выхода).

¹H ЯМР (d₆-ацетон) δ 8.86 (s and br s, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 6.28 (d, 1H), 6.18 (d, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.38 (m, 4H), 1.95 (m, 4H); LC-MS способ B, (ES⁺) 376.2, RT = 4.95 мин.

Пример 189. 4-Метил-3-((6-((1-метил-1Н-пиразоло-4-ил)амино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенол



Стадия (i).

5-Гидрокси-2-метилбензойную кислоту (0,50 г, 3,3 ммоль) восстановили до 3-(гидроксиметил)-4-метилфенола в соответствии с примером 179 (стадия i) в количественном виде.

Стадия (ii).

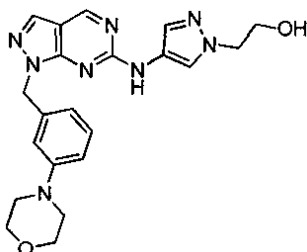
Бромид фосфора (0,70 мл, 2,25 экв.) по капле добавили в раствор этанола в 20 мл DCM при 0°C. После быстрого перемешивания при комнатной температуре реакционную смесь охладил насыщенным натрий гидрокарбонатом, и водная фаза была получена с помощью DCM. Смешанные органические фазы осушили над натрий сульфатом и сконденсировали для получения бензилбромида (0,56 мг, 2,8 ммоль, 85%).

Стадия (iii).

Главное соединение было получено способом, описанном в примере 1 с использованием 3-(бромметил)-4-метилфенола.

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.92 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.07 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 6.65 (dd, J = 8.2, 2.6 Гц, 1H), 6.54 - 6.43 (m, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.35 (s, 3H); LC-MS способ B, (ES⁺) 336.1, RT = 7.15 мин.

Пример 190. 2-(4-((1-(3-Морфолинобензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)этанол



Стадия (i).

3-Морфолинобензил метансульфонат был получен в соответствии с процессом в примере 45 (стадия ii) с использованием (3-морфолинофенил)метанола.

Стадия (ii).

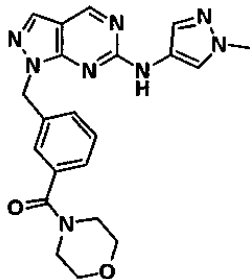
2-(4-Амино-1Н-пиразол-1-ил)этанол был получен в соответствии с процессом А с использованием 2-бромэтанола в качестве алкилирующего агента.

Стадия (iii).

Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 (стадия ii) с использованием 3-морфолинобензил метансульфоната и 6-хлор-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидина, а затем в соответствии с примером 1 (стадия i) с использованием 2-(4-амино-1Н-пиразол-1-ил)этанола.

^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.82 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.20 - 7.09 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.83 (dd, J = 8.2, 2.0 Гц, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.89 (t, J = 5.3 Гц, 1H), 4.13 (t, J = 5.7 Гц, 2H), 3.73 (q, J = 5.6 Гц, 2H), 3.70 - 3.64 (m, 4H), 3.07 - 2.97 (m, 4H); LC-MS способ В, (ES+) 421.2, RT = 6.73 мин.

Пример 191. (3-((6-((1-Метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)(морфолино)метанон



Стадия (i).

1-(3-Иodobензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин был получен в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 1-(бромметил)-3-иодобензола.

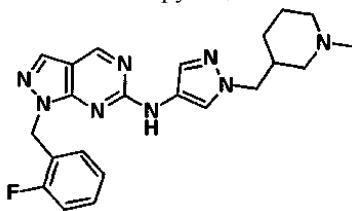
Стадия (ii).

Смесь 1-(3-иодобензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (54 мг, 0,13 ммоль), ацетата палладия (1,4 мг, 0,05 экв.), ксантфоса (7,2 мг, 0,1 экв.) и калий фосфата (106 мг, 4 экв.) несколько раз очистили окисью углерода прежде, чем добавить толуол (1 мл) и морфолин (33 мкл, 3 экв.). После смешивания в течение 2 ч при 80°C реакционную смесь разделили и в одну часть добавили DCM, а в другую - воду. Водная фаза была получена с помощью DCM, и смешанные органические фазы осушили над натрий сульфатом и сконденсировали. Осадок очистили с помощью препаративной HPLC, чтобы получить главный продукт (40 мг, 96 мкмоль, 74%).

^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.87 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 2H), 7.35 - 7.25 (m, 2H), 5.62 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.68 - 3.08 (m, 8H); LC-MS способ В, (ES+) 419.2, RT = 6.42 мин.

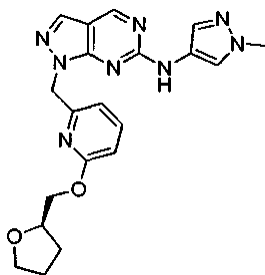
Пример 192. 1-(2-Фторбензил)-N-(1-((1-метилпиперидин-3-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 (стадия ii) с использованием 1-(бромметил)-2-фторбензола и 6-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин, а затем в соответствии с примером 1 (стадия i) с использованием 1-((1-метилпиперидин-3-ил)метил)-1H-пиразол-4-амин. 1-((1-Метилпиперидин-3-ил)метил)-1H-пиразол-4-амин был получен в процессе А с использованием 3-(бромметил)-1-метилпиперидина в качестве алкилирующего агента



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.88 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.13 - 7.98 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 1H), 7.30 - 7.19 (m, 2H), 7.18 - 7.12 (m, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.01 - 3.92 (m, 2H), 2.61 - 2.42 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.93 - 1.77 (m, 1H), 1.74 - 1.64 (m, 1H), 1.63 - 1.55 (m, 1H), 1.55 - 1.48 (m, 1H), 1.47 - 1.33 (m, 1H), 1.01 - 0.83 (m, 1H); LC-MS способ В, (ES+) 421.2, RT = 5.29 мин.

Пример 193. (R)-N-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1-((6-((тетрагидрофуран-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин



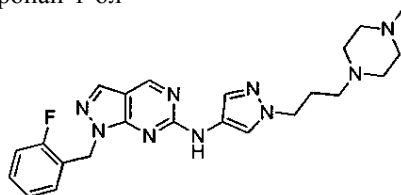
(R)-(Тетрагидрофуран-2-ил)метанол (22 мг, 0,214 ммоль) добавили к раствору NaH (10 мг, 0,246 ммоль) в сухом DMF (1 мл) в баллоне с двумя отводами под азотом. Вторую порцию NaH (10 мг, 0,246 ммоль) добавили к перемешиваемому раствору 1-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-N-(1-метил-1H-пиразол-

4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (пример 170) (50 мг, 0,154 ммоль) в DMF (1 мл). Этот раствор поместили в баллон с двумя отводами и смешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакцию охладили NH₄Cl (насыщенный раствор, 1 мл) и разбавили этилацетатом (20 мл). Органические вещества разделили и промыли NaHCO₃ (насыщенный раствор, 20 мл). Водная фаза была снова получена с помощью этилацетата (2×10 мл). Смешанные органические фазы осушили над Na₂SO₄, профильтровали и растворитель сконденсировали для получения неочищенного продукта, который очистили с помощью препаративной HPLC. (R)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-((6-((тетрагидрофуран-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин был получен в виде белого твердого вещества (24 мг, 38% выхода).

¹H ЯМР (d₆-ацетон) δ 8.87 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.61 (s and t, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.07 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 1.84 (m, 3H), 1.54 (m, 1H); LC-MS способ B, (ES⁺) 407.1, RT = 7.65 мин.

Пример 194. 1-(2-Фторбензил)-N-(1-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

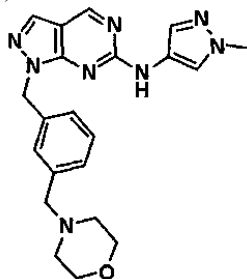
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 1-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-амин и 1-(бромметил)-2-фторбензола. 1-(3-(4-Метилпиперазин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-амин был получен способом в примере 165 с использованием 3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропан-1-ол



¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 8.91 (s, 1H), 8.46-8.44 (m, 2H), 8.04-8.00 (m, 2H), 7.71 - 7.56 (m, 2H), 7.47-7.29 (m, 2H), 4.72 (s, 2H), 4.13 (t, J = 6.6 Гц, 2H), 3.65 - 3.28 (m, 4H), 2.98 (s, 3H), 2.94 - 2.82 (m, 2H), 2.64 (t, J = 10.9 Гц, 2H), 2.38 (t, J = 6.8 Гц, 2H), 1.95 (dd, J = 13.2, 6.6 Гц, 2H); LC-MS способ B, (ES⁺) 450.2, RT = 4.18 мин.

Пример 195. N-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(3-(морфолинометил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

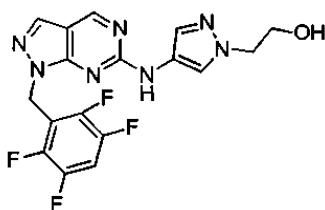
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 45 (стадии ii-iii) с использованием (3-(морфолинометил)фенил)метанол



¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.83 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 2H), 7.22 - 7.14 (m, 2H), 5.55 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.50 - 3.44 (m, 4H), 3.39 (s, 2H), 2.30 - 2.21 (m, 4H); LC-MS способ B, (ES⁺) 405.2, RT = 4.52 мин.

Пример 196. 2-(4-((1-(2,3,5,6-Тетрафторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)этанол.

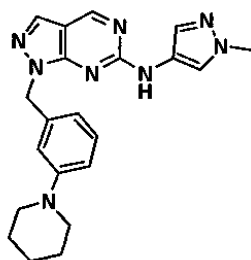
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 2-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)этанола и 3-(бромметил)-1,2,4,5-тетрафторбензола. 2-(4-Амино-1H-пиразол-1-ил)этанол был получен в процессе А с использованием 2-бромэтанола в качестве алкилирующего агента



¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8.78 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.00 - 7.09 (m, 2H), 5.65 (s, 2H), 4.28 - 4.30 (m, 2H), 4.05 - 4.07 (m, 2H), 3.04 (br s, 1H); LC-MS способ B, (ES⁺) 408, RT = 7.68 мин.

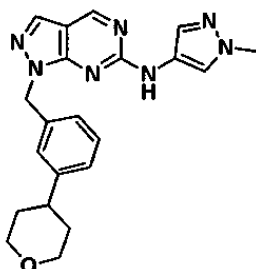
Пример 197. N-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(3-(пиперидин-1-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 162 с использованием пиперидина в стадии (ii)



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.89 - 9.73 (m, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.12 - 7.99 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.16 - 7.06 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.83 - 6.75 (m, 1H), 6.69 - 6.57 (m, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.09 - 2.99 (m, 4H), 1.59 - 1.42 (m, 6H); LC-MS способ B, (ES⁺) 389.2, RT = 5.67 мин.

Пример 198. N-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.



Стадия (i).

1-(3-Иodobензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин был получен в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 1-(бромметил)-3-иодобензола.

Стадия (ii).

1-(3-Иodobензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (50 мг, 0,12 ммоль), 3,6-дигидро-2H-пиран-4-бороновой кислоты пинаколовый эфир (29 мг, 1,2 экв), натрий карбонат (31 мг, 2,5 экв.) и бис(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладий(II)-DCM-комплекс (5 мг, 0,05 экв.) в АСН/воде (1:1, 2 мл) нагрели в микроволновой печи в течение 30 мин при 130°C. Реакционную смесь разбавили метанолом, пропустили через тиоловую колонку, промыли метанолом и сконденсировали. Осадок растворили с помощью DCM, органическую фазу промыли водой, осушили над натрий сульфатом и сконцентрировали в вакууме для получения 1-(3-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)бензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

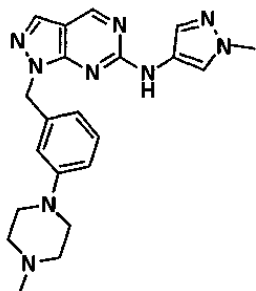
Стадия (iii).

1-(3-(3,6-Дигидро-2H-пиран-4-ил)бензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин растворили в метаноле (8 мл) и добавили палладиевую чернь в инертной атмосфере. Реакционную смесь быстро перемешали при комнатной температуре в водородной среде. Смесь профильтровали через целит, затем сконденсировали и осадок очистили препаративной HPLC, чтобы получить главное соединение (13 мг, 32 мкмоль, 38% после двух стадий).

^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.84 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.11 - 8.02 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 2H), 7.19 - 7.14 (m, 1H), 7.13 - 7.07 (m, 1H), 5.54 (s, 2H), 3.94 - 3.86 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.44 - 3.35 (m, 2H), 2.75 - 2.65 (m, 1H), 1.66 - 1.54 (m, 4H); LC-MS способ B, (ES⁺) 390.2, RT = 8.40 мин.

Пример 199. N-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 162 с использованием N-метилпиперазина в стадии (ii)

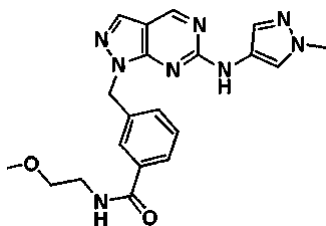


^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.84 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.85 - 6.79 (m, 1H), 6.69 - 6.61 (m, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.08 - 3.00 (m, 4H), 2.43 -

2.34 (m, 4H), 2.19 (s, 3H); LC-MS способ B, (ES+) 404.2, RT = 5.00 мин.

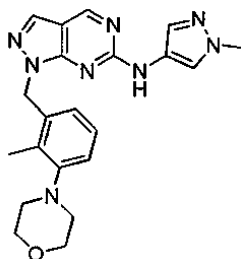
Пример 200. N-(2-Метоксиэтил)-3-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензамид.

Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 191 с использованием 2-метоксиэтанамина



¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.85 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.51 (t, J = 5.1 Гц, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.78 - 7.72 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 2H), 5.60 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.46 - 3.35 (m, 4H), 3.32 (s, 3H); LC-MS способ B, (ES+) 407.1, RT = 6.65 мин.

Пример 201. N-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(2-метил-3-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин



Стадия (i).

2-Метил-3-морфолинобензойную кислоту (0,5 г, 2,26 ммоль) растворили в сухом THF (12 мл) под азотом и охладили раствор при 0°C с помощью ледяной ванны. По капле добавили раствор BH₃ (1M в THF, 3,39 мл, 3,39 ммоль) и реакция быстро достигла комнатной температуры. Реакцию охладили с помощью NH₄Cl (насыщенный раствор, 2 мл) и разбавили этилацетатом (20 мл). Органические вещества разделили, промыли водой (10 мл) и соляным раствором (10 мл) и осушили над Na₂SO₄. Профильтрованный раствор сконденсировали в вакууме для получения (2-метил-3-морфолинофенил)метанол в виде неочищенного масла, которое кристаллизовалось через 2 ч (0,5 г, в количественном виде).

Стадия (ii).

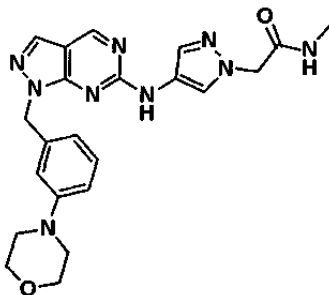
(2-Метил-3-морфолинофенил)метанол (0,468 г, 2,26 ммоль) растворили в сухом DCM (14 мл) с триэтиламин (0,669 мл, 4,82 ммоль), смешали и охладили раствор при 0°C в ледяной ванне. По капле добавили метилсульфонилхлорид и реакция быстро достигла комнатной температуры. Смесь растворили с помощью DCM (25 мл), промыли водой (20 мл) и водой, заново полученной с помощью DCM. Смешанные органические фазы осушили над Na₂SO₄, профильтровали и растворитель сконденсировали в вакууме для получения 4-(3-(хлорметил)-2-метилфенил)морфолина в виде неочищенного масла (0,5 г, 98% выхода).

Стадия (iii).

Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 (стадия ii) с использованием 4-(3-(хлорметил)-2-метилфенил)морфолина и 6-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин, а затем в соответствии с примером 1 (стадия i) с использованием 4-(3-((6-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-2-метилфенил)морфолина и 1-метил-1H-пиразол-4-амина.

¹H ЯМР (d₆-ацетон) δ 8.86 (s and br s, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.11 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.88 (bs, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (t, 4H), 2.82 (m, 4H), 2.44 (s, 3H). LC-MS метод B, (ES+) 405.2, RT = 8.33 мин.

Пример 202. N-Метил-2-(4-((1-(3-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)ацетамид



Стадия (i).

3-Морфолинобензилметансульфонат был получен в соответствии с процессом в примере 45 (стадия ii) с использованием (3-морфолинофенил)метанола.

Стадия (ii).

2-(4-Амино-1H-пиразол-1-ил)ацетамид был получен в соответствии с процессом А с использованием 2-бром-N-метилацетамида.

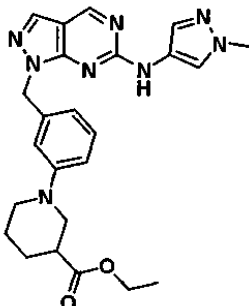
Стадия (iii).

Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 (стадия ii) с использованием 3-морфолинобензилметансульфоната и 6-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина, а затем в соответствии с примером 1 (стадия i) с использованием 2-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)ацетамида.

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.88 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.92 - 7.85 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.15 (t, J = 7.9 Гц, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.86 - 6.79 (m, 1H), 6.76 - 6.66 (m, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 3.72 - 3.63 (m, 4H), 3.06 - 2.97 (m, 4H), 2.62 (d, J = 4.6 Гц, 3H); LC-MS способ B, (ES⁺) 448.2, RT = 6.63 мин.

Пример 203. Этил 1-(3-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амин)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)пиперидин-3-карбоксилат.

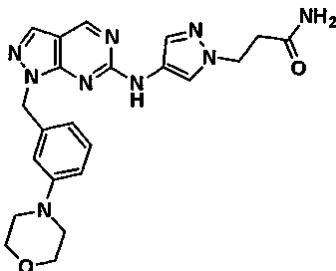
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 162 с использованием этилпиперидин-3-карбоксилата в стадии (ii)



¹H ЯМР (CD₂Cl₂) δ 8.78 (s, 1H), 7.92 - 7.87 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.18 (t, J = 7.9 Гц, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.90 - 6.82 (m, 1H), 6.80 - 6.72 (m, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.11 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.67 - 3.59 (m, 1H), 3.44 - 3.35 (m, 1H), 3.03 - 2.94 (m, 1H), 2.84 - 2.72 (m, 1H), 2.61 (s, 1H), 1.96 (s, 1H), 1.75 (s, 1H), 1.63 (s, 2H), 1.23 (t, J = 7.1 Гц, 3H); LC-MS способ B, (ES⁺) 461.2, RT = 8.95 мин.

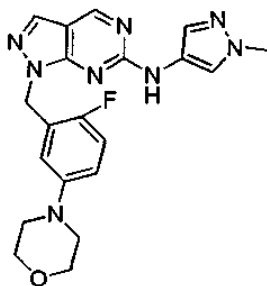
Пример 204. 3-(4-((1-(3-Морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пропанамид.

Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 186 с использованием 3-хлорпропанамид в стадии (ii)



¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.83 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.13 - 8.00 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.16 (t, J = 7.9 Гц, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.86 - 6.79 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.30 (t, J = 6.8 Гц, 2H), 3.72 - 3.63 (m, 4H), 3.06 - 2.98 (m, 4H), 2.61 (t, J = 6.9 Гц, 2H); LC-MS способ B, (ES⁺) 448.1, RT = 6.41 мин.

Пример 205. 1-(2-Фтор-5-морфолинобензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин



Стадия (i).

К раствору 5-амно-2-фторбензиловый спирт (500 мг, 3,5 ммоль) в толуоле (12 мл) добавили DIEA (2 экв.) и 2-бромэтиловый эфир (1,5 экв.) и нагрели реакцию до 90°C в течение 18 ч. Растворитель получили в вакууме и осадок разделили и одну часть добавили в EtOAc, а вторую - в воду. Органическую фазу осушили (Na₂SO₄), профильтровали и сконцентрировали в вакууме. Полученный осадок очистили с помощью хроматографической колонки (петролейный эфир: EtOAc) для получения 2(2-фтор-5-морфолинофенил)метанола (550 мг, 74%) в виде желтоватого масла.

Стадия (ii).

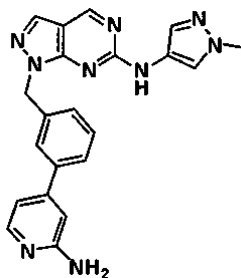
4-(3-(Бромметил)-4-фторфенил)морфолин был получен из 2(2-фтор-5-морфолинофенил)метанола с использованием метода, аналогичного методу в примере 209 (стадия ii).

Стадия(iii).

Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 (стадия ii) с использованием 4-(3-(бромметил)-4-фторфенил)морфолина.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8.77 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.16 (br s, 1H), 7.00 (t, 1H), 6.76-6.86 (m, 2H), 5.57 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.77 (t, 4H), 2.98 (t, 4H); LC-MS способ В, (ES+) 409, RT = 7.67 мин.

Пример 206. 1-(3-(2-Аминопиридин-4-ил)бензил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин



Стадия (i).

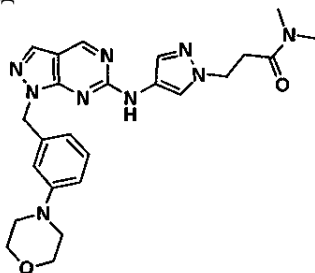
2-Амино-4-бромпиридин (0,50 г, 2,9 ммоль), бис(пинаколато)дибор (1,1 г, 1,5 экв.), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (0,13 г, 0,05 экв.), X-phos (0,14 г, 0,1 экв.) и калий ацетат (0,57 мг, 2 экв.) смешали в диоксане (2,5 мл) под азотом прежде, чем нагреть при 110°C в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавили метанолом, пропустили через тиоловый патрон и сконденсировали для получения 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амин, который далее используется без очистки.

Стадия (ii).

Реакция Сузуки проводится способом, описанным в примере 198 (стадия ii) с использованием 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амин для получения главного соединения после очистки с помощью препаративной HPLC (5,6 мг, 14 мкмоль, 12%).

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.86 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.07 (s, 2H), 7.93 (d, J = 5.3 Гц, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 2H), 7.44 (t, J = 7.7 Гц, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 1H), 6.70 - 6.65 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.96 (s, 2H), 5.64 (s, 2H), 3.81 (s, 3H); LC-MS способ В. (ES+) 398.1, RT = 4.98 мин.

Пример 207. N,N-Диметил-3-(4-((1-(3-морфолинобензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)пропанамид



Стадия (i).

3-(4-Амино-1Н-пиразол-1-ил)-N,N-диметилпропанамид был получен в соответствии с процессом в примере 165 с использованием 3-гидрокси-N,N-диметилпропанамид.

Стадия (ii).

3-Морфолинобензил метансульфонат был получен в соответствии с процессом в примере 45 (стадия ii) с использованием (3-морфолинофенил)метанола.

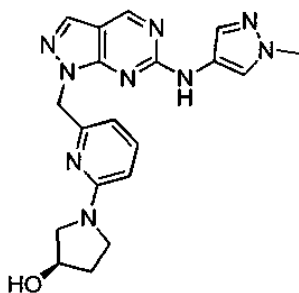
Стадия (iii).

Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 (стадия ii) с использованием 3-морфолинобензилметансульфоната и 6-хлор-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидина, а затем в соответствии с примером 1 (стадия i) с использованием 3-(4-амино-1Н-пиразол-1-ил)-N,N-диметилпропанамид.

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.83 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.87 - 6.79 (m, 1H), 6.77 - 6.68 (m, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.32 (t, J = 6.8 Гц, 2H), 3.70 - 3.63 (m, 4H), 3.05 - 2.98 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.84 (t, J = 6.9 Гц, 2H), 2.80 (s, 3H); LC-MS способ B, (ES⁺) 476.2, RT = 7.15 мин.

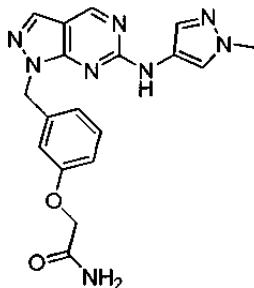
Пример 208. (R)-1-(6-((6-((1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)амин)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пиримидин-2-ил)пирролидин-3-ол.

Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 188 с использованием пирролидин-3-ола



¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.77 (br s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.37 (t, 1H), 6.29 (d, 1H), 6.14 (br s, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.90 (d, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.38 (m, 3H), 3.24 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.85 (m, 1H); LC-MS способ B, (ES⁺) 392.1, RT = 4.51 мин.

Пример 209. 2-(3-((6-((1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)амин)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенокси)ацетамид



Стадия (i).

К раствору 3-гидроксibenзильовому спирту (500 мг, 4 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавили 2-бромацетамид (1 экв.) и калий карбонат (1 экв.). Полученную суспензию смешали при комнатной температуре в течение 18 ч. Растворитель получили в вакууме и осадок разделили и одну часть добавили в EtOAc, а вторую - в воду. Водный слой окислили разбавленной HCl (2M), а затем снова получили с помощью EtOAc (3×50 мл). Органические фазы смешали, осушили (Na₂SO₄), профильтровали и сконцентрировали в вакууме. Полученный осадок очистили с помощью хроматографической колонки (EtOAc: метанол) для получения 2-(3-(гидроксиметил)фенокси)ацетамида (320 мг, 43%).

Стадия (ii).

2-(3-(Гидроксиметил)фенокси)ацетамид (320 мг, 1,76 ммоль) оставили в дихлорметане (12 мл) и суспензию охладили до 0°C (в ледяной ванне). Постепенно добавили фосфортрибромид (1,5 экв.) и дали реакции нагреться до комнатной температуры. После смешивания в течение 18 ч реакцию охладили, добавив NaHCO₃ (насыщенный, разбавленный водой). Продукт получили с помощью дихлорметана, осушили (Na₂SO₄), профильтровали и сконцентрировали в вакууме для получения 2-(3-(бромметил)фенокси)ацетамида в виде белого твердого вещества.

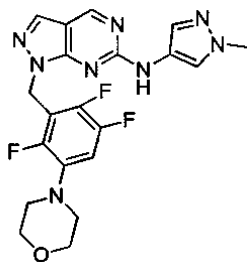
Стадия (iii).

Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 (стадия ii) с использованием 2-(3-(бромметил)фенокси)ацетамида.

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.84 (br s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.50 (s, 1H),

7.27 (s, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.83-6.91 (m, 3H), 5.52 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.83 (s, 3H); LC-MS способ B, (ES+) 379, RT = 6.37 мин.

Пример 210. N-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(2,3,6-трифтор-5-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин



Стадия (i).

Раствор 3-амино-2,5,6-трифторбензойную кислоту (500 мг, 2,6 ммоль) в THF (4 мл) охладили до 0°C (в ледяной ванне). Через 20 мин по капле добавили боран (2,5 экв., 1M в THF). Реакции дали медленно нагреться до комнатной температуры и затем смешали ее при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакцию охладили, добавив насыщенный NH₄Cl (разбавленный водой), и получили с помощью EtOAc. Органическую фазу промыли водой, а затем - соляным раствором, осушили (Na₂SO₄), профильтровали и сконцентрировали в вакууме для получения (3-амино-2,5,6-трифторфенил)метанола в виде бледного коричневого твердого вещества (425 мг, 92%).

Стадия (ii).

К раствору (3-амино-2,5,6-трифторфенил)метанола (200 мг, 1,1 ммоль) в DMF (3 мл) добавили DIEA (1,6 мл) и 2-бромэтиловый эфир (5 экв.) и нагрели реакцию до 80°C в течение 18 ч. Реакции дали остыть до комнатной температуры, затем ее разбавили EtOAc и промыли водой, а после насыщенным NH₄Cl (разбавл. водой). Органическую фазу осушили (Na₂SO₄), профильтровали и сконцентрировали в вакууме. Полученный осадок очистили с помощью хроматографической колонки (петролейный эфир: EtOAc) для получения (2,3,6-трифтор-5-морфолинофенил)метанол (110 мг, 48%).

Стадия (iii).

4-(3-(Бромметил)-2,4,5-фторфенил)морфолин был получен из (2,3,6-трифтор-5-морфолинофенил)метанола с использованием метода, аналогичного методу в примере 209, (стадия ii).

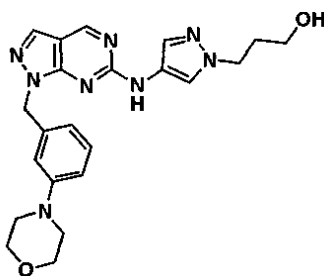
Стадия (iv).

Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 (стадия ii) с использованием 4-(3-(бромметил)-2,4,5-трифторфенил)морфолина.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8.70 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.70-6.77 (m, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.78 (t, 4H), 2.95 (t, 4H); LC-MS способ B, (ES+) 445, RT = 8.28 мин.

Пример 211. 3-(4-((1-(3-Морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ол.

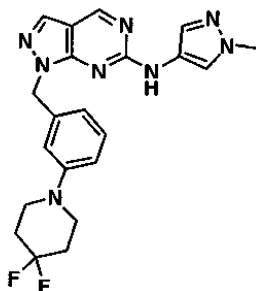
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 202 с использованием 3-бромпропан-1-ола в стадии (ii)



¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.82 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.10 - 7.99 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.18 - 7.09 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.85 - 6.81 (m, 1H), 6.75 - 6.68 (m, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.57 (t, 1H), 4.14 (t, J = 7.0 Гц, 2H), 3.71 - 3.62 (m, 4H), 3.41 (dd, 2H), 3.05 - 2.96 (m, 4H), 1.95 - 1.85 (m, 2H); LC-MS способ B, (ES+) 435.2, RT = 6.84 мин.

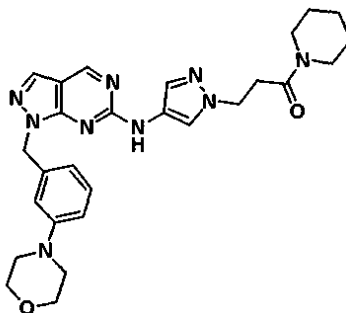
Пример 212. 1-(3-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)бензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 162 с использованием 4,4-дифторпиперидина в стадии (ii)



^1H ЯМР (CD_2Cl_2) δ 8.68 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.16 - 7.04 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.81 - 6.68 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.26 - 3.12 (m, 4H), 2.02 - 1.85 (m, 4H); LC-MS способ В, (ES+) 425.1, RT = 9.06 мин.

Пример 213. 3-(4-((1-(3-Мофолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)-1-(пиперидин-1-ил)пропан-1-он



Стадия (i).

4-Нитро-1H-пиразол (0,50 г, 4,4 ммоль) растворили в DMF (5 мл). После добавления метил-3-бромпропionate (0,72 мл, 1,5 экв.) и калий карбоната (0,92 г, 1,5 экв.) реакционную смесь при 50°C в течение 3 ч, а затем разделили и в одну часть добавили DCM, а в другую - воду. Водная фаза была получена с помощью DCM, и смешанные органические фазы осушили над натрийсульфатом и сконденсировали. Осадок гидролизировали при комнатной температуре более 30 мин литийгидроксидом (3М, разбавл. водой) (4,4 мл, 3 экв.) в метаноле (5 мл) и реакционную смесь конденсировали, пока она не высохла, для получения 3-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пропановой кислоты в количественном виде.

Стадия (ii).

К раствору 3-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пропановой кислоты (4,4 ммоль) в 5 мл DMF добавили диизопропилэтиламин (1,2 мл, 1,5 экв.), пиперидин (0,66 мл, 1,5 экв.), 1-гидроксibenзотриазол (0,90 г, 1,5 экв.) и N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид (1,27 г, 1,5 экв.). После смешивания в течение 17 ч при комнатной температуре добавили насыщенный натрий бикарбонат и с помощью DCM была получена водная фаза. Смешанные органические фазы осушили над натрий сульфатом и сконцентрировали в вакууме для получения 3-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)-1-(пиперидин-1-ил)пропан-1-она в количественном виде.

Стадия (iii).

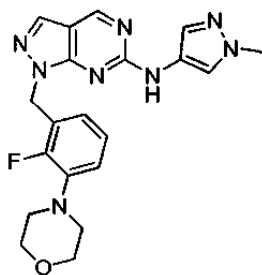
3-(4-Нитро-1H-пиразол-1-ил)-1-(пиперидин-1-ил)пропан-1-он (4,4 ммоль) растворили в 5 мл метанола и палладиевой черни, добавленных в инертной атмосфере. Реакционную смесь быстро перемешали при комнатной температуре в водородной среде. Полученную смесь профильтровали через целит и фильтрат сконцентрировали в вакууме, чтобы получить 3-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)-1-(пиперидин-1-ил)пропан-1-он в количественном виде.

Стадия (iv).

Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 186 (стадии i и ii) с использованием 3-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)-1-(пиперидин-1-ил)пропан-1-она.

^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.82 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.18 - 7.12 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.83 (dd, J = 8.2, 2.0 Гц, 1H), 6.77 - 6.70 (m, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.33 (t, J = 6.8 Гц, 2H), 3.75 - 3.61 (m, 5H), 3.43 - 3.36 (m, 2H), 3.08 - 2.96 (m, 5H), 2.84 (t, J = 6.9 Гц, 2H), 1.59 - 1.48 (m, 2H), 1.45 - 1.32 (m, 4H); LC-MS способ В, (ES+) 516.2, RT = 8.22 мин.

Пример 214. 1-(2-Фтор-3-морфолинобензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин



Стадия (i).

К раствору 3-амино-2-фторбензойной кислоты (500 мг, 3,1 ммоль) в DMF (3 мл) добавили DIEA (4,5 мл) и 2-бромэтиловый эфир (5 экв.) и нагрели реакцию до 80°C в течение 18 ч. Реакции дали остыть до комнатной температуры, затем ее разбавили EtOAc и промыли насыщенным NH₄Cl (разбавл. водой). Органическую фазу осушили (Na₂SO₄), профильтровали и сконцентрировали в вакууме. Полученный осадок очистили с помощью хроматографической колонки (петролейный эфир: EtOAc) для получения 2-(2-бромэтокси)этил 2-фтор-3-морфолинобензоната (450 мг, 38%) в виде желтого масла.

Стадия (ii).

К раствору 2-(2-бромэтокси)этил 2-фтор-3-морфолинобензоната (450 мг, 1,2 ммоль) в THF (5 мл) добавили литий боргидрид (1,5 экв.) и реакцию смешали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакцию охладили, добавив насыщенный NH₄Cl (разбавленный водой), и получили с помощью EtOAc. Органическую фазу осушили (Na₂SO₄), профильтровали и сконцентрировали в вакууме. Полученный осадок очистили с помощью хроматографической колонки (петролейный эфир: EtOAc), чтобы получить (2-фтор-3-морфолинофенил)метил.

Стадия (iii).

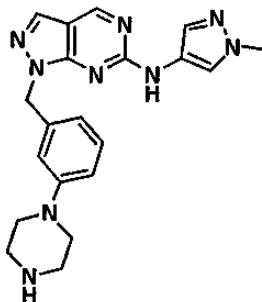
4-(3-(Бромметил)-2-фторфенил)морфолин был получен из (2-фтор-3-морфолинофенил)метил с использованием метода, аналогичного методу в примере 209 (стадия ii).

Стадия (iv).

Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 (стадия ii) с использованием 4-(3-(бромметил)-2-фторфенил)морфолина.

¹H ЯМР (d₄-метанол) δ 8.86 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.97-7.07 (m, 2H), 6.87 (br t, 1H), 5.63 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.84 (t, 4H), 3.06 (t, 4H); LC-MS способ B, (ES⁺) 409, RT = 7.92 мин.

Пример 215. N-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(3-(пиперазин-1-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин



Стадия (i).

трет-Бутил-4-(3-(этоксикарбонил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат (0,20 г, 0,60 ммоль) растворили в THF (1 мл) и добавили в трех пропорциях литий борогидрид (0,10 г, 7,5 экв.). Реакционную смесь смешали при комнатной температуре в течение 48 ч, затем охладили с помощью насыщенного аммоний хлорида и льда. Водная фаза была получена с помощью DCM, и смешанные органические фазы осушили над натрий сульфатом и сконденсировали для получения трет-бутил-4-(3-(гидроксиметил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат (0,16 мг, 0,54 ммоль, 90%).

Стадия (ii).

трет-Бутил-4-(3-(((метилсульфонил)окси)метил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат получили в соответствии с процессом в примере 45 (стадия ii) с использованием трет-бутил-4-(3-(гидроксиметил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата.

Стадия (iii).

трет-Бутил-4-(3-(((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат получили в соответствии с процессом в примере 1 с использованием трет-бутил-4-(3-(((метилсульфонил)окси)метил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата.

Стадия (iv).

трет-Бутил-4-(3-(((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)

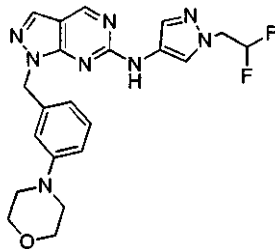
фенил)пиперазин-1-карбоксилат (1,10 г, 2,25 ммоль) обработали TFA/DCM (1:2, 12 мл) в течение 1 ч при комнатной температуре.

После высушивания с помощью конденсации осадок очистили препаративной HPLC, чтобы получить главное соединение (103 мг, 0,26 ммоль, 12% после двух стадий).

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.83 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.18 - 7.06 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.84 - 6.75 (m, 1H), 6.73 - 6.58 (m, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.99 - 2.91 (m, 4H), 2.79 - 2.71 (m, 4H), 2.22 (br s, 1H); LC-MS способ B, (ES+) 390.1, RT = 4.93 мин.

Пример 216. N-(1-(2,2-Дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1-(3-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

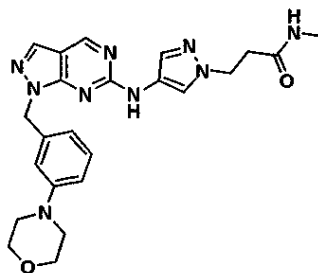
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 202 с использованием 2,2-дифторметан сульфоната в качестве алкилирующего агента в стадии (ii)



¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.90 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.21 - 7.07 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.83 (dd, J = 8.2, 2.0 Гц, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.34 (tt, J = 55.1, 3.8 Гц, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.62 (td, J = 15.0, 3.8 Гц, 2H), 3.76 - 3.60 (m, 4H), 3.09 - 2.93 (m, 4H); LC-MS способ B, (ES+) 441.2, RT = 8.22 мин.

Пример 217. N-Метил-3-(4-((1-(3-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пропанамид.

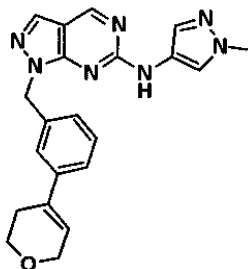
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 202 с использованием 3-хлор-N-метилпропанамид в стадии (ii)



¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.82 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.30 (t, J = 6.9 Гц, 2H), 3.71 - 3.64 (m, 4H), 3.06 - 2.98 (m, 4H), 2.60 (t, J = 6.9 Гц, 2H), 2.55 (d, J = 4.6 Гц, 3H); LC-MS способ B, (ES+) 462.2, RT = 6.72 мин.

Пример 218. 1-(3-(3,6-Дигидро-2H-пиран-4-ил)бензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

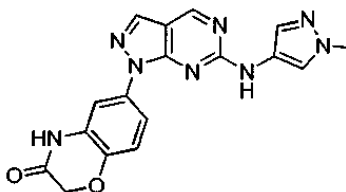
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 198 (стадии i и ii)



¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.84 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.11 - 8.03 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.38 - 7.26 (m, 2H), 7.20 - 7.13 (m, 1H), 6.20 - 6.13 (m, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.17 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.77 (m, 2H), 2.36 (m, 2H); LC-MS способ B, (ES+) 388.1, RT = 8.19 мин.

Пример 219. 6-(6-((1-Метил-1H-пиразол-4-ил)амин)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-он.

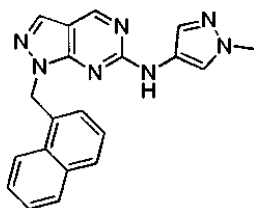
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 17 (стадия iii) с использованием 6-бром-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-она



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 10.96 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.65-7.69 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.82 (s, 3H); LC-MS способ В, (ES⁺) 363.0, RT = 6.97 мин.

Пример 220. N-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(нафталин-1-илметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

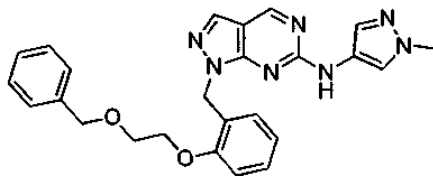
Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 (стадия ii) с использованием 1-(бромметил)нафталина в стадии (ii)



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.92 (br s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.40 (d, J = 7.0 Гц, 1H), 8.06 (s and s, 2H), 7.95 (d, 1H), 7.90 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.61 - 7.33 (m, 5H), 6.01 (s, 2H), 3.78 (s, 3H); LC-MS способ В, (ES⁺) 356.0, RT = 8.91 мин.

Пример 221. 1-(2-(2-(Бензилокси)этокси)бензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

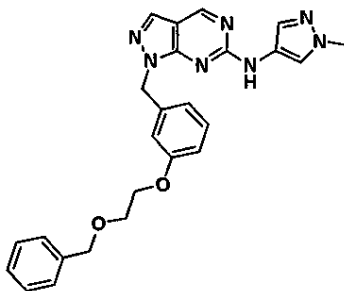
Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 171 с использованием 2-гидроксibenзальдегида и 2-бензилоксиэтанола



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.85 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.15 - 7.95 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.39 - 7.14 (m, 6H), 6.91 (s, 1H), 6.88 - 6.81 (m, 2H), 5.52 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.14 - 4.01 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.75 - 3.67 (m, 2H); LC-MS способ В, (ES⁺) 456.1, RT = 9.68 мин.

Пример 222. 1-(3-(2-(Бензилокси)этокси)бензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

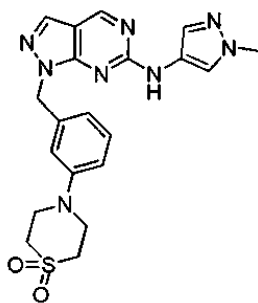
Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 166 (стадии i и ii)



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.85 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.15 - 7.95 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.39 - 7.14 (m, 6H), 6.91 (s, 1H), 6.88 - 6.81 (m, 2H), 5.52 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.14 - 4.01 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.75 - 3.67 (m, 2H); LC-MS способ В, (ES⁺) 456.1, RT = 9.68 мин.

Пример 223. 4-(3-((6-((1-Метил-1H-пиразол-4-ил)амин)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)тиоморфолин 1,1-диоксид.

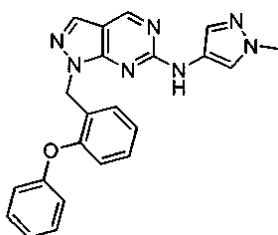
Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 162 с использованием 1,1-диоксида в стадии (ii)



^1H ЯМР (d_6 -ацетон) δ 8.90 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.28 - 7.18 (m, 2H), 6.98 (dd, J = 8.0, 2.4 Гц, 1H), 6.85 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 5.55 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.86 - 3.76 (m, 4H), 3.07 - 2.97 (m, 4H). LC-MS метод В, (ES+) 439.0, RT = 7.05 мин.

Пример 224. N-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(2-феноксипиперидин-1-ил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-6-амин.

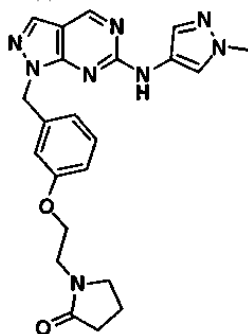
Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 (стадия ii) с использованием 1-(бромметил)-2-феноксипиперидина



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.77 (br s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.37 - 7.26 (m, 3H), 7.22 (s, 1H), 7.13 (t, J = 7.0 Гц, 1H), 7.06 (t, J = 7.0 Гц, 1H), 6.90 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 6.84 (d, J = 7.9 Гц, 2H), 5.58 (s, 2H), 3.75 (s, 3H). LC-MS метод В, (ES+) 398.0, RT = 9.40 мин.

Пример 225. 1-(2-(3-((6-((1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)метил)фенокси)этил)пиперидин-2-он.

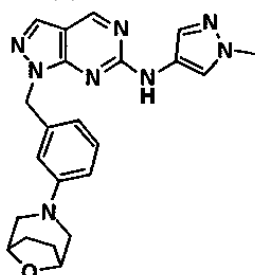
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 45 (стадии i-iii) с использованием 3-(2-(2-оксопиперидин-1-ил)этокси)бензальдегида, полученного способом в примере 171 с использованием 1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-2-она.



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.85 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.10 - 7.98 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.24 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.85 (dd, J = 8.0, 2.2 Гц, 2H), 5.52 (s, 2H), 4.00 (t, J = 5.5 Гц, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.49 (t, J = 5.5 Гц, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.18 (t, J = 8.0 Гц, 2H), 1.93 - 1.81 (m, 2H); LC-MS способ В, (ES+) 433.0, RT = 7.14 мин.

Пример 226. 1-(3-(2-Окса-5-азабицикло[2.2.2]октан-5-ил)бензил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-6-амин.

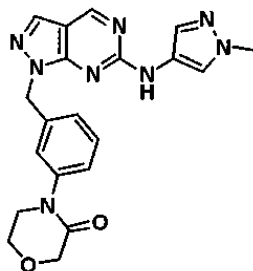
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 162 с использованием 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана в стадии (ii)



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.63 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.92 - 7.79 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 6.95 - 6.86 (m, 1H),

6.75 (s, 1H), 6.59 - 6.50 (m, 1H), 6.48 - 6.38 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.11 - 3.03 (m, 2H), 2.58 - 2.49 (m, 2H), 1.66 - 1.48 (m, 4H); LC-MS способ B, (ES+) 417.1, RT = 8.25 мин.

Пример 227. 4-(3-((6-((1-Метил-1H-пиразол-4-ил)амин)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)морфолин-3-он



Стадия (i).

1-(3-Иodobензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин был получен в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 1-(бромметил)-3-иодобензола.

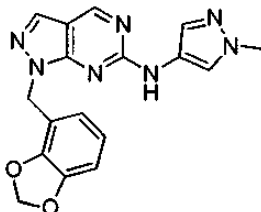
Стадия (ii).

К раствору 1-(3-иодобензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (50 мг, 0,12 ммоль) в диоксане (1 мл) добавили морфолин-3-он (15 мг, 1,25 экв.), иодид меди (4,4 мг, 0,2 экв.), калий фосфат (49 мг, 2 экв.) и N,N'-диметилендиамин (5 мкл, 0,4 экв.). После смешивания в течение 16 ч при 90°C реакционную смесь разделили и в одну часть добавили DCM, а в другую - воду. Водная фаза была получена с помощью DCM, и смешанные органические фазы сушили над натрий сульфатом и сконденсировали. Осадок очистили с помощью препаративной HPLC, чтобы получить главный продукт (23 мг, 56 мкмоль, 47%).

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.85 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.06 (s, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.39 - 7.35 (m, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 1H), 7.20 - 7.13 (m, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.96 - 3.91 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.69 - 3.64 (m, 2H); LC-MS способ B, (ES+) 405.1, RT = 6.31 мин.

Пример 228. 1-(Бензо[d][1,3]диоксол-4-илметил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

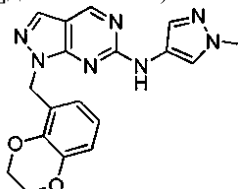
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 209 (стадии i-iii) с использованием бензо[d][1,3]диоксол-4-илметанола



¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8.78 (s, 1H), 7.91-7.92 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.11 (br s, 1H), 6.76-6.79 (m, 3H), 5.99 (s, 2H), 5.52 (s, 2H), 3.92 (s, 3H); LC-MS способ B, (ES+) 350.1, RT = 7.88 мин.

Пример 229. 1-((2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)метил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

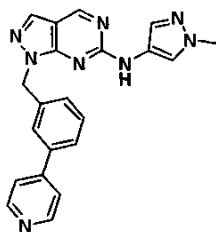
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 209 (стадии i-iii) с использованием (2,3-дигидробензол[b][1,4]диоксин-5-ил)метанола



¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8.78 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.09 (br s, 1H), 6.81 (dd, 1H), 6.75 (t, 1H), 6.65 (d, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.26-4.33 (m, 4H), 3.91 (s, 3H); LC-MS способ B, (ES+) 364.1, RT = 7.95 мин.

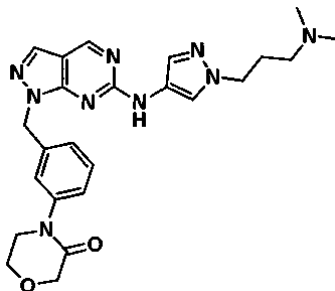
Пример 230. N-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(3-(пиридин-4-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 198 (стадии i и ii) с использованием 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина в стадии (iii)



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.86 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.61 (dd, $J = 4.5, 1.6$ Гц, 2H), 8.13 - 8.04 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.62 (dd, $J = 4.5, 1.6$ Гц, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.48 (t, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 5.67 (s, 2H), 3.80 (s, 3H); LC-MS способ В, (ES+) 383.1, RT = 5.15 мин.

Пример 231. 4-(3-(((1-(3-(диметиламин)пропил)-1H-пиразол-4-ил)амин)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)морфолин-3-он



Стадия (i).

4-(3-(Гидроксиметил)фенил)морфолин-3-он был получен в соответствии с процессом в примере 227 (стадия ii) с использованием (3-иодофенил)метанола.

Стадия (ii).

4-(3-(Бромметил)фенил)морфолин-3-он был получен в соответствии с процессом в примере 189 (стадия ii) с использованием 4-(3-(гидроксиметил)фенил)морфолин-3-она.

Стадия (iii).

1-(3-(Диметиламино)пропил)-1H-пиразол-4-амин был получен в процессе А с использованием 3-хлоро-N,N-диметилпропан-1-амин, соляной кислоты в качестве алкилирующего агента.

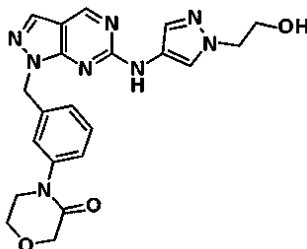
Стадия (iv).

Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 (стадия ii) с использованием 4-(3-(бромметил)фенил)морфолин-3-она и 6-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина, а затем в соответствии с примером 1 (стадия i) с использованием 1-(3-(диметиламино)пропил)-1H-пиразол-4-амин.

^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.83 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.10 - 8.00 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.38 - 7.27 (m, 2H), 7.23 - 7.12 (m, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.10 (t, $J = 7.0$ Гц, 2H), 3.96 - 3.89 (m, 2H), 3.70 - 3.62 (m, 2H), 2.16 (t, $J = 7.0$ Гц, 2H), 2.10 (s, 6H), 1.93 - 1.82 (m, 2H); LC-MS способ В, (ES+) 476.2, RT = 4.74 мин.

Пример 232. 4-(3-(((1-(2-Гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амин)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)морфолин-3-он.

Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 231 с использованием 2-бромэтанола в стадии (iii)

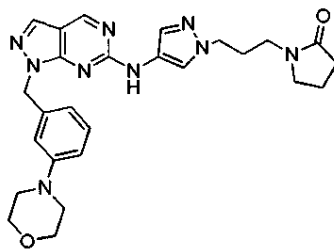


^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.84 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.88 (t, $J = 5.3$ Гц, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.13 (t, $J = 5.7$ Гц, 2H), 3.95 - 3.90 (m, 2H), 3.73 (q, $J = 5.6$ Гц, 2H), 3.69 - 3.63 (m, 2H); LC-MS способ В, (ES+) 435.1, RT = 5.91 мин.

Пример 233. 1-(3-(4-(((1-(3-Морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пропил)пирролидин-2-он.

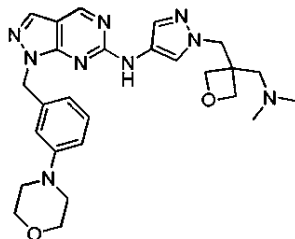
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 45 (стадия ii и iii) с использованием (3-морфолинофенил)метанола в стадии (ii) и 1-(3-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)пропил)пирролидин-2-она в стадии (iii). 1-(3-(4-Амино-1H-пиразол-1-ил)пропил)пирролидин-2-он

был получен способом в примере 165 с использованием 1-(3-гидроксипропил)пирролидин-2-она



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.84 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.20 - 7.08 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.83 (dd, J = 8.0, 2.1 Гц, 1H), 6.70 (d, J = 5.4 Гц, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.11 - 4.03 (m, 2H), 3.72 - 3.60 (m, 4H), 3.28 (t, J = 7.0 Гц, 2H), 3.22 - 3.14 (m, 2H), 3.06 - 2.96 (m, 4H), 2.18 (t, J = 8.0 Гц, 2H), 2.02 - 1.79 (m, 4H); LC-MS способ B, (ES⁺) 502.3, RT = 7.29 мин.

Пример 234. N-(1-((3-((диметиламино)метил)окситан-3-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1-(3-морфолинбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин



Стадия (i).

4-Нитро-1H-пиразол (0,5 г, 4,42 ммоль) и K_2CO_3 (1,22 г, 8,84 ммоль) поместили в ацетонитрил (30 мл) в баллоне с двумя отводами под азотом и по капле добавили (3-(бромметил)оксетан-3-ил)метанол (1,36 г, 7,52 ммоль). Реакцию нагрели при 60°C в течение 16 ч и раствор сконцентрировали до примерно 1/3 об. в вакууме, а затем разделили и в одну часть добавили DCM (50 мл), а в другую - воду (50 мл). Смешанные органические фазы осушили над Na_2SO_4 , профильтровали и растворитель сконденсировали для получения (3-((4-нитро-1H-пиразол-1-ил)метил)оксетан-3-ил)метанола в виде прозрачного масла (0,94 г, количественный выход).

Стадия (ii).

(3-((4-Нитро-1H-пиразол-1-ил)метил)оксетан-3-ил)метанол (0,6 г, 2,8 ммоль) растворили в DCM (16 мл) триэтиламино (0,778 мл, 5,6 ммоль) и реакцию охладил при 0°C. По капле добавили метилсульфонил хлорид и реакция быстро достигла комнатной температуры. Смесь растворили с помощью DCM (25 мл), промыли водой (20 мл) и водой, заново полученной с помощью DCM. Смешанные органические фазы осушили над Na_2SO_4 , профильтровали и получили растворитель в вакууме. (3-((4-нитро-1H-пиразол-1-ил)метил)оксетан-3-ил)метил метансульфонат получили в виде желтоватого масла (0,9 г, количественный выход).

Стадия (iii).

(3-((4-Нитро-1H-пиразол-1-ил)метил)оксетан-3-ил)метил метансульфонат (0,225 г, 0,935 ммоль) поместили в ацетонитрил (6 мл) с K_2CO_3 (0,297 г, 2,15 ммоль) и диметиламино (2M в MeOH, 1,87 мл, 3,75 ммоль) в микроволновой трубке и уплотнили под азотом. Смесь нагрели при 70°C в течение 36 ч, затем растворили с помощью DCM (20 мл), промыли водой (20 мл) и соляным раствором (20 мл). Органические фазы осушили над Na_2SO_4 , профильтровали и получили растворитель в вакууме. Неочищенный продукт очистили препаративной HPLC для получения N,N-диметил-1-(3-((4-нитро-1H-пиразол-1-ил)метил)оксетан-3-ил)метанамина в виде белого твердого вещества (33 мг, 15% выхода).

Стадия (iv).

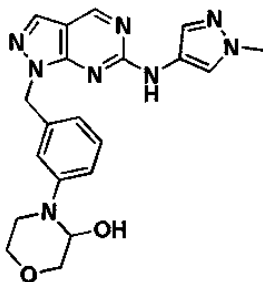
N,N-диметил-1-(3-((4-нитро-1H-пиразол-1-ил)метил)оксетан-3-ил)метанамин (33 мг, 0,137 ммоль) гидрогенизировали в соответствии с условиями в примере 213 (стадия iii) для получения 1-(3-((диметиламино)метил)оксетан-3-ил)метил)-1H-пиразол-4-амин (29 мг, количественный выход).

Стадия (v).

Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 (стадия ii) с использованием 3-морфолинобензил метансульфоната (пример 202, стадия (i)) и 6-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина, а затем в соответствии с примером 1 (стадия i) с использованием 1-((3-((диметиламино)метил)оксетан-3-ил)метил)-1H-пиразол-4-амин.

^1H ЯМР (d_6 -ацетон) δ 8.91 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.64 (d, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.36 (d, 2H), 3.71 (t, 4H), 3.05 (t, 4H), 2.39 (s, 2H), 2.15 (s, 6H). LC-MS метод B, (ES⁺) 504.3, RT = 5.09 мин.

Пример 235. 4-(3-((6-((1-Метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)морфолин-3-ол



Стадия (i).

4-(3-((6-((1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)метил)фенил)морфолин-3-он синтезировали способом в примере 227.

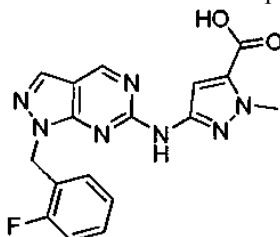
Стадия (ii).

К раствору 4-(3-((6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)метил)фенил)морфолин-3-она (45 мг, 0,12 ммоль) в 4 мл метанола добавили литийборгидрид (170 мг, 70 эк в семи пропорциях каждые 10 мин). Реакционную смесь сконцентрировали, осадок разделили и одну часть добавили в этилацетат, а другую - в воду. Водная фаза была получена с помощью этилацетата, смешанные органические фазы осушили над натрийсульфатом и сконденсировали. Осадок очистили с помощью препаративной HPLC, чтобы получить главный продукт (5 мг, 12 мкмоль, 10%).

^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 8.22 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 3H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 7.12 - 7.08 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.96 - 3.91 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.68 - 3.63 (m, 2H); LC-MS способ B, (ES⁺) 407.2, RT = 4.04 мин.

Пример 236. 3-((1-(2-Фторбензил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-6-ил)амино)-1-метил-1Н-пиразол-5-карбоновая кислота.

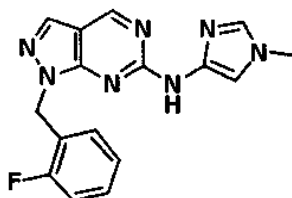
Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 (стадия ii) с использованием 1-(бромметил)-2-фторбензола и 6-хлор-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидина, а затем в соответствии с примером 1 (стадия i) с использованием 3-амино-1-метил-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоты



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 10.36 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.12-7.37 (m, 6H), 5.53 (s, 2H), 4.00 (s, 3H); LC-MS способ B, (ES⁺) 368.0, RT = 7.82 мин.

Пример 237. 1-(2-Фторбензил)-N-(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-6-амин.

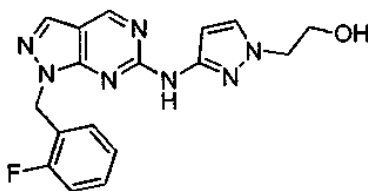
Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 (стадия ii) с использованием 1-(бромметил)-2-фторбензола и 6-хлор-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидина, а затем в соответствии с примером 1 (стадия i) с использованием 1-метил-1Н-имидазол-4-амина. 1-Метил-1Н-имидазол-4-амин был получен в процессе А с использованием 4-нитро-1Н-имидазола и метилиода



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.99 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.41 - 7.40 (m, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 2H), 7.19 - 7.13 (m, 1H), 5.61 (s, 2H), 3.67 (s, 3H); LC-MS способ B, (ES⁺) 324.0, RT = 5.50 мин.

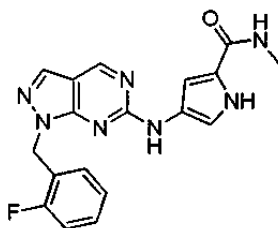
Пример 238. 2-(3-((1-(2-Фторбензил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-6-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)этанол.

Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 (стадия ii) с использованием 1-(бромметил)-2-фторбензола и 6-хлор-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидина, а затем в соответствии с примером 1 (стадия i) с использованием 2-(3-амино-1Н-пиразол-1-ил)этанола. 2-(3-Амино-1Н-пиразол-1-ил)этанол был получен в процессе А с использованием 3-нитро-1Н-пиразола и 2-бромэтанола



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 10.12 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.20-7.24 (m, 2H), 7.14 (t, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.88 (t, 1H), 4.04 (t, 2H), 3.70-3.74 (m, 2H); LC-MS способ В (ES+) 354, RT = 7.38 мин.

Пример 239. 4-((1-(2-Фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-N-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид



Стадия (i).

Раствор 4-нитропиррол-2-гидрата карбоновой кислоты (200 мг, 1,28 ммоль), метиламина (1,28 ммоль, 2М в THF), гидроксibenзотриазола (1,41 ммоль), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (1,41 ммоль) и диизопропилэтиламина (2,56 ммоль) в DMF смешали при комнатной температуре в течение 24 ч. Полученную смесь промыли H_2O , получили с помощью DCM, а затем осушили с использованием гидрофобной фритты. Органическая фаза была сконцентрирована в вакууме для получения N-метил-4-нитро-1H-пиррол-2-карбоксамид в виде желтого клейкого вещества.

Стадия (ii).

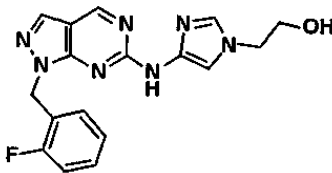
Раствор N-метил-4-нитро-1H-пиррол-2-карбоксамид (75 мг, 0,44 ммоль) в метаноле дегазировали и промыли сильной струей N_2 (г). Добавили 10% палладиевой активированной черни и смесь дегазировали и промыли сильной струей N_2 (г). Далее применили H_2 (г) и реакционную смесь смешали при комнатной температуре в течение 14 ч. Полученную смесь профильтровали через целит, затем сконцентрировали в вакууме для получения 4-амино-N-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид в виде зеленого твердого вещества.

Стадия (iii).

Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 (стадия ii) с использованием 1-(бромметил)-2-фторбензола и 6-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина, а затем в соответствии с примером 1 (стадия i) с использованием 3-амино-N-метил-1H-пиррол-5-карбоксамид.

^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 11.11 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.20-7.34 (m, 1H), 7.20-7.24 (m, 2H), 7.16 (td, 1H), 6.79 (dd, 1H), 5.55 (s, 2H), 2.73 (d, 3H); LC-MS способ В, (ES+) 366, RT = 7.44 мин.

Пример 240. 2-(4-((1-(2-Фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)этанол



Стадия (i).

2-(4-Амино-1H-имидазол-1-ил)этанол был получен в процессе А с использованием 4-нитро-1H-имидазола и 2-бромэтанола в DMF вместо ACN.

Стадия (ii).

6-Хлоро-1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин получили способом в примере 1 (стадия ii) с использованием 1-(бромметил)-2-фторбензола и 6-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина.

Стадия (iii).

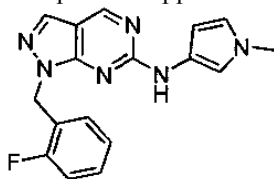
Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 (стадия i) с использованием 6-хлор-1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина и 2-(4-амино-1H-имидазол-1-ил)этанола.

^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.98 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.40 - 7.27 (m, 2H), 7.27 - 7.12 (m, 2H), 5.61 (s, 2H), 4.97 (t, 1H), 4.00 (t, 2H), 3.81 - 3.56 (m, 2H); LC-MS способ В, (ES+) 354.0, RT = 5.20 мин.

Пример 241. 1-(2-Фторбензил)-N-(1-метил-1H-пиррол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 (стадия ii) с использованием 1-(бромметил)-2-фторбензола и 6-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина, а затем в соответствии с

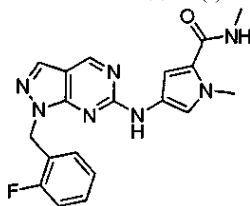
примером 1 (стадия i) с использованием 1-метил-1Н-пиррол-3-амина. 1-метил-1Н-пиррол-4-амин был получен в процессе А с использованием 3-нитро-1Н-пиррола и метилиода



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.66 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.32-7.38 (m, 1H), 7.21-7.26 (m, 3H), 7.13-7.17 (m, 1H), 6.54 (t, 1H), 6.08 (t, 1H), 5.56 (s, 2H), 3.60 (s, 3H); LC-MS способ В, (ES+) 323, RT = 9.26 мин.

Пример 242. 4-((1-(2-Фторбензил)-1Н-пирразоло[3,4-д]пиримидин-6-ил)амино)-N,1-диметил-1Н-пиррол-2-карбоксамид.

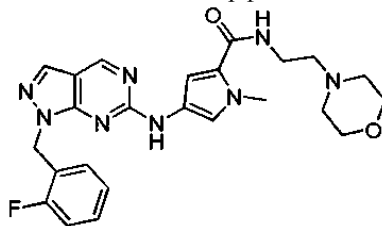
Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 239 с использованием 1-метил-4-нитро-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты в стадии (i)



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.86 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.32-7.35 (m, 1H), 7.23-7.25 (m, 2H), 7.15 (t, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.60 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.70 (d, 3H); LC-MS способ В, (ES+) 380, RT = 8.10 мин.

Пример 243. 4-((1-(2-Фторбензил)-1Н-пирразоло[3,4-д]пиримидин-6-ил)амино)-1-метил-N-(2-морфолиноэтил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид.

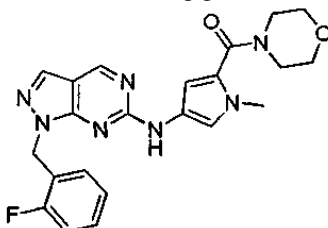
Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 239 с использованием 1-метил-4-нитро-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты и 2-морфолиноэтанамина в стадии (i)



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.86 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.88 (t, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.32-7.37 (m, 1H), 7.21-7.25 (m, 2H), 7.15 (td, 1H), 6.74 (d, 1H), 5.60 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.56 (4H), 3.27-3.30 (m, 2H), 2.40-2.44 (m, 6H); LC-MS способ В, (ES+) 479, RT = 5.62 мин.

Пример 244. 4-((1-(2-Фторбензил)-1Н-пирразоло[3,4-д]пиримидин-6-ил)амино)-1-метил-1Н-пиррол-2-ил)(морфолино)метанон.

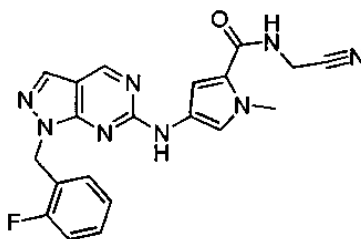
Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 239 с использованием 1-метил-4-нитро-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты и морфолина



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.76 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.32-7.38 (m, 2H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.15 (td, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.58 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.62-3.63 (m, 4H), 3.58-3.59 (m, 4H); LC-MS способ В, (ES+) 436, RT = 8.15 мин.

Пример 245. N-(Цианометил)-4-((1-(2-фторбензил)-1Н-пирразоло[3,4-д]пиримидин-6-ил)амино)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамид.

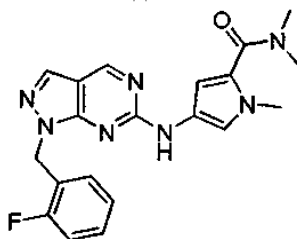
Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 239 с использованием 1-метил-4-нитро-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты и 2-аминоацетонирила в стадии (i)



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.93 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.66 (t, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.32-7.36 (m, 1H), 7.23-7.25 (m, 2H), 7.15 (td, 1H), 6.84 (d, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.20 (d, 2H), 3.88 (s, 3H); LC-MS способ B, (ES+) 405, RT = 8.44 мин.

Пример 246. 4-((1-(2-Фторбензил)-1H-пирразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-N,N,1-триметил-1H-пиррол-2-карбоксамид.

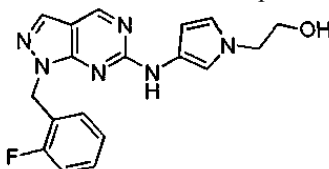
Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 239 с использованием 1-метил-4-нитро-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты и диметиламина в стадии (i)



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.75 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.32-7.38 (m, 2H), 7.23-7.26 (m, 2H), 7.15 (td, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.58 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.04 (s, 6H); LC-MS способ B, (ES+) 394, RT = 8.30 мин.

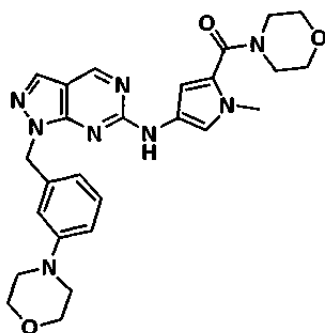
Пример 247. 2-(3-((1-(2-Фторбензил)-1H-пирразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиррол-1-ил)этанол.

Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 (стадия ii) с использованием 1-(бромметил)-2-фторбензола и 6-хлор-1H-пирразоло[3,4-d]пиримидина, а затем в соответствии с примером 1 (стадия i) с использованием 2-(3-амино-1H-пиррол-1-ил)этанола. 2-(3-амино-1H-пиррол-1-ил)этанол был получен в процессе А с использованием 3-нитро-1H-пиррола и 2-бромэтанола



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.66 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.32-7.35 (m, 2H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.15 (td, 1H), 6.61 (t, 1H), 6.08-6.10 (m, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.85 (t, 1H), 3.88 (t, 2H), 3.62-3.67 (m, 2H); LC-MS способ B, (ES+) 353, RT = 7.67 мин.

Пример 248. (1-Метил-4-((1-(3-морфолинобензил)-1H-пирразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амин)-1H-пиррол-2-ил)(морфолино)метанон



Стадия (i).

(4-Амино-1-метил-1H-пиррол-2-ил)(морфолино)метанон был получен способом в примере 239 (стадии i-ii) с использованием 1-метил-4-нитро-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты и морфолина.

Стадия (ii).

3-Морфолинобензилметансульфонат был получен в соответствии с процессом в примере 202 (стадия i).

Стадия (iii).

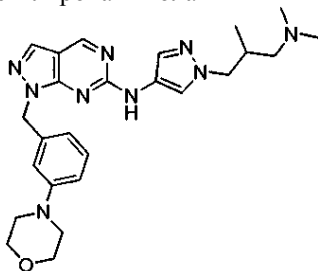
Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием (4-амино-1-метил-1H-пиррол-2-ил)(морфолино)метанон в стадии (i) и 3-морфолинобензилметансульфоната

в стадии (ii).

^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.73 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.19-7.11 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.87-6.80 (m, 1H), 6.73 - 6.66 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.68 - 3.65 (m, 4H), 3.65 - 3.60 (m, 4H), 3.59 - 3.55 (m, 4H), 3.04 - 2.98 (m, 4H); LC-MS способ B, (ES+) 503.2, RT = 7.87 мин.

Пример 249. N-(1-(3-(Диметиламино)-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-1-(3-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 45 (стадии ii и iii) с использованием (3-морфолинофенил)метанола и 1-(3-(диметиламино)-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-амина. 1-(3-(Диметиламино)-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-амин был получен способом в примере 165 с использованием 3-(диметиламино)-2-метилпропан-1-ола



Стадия (i).

1-(3-(Диметиламино)-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-амин был получен способом в примере 165 с использованием 3-(диметиламино)-2-метилпропан-1-ола.

Стадия (ii).

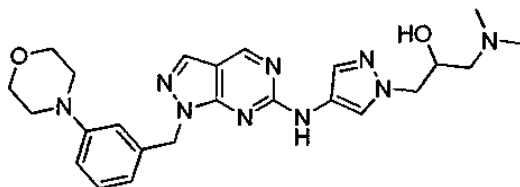
3-Морфолинобензилметансульфонат был получен в соответствии с процессом в примере 202 (стадия i).

Стадия (iii).

Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 1-(3-(диметиламино)-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-амина в стадии (i) и 3-морфолинобензилметансульфоната в стадии (ii).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.80 (s, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.93 - 6.86 (m, 1H), 6.83 (dd, J = 8.0, 2.0 Гц, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.25 (dd, J = 13.6, 4.8 Гц, 1H), 3.89 (dd, J = 13.6, 8.0 Гц, 1H), 3.85 - 3.79 (m, 4H), 3.15 - 3.07 (m, 4H), 2.32 - 2.05 (m, 9H), 0.93 (d, J = 6.5 Гц, 3H); LC-MS способ B, (ES+) 476, RT = 5.17 мин.

Пример 250. 1-(Диметиламино)-3-(4-((1-(3-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ол



Стадия (i).

К перемешанному, охлажденному (0°C) раствору 4-нитро-1H-пиразола (1.0 г, 8,8 ммоль), глицидного спирта (0,58 мл, 8,8 ммоль) и трифенилфосфина (2,14 г, 10,6 ммоль) в THF (40 мл) добавили DIAD (2,25 мл, 11,4 ммоль). Спустя 24 ч реакционную смесь разбавили этилацетатом и водой. Водная фаза получена с помощью этилацетата и смешанные органические слои промыли (соляным раствором), осушили (безводным MgSO_4) и сконцентрировали. С помощью мгновенной хроматографии (Isolera, диоксид кремния, 50 г, 0-90% этилацетата в петролейном эфире) получили 4-нитро-1-(оксиран-2-илметил)-1H-пиразол в виде белого с оттенком твердого вещества (0,71 г, 48% выхода). ЖХМС (UPLC, низкий pH), RT = 0.74 мин.

Стадия (ii).

4-Нитро-1-(оксиран-2-илметил)-1H-пиразол (200 мг, 1,2 ммоль) быстро смешали при комнатной температуре в диметилаmine (2M в метаноле, 5 мл). Раствор сконцентрировали для получения 1-(диметиламино)-3-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ола в виде желтого твердого вещества (в количественном виде). LC-MS (UPLC, высокий pH), (ES+) 215.2, RT = 0.75 мин.

Стадия (iii).

1-(Диметиламино)-3-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ол (253 мг, 1,18 ммоль) и палладиевую чернь (10%, 25 мг) смешали в этаноле (5 мл) под баллоном с углеродом в течение 24 ч. Палладий получили с помощью фильтрации через целит и раствор сконцентрировали для получения 1-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)-3-(диметиламино)пропан-2-ола в виде коричневого масла (200 мг), который использовали в следующей реакции в неочищенном виде.

Стадия (iv).

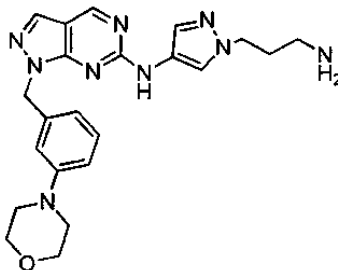
3-Морфолинобензилметансульфонат был получен в соответствии с процессом в примере 202 (стадия i).

Стадия (v).

Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 1-(4-амино-1Н-пиразол-1-ил)-3-(диметиламино)пропан-2-ола в стадии (i) и (3-3-морфолинобензилметансульфоната в стадии (ii).

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.83 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.10 (br s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.15 (t, 1H), 6.99 (br s, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.72 (br s, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.86 (d, 1H), 4.18 (dd, 1H), 3.99-3.90 (m, 2H), 3.68 (t, 4H), 3.02 (t, 4H), 2.20 (dd, 2H), 2.16 (s, 6H); LC-MS метод B, (ES+) 478.3, RT = 4.96 мин.

Пример 251. N-(1-(3-Аминопропил)-1Н-пиразол-4-ил)-1-(3-морфолинобензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин



Стадия (i).

трет-Бутил (3-(4-амино-1Н-пиразол-1-ил)пропил)карбамат был получен в процессе А с использованием трет-бутил(3-бромпропил)карбамата.

Стадия (ii).

3-Морфолинобензилметансульфонат был получен в соответствии с процессом в примере 202 (стадия i).

Стадия (iii).

трет-Бутил (3-(4-(1-(3-морфолинобензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пропил)карбамат получили в соответствии с процессом в примере 1 с использованием трет-бутил (3-(4-амино-1Н-пиразол-1-ил)пропил)-карбамат в стадии (i) и 3-морфолинобензилметансульфоната в стадии (ii).

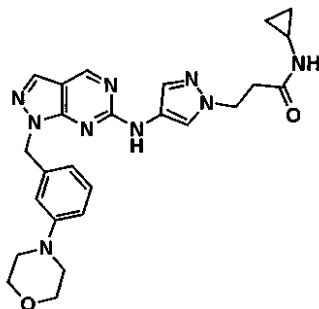
Стадия (iv).

Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 215 (стадия iv).

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.83 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.16 (t, J = 7.9 Гц, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.90 - 6.79 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.23 - 4.02 (m, 2H), 3.76 - 3.63 (m, 5H), 3.01 (d, J = 4.2 Гц, 4H), 2.97 - 2.88 (m, 1H), 1.94 - 1.74 (m, 2H); LC-MS способ B, (ES+) 434, RT = 4.97 мин.

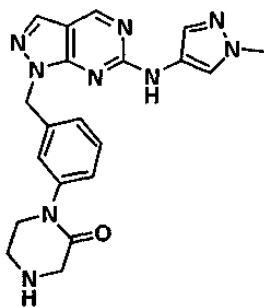
Пример 252. N-Циклопропил-3-(4-((1-(3-морфолинобензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)пропанамид.

Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 202 с использованием 3-хлор-N-циклопропилпропанамида в стадии (ii)



¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.70 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.99 - 7.89 (m, 2H), 7.85 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.17 (t, J = 6.8 Гц, 2H), 3.59 - 3.51 (m, 4H), 2.97 - 2.85 (m, 4H), 2.49 - 2.40 (m, 3H), 0.46 - 0.36 (m, 2H), 0.24 - 0.14 (m, 2H); LC-MS способ B, (ES+) 488.3, RT = 7.18 мин.

Пример 253. 1-(3-(((6-((1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)пиперазин-2-он



Стадия (i).

трет-Бутил 4-(3-(((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилат был получен в соответствии с процессом в примере 227 с использованием 3-оксопиперазина-1-карбоксилата в стадии (ii).

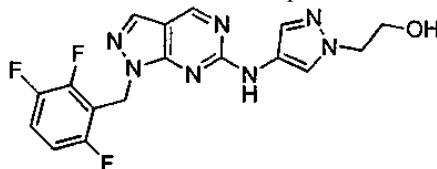
Стадия (ii).

Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 215 (стадии iv).

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.84 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.06 (s, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.20 - 7.10 (m, 1H), 5.56 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.52 (t, J = 5.4 Гц, 2H), 3.36 - 3.33 (m, 2H), 3.01 - 2.91 (m, 2H), 2.72 (br s, 1H); LC-MS способ B, (ES+) 404.2, RT = 4.49 мин.

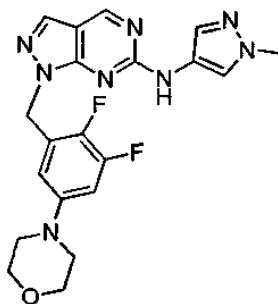
Пример 254. 2-(4-((1-(2,3,6-Трифторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)этанол.

Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 2-(бромметил)-1,3,4-трифторбензола и 2-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)этанола. 2-(4-Амино-1H-пиразол-1-ил)этанол был получен в процессе А с использованием 2-бромэтанола в качестве алкилирующего агента



¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.89 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.49-7.55 (m, 1H), 7.17-7.22 (m, 1H), 5.63 (m, 2H), 4.88 (t, 1H), 4.13-4.16 (m, 2H), 3.73-3.77 (m, 2H); LC-MS способ B, (ES+) 390.1, RT = 7.30 мин.

Пример 255. 1-(2,3-Дифтор-5-морфолинобензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин



Стадия (i).

2-(2-Бромэтокси)этил 2,3-дифтор-5-морфолинобензоат получили в соответствии с процессом в примере 205 (стадия i) с использованием 5-амино-2,3-дифторбензойной кислоты.

Стадия (ii).

(2,3-Дифтор-5-морфолинофенил)метанол получили в соответствии с процессом в примере 45 (стадия i) с использованием 2-(2-бромэтокси)этил 2,3-дифтор-5-морфолинобензоата.

Стадия (iii).

4-(3-(Бромметил)-4,5-дифторфенил)морфолин получили в соответствии с процессом в примере 189 (стадия ii).

Стадия (iv).

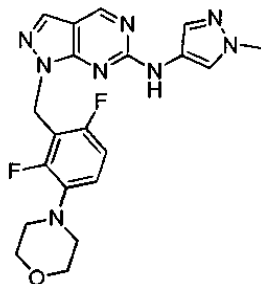
Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 (стадия ii) с использованием 4-(3-(бромметил)-4,5-дифторфенил)морфолина.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8.78 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.65 - 6.56 (m, 2H), 5.57 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.80 - 3.73 (m, 4H), 3.01 - 2.94 (m, 4H); LC-MS способ B, (ES+) 427, RT = 8.25 мин.

Пример 256. 1-(2,6-Дифтор-3-морфолинобензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-

d]пиримидин-6-амин.

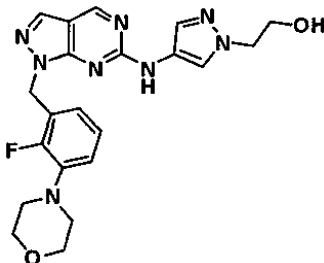
Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 255 с использованием 3-амино-2,6-дифторбензойной кислоты



^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.75 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.95 - 6.83 (m, 2H), 5.60 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.87 - 3.79 (m, 4H), 3.04 - 2.97 (m, 4H); LC-MS метод В, (ES+) 427, RT = 7.88 мин.

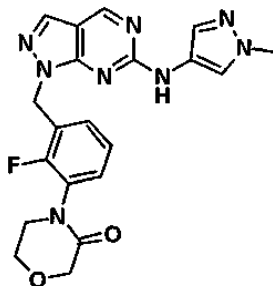
Пример 257. 2-(4-((2-Фтор-3-морфолинобензил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-6-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)этанол.

Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 214 с использованием 2-(4-амино-1Н-пиразол-1-ил)этанола. 2-(4-Амино-1Н-пиразол-1-ил)этанол был получен в процессе А с использованием 2-бромэтанола в качестве алкилирующего агента



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.87 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 1H), 7.01 - 6.95 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.88 (t, J = 5.5 Гц, 1H), 4.13 (t, J = 5.5 Гц, 2H), 3.77 - 3.68 (m, 6H), 3.02 - 2.94 (m, 4H); LC-MS способ В, (ES+) 439.2, RT = 7.00 мин.

Пример 258. 4-(2-Фтор-3-((6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)метил)фенил)морфолин-3-он



Стадия (i).

1-Бром-3-(бромметил)-2-фторбензол был синтезирован в соответствии с процессом в примере 45 (стадия (i)) с использованием 3-бром-2-фторбензойной кислоты с образованием 4-(2-фтор-3-(гидроксиметил)фенил)морфолин-3-она, а затем в соответствии с процессом бромирования в примере 189 (стадия ii).

Стадия (ii).

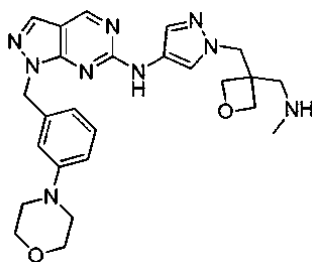
1-(3-Бром-2-фторбензил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-6-амин был получен в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 1-бром-3-(бромметил)-2-фторбензола.

Стадия (iii).

Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 227 (стадия ii) с использованием 1-(3-бром-2-фторбензил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-6-амина.

^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.88 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.16 - 7.99 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.47 - 7.36 (m, 1H), 7.29 - 7.16 (m, 2H), 5.63 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.01 - 3.93 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.69 - 3.58 (m, 2H); LC-MS способ В, (ES+) 423.2, RT = 6.64 мин.

Пример 259. N-(1-((3-((метиламино)метил)окситан-3-ил)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-1-(3-морфолинобензил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-6-амин



Стадия (i).

N-метил-1-(3-((4-нитро-1H-пиразол-1-ил)метил)окситан-3-ил)метанамина был получен в соответствии с процессом в примере 234 (стадии i-iii) с использованием метиламина.

Стадия (ii).

N-метил-1-(3-((4-нитро-1H-пиразол-1-ил)метил)окситан-3-ил)метанамина (0,13 г, 0,575 ммоль) растворили в дихлорметане с триэтиламином Et₃N (6 мл) (0,24 мл, 1,72 ммоль) в баллоне с двумя отводами под азотом. Перемешанный раствор охладил в ацетоновой ванне/ванне с сухим льдом при температуре -10°C, а затем добавили раствор трифторуксусного ангидрида (0,241 г, 1,15 ммоль) в дихлорметане (3 мл). Затем реакционную смесь оставили, чтобы она достигла комнатной температуры в течение 3 ч. Реакцию охладил NH₄Cl (насыщенный раствор, 2 мл), разбавили дихлорметаном (20 мл) и промыли водой H₂O (20 мл). Водная фаза получена с помощью дихлорметана (10 мл) и смешанные органические фазы промыли соляным раствором, осушили (Na₂SO₄) и профильтровали. Растворитель сконденсировали, чтобы получить соединение 2,2,2-трифтор-N-метил-N-((3-((4-нитро-1H-пиразол-1-ил)метил)окситан-3-ил)метил)ацетамида в виде маслянистого вещества желтоватого цвета (0,198 г, количественный выход).

Стадия (iii).

N-((3-((4-амино-1H-пиразол-1-ил)метил)окситан-3-ил)метил)-2,2,2-трифтор-N-метилацетамид синтезировали в соответствии с процессом в Примере 213 (Стадия iii), с использованием 2,2,2-трифтор-N-метил-N-((3-((4-нитро-1H-пиразол-1-ил)метил)окситан-3-ил)метил)ацетамида.

Стадия (iv).

2,2,2-Трифтор-N-метил-N-((3-((4-((1-(3-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)метил)окситан-3-ил)метил)ацетамид был получен в соответствии с процессом в примере 1 (стадия ii) с использованием 3-морфолинобензилметансульфоната (см. пример 202, стадия i) и 6-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина, а затем в соответствии с примером 1 (стадия i) с использованием N-((3-((4-амино-1H-пиразол-1-ил)метил)окситан-3-ил)метил)-2,2,2-трифтор-N-метилацетамида.

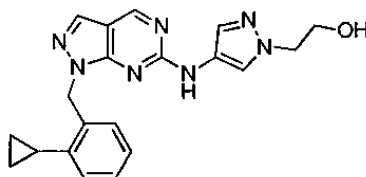
Стадия (v).

2,2,2-Трифтор-N-метил-N-((3-((4-((1-(3-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)метил)окситан-3-ил)метил)ацетамид (22 мг, 37,5 мкмоль) растворили в метаноле (1 мг) в небольшой емкости. К этому раствору добавили раствор K₂CO₃ (26 мг, 187 мкмоль) в H₂O (60 мкл) и нагревали закрытую емкость при температуре 55°C в течение 1,5 ч. Полученную смесь разбавили с помощью EtOAc (7мл) и промыли водой (5 мл). Водный раствор затем экстрагируют смесью CHCl₃/IPA = 2:1 (3 мл×2). Органические фазы осушили на Na₂SO₄, профильтровали и сконденсировали растворитель. Неочищенный продукт (22 мг) очистили препаративной HPLC для получения главного соединения (2 мг).

¹H ЯМР (d₆-ацетон): δ 8.93 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.85 (dd, J = 8.0, 2.2 Гц, 1H), 6.80 (d, J = 7.4 Гц, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.59 (d, J = 6.1 Гц, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.34 (d, J = 6.1 Гц, 2H), 3.72 (t, 4H), 3.06 (m, 4H), 2.52 (s, 2H), 2.38 (s, 3H); LC-MS способ B, (ES⁺) 490.2, RT = 5.08 мин.

Пример 260. 2-(4-((1-(2-Циклопропиленбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)этанол.

Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 1-(бромметил)-2-циклопропилбензола и 2-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)этанола. 2-(4-Амино-1H-пиразол-1-ил)этанол был получен в процессе А с использованием 2-бромэтанола в качестве алкилирующего агента

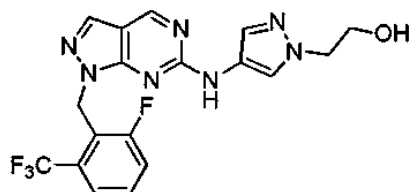


¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.81 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.19 (td, 1H), 7.10 (td, 1H), 7.02-7.03 (m, 2H), 5.71 (s, 2H), 4.86 (t, 1H), 4.10 (t, 2H), 3.68-3.72 (m, 2H), 2.19 (s, 1H), 0.86 (d, 2H), 0.61-0.65 (m, 2H); LC-MS способ B, (ES⁺) 376, RT = 8.07 мин.

Пример 261. 2-(4-((1-(2-Фтор-6-(трифторметил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-

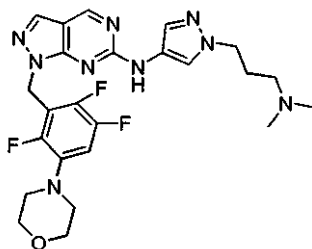
1Н-пиразол-1-ил)этанол.

Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 2-(бромметил)-1-фтор-3-(трифторметил)бензила и 2-(4-амино-1Н-пиразол-1-ил)этанола. 2-(4-Амино-1Н-пиразол-1-ил)этанол был получен в процессе А с использованием 2-бромэтанола в качестве алкилирующего агента



¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.86 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.58-7.69 (m, 4H), 5.66 (s, 2H), 4.86 (t, 1H), 4.13 (t, 2H), 3.74 (q, 2H); LC-MS способ В, (ES⁺) 422, RT = 7.87 мин.

Пример 262. N-(1-(3-(диметиламино)пропил)-1Н-пиразол-4-ил)-1-(2,3,6-трифтор-5-морфолино-бензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин



Стадия (i).

1-(3-(Диметиламино)пропил-1Н-пиразол-4-амин был получен в процессе А с использованием 3-хлор-N,N-диметилпропан-1-аминa, соляной кислоты в качестве алкилирующего агента.

Стадия (ii).

1-(3-(Диметиламино)пропил)-1Н-пиразол-4-амин был получен в соответствии с процессом А с использованием 3-хлор-N,N-диметилпропан-1-амин в качестве алкилирующего агента.

Стадия (iii).

4-(3-(Бромметил)-2,4,5-трифторфенил)морфолин получили в соответствии с процессом в примере 210 (стадии i-iii).

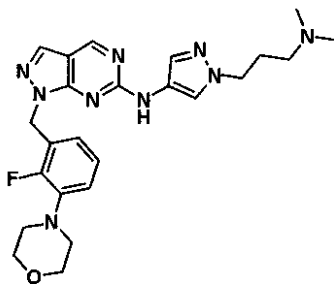
Стадия (iii).

Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 1-(3-(диметиламино)пропил)-1Н-пиразол-4-амина в стадии (i) и 4-(3-(бромметил)-2,4,5-трифторфенил)морфолина в стадии (ii).

¹H ЯМР (d₆-ацетон) δ 8.97 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.16 - 6.94 (m, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.20 (t, J = 6.9 Гц, 2H), 3.86 - 3.67 (m, 4H), 3.13 - 2.96 (m, 4H), 2.26 (t, J = 6.8 Гц, 2H), 2.18 (s, 6H), 2.01 (t, J = 6.9 Гц, 2H); LC-MS способ В, (ES+) 516.2, RT = 5.37 мин.

Пример 263. N-(1-(3-(диметиламино)пропил)-1Н-пиразол-4-ил)-1-(2-фтор-3-морфолинобензил)-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-амин.

Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 214 с использованием 1-(3-диметиламино)пропил-1Н-пиразол-4-амин в стадии (iv). 1-(3-(Диметиламино)пропил)-1Н-пиразол-4-амин был получен в процессе А с использованием 3-хлор-N,N-диметилпропан-1-амин, соляной кислоты в качестве алкилирующего агента.

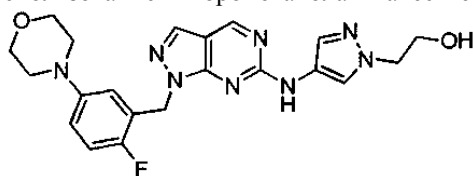


¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.85 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.13 - 8.00 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.12 - 6.92 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.16 - 4.04 (m, 2H), 3.76 - 3.67 (m, 4H), 3.00 - 2.91 (m, 4H), 2.19 - 2.14 (m, 2H), 2.11 (s, 6H), 1.93 - 1.85 (m, 2H); LC-MS способ В, (ES+) 480.2, RT = 5.28 мин.

Пример 264. 2-(4-(((1-(2-Фтор-5-морфолинобензил)-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)этанол.

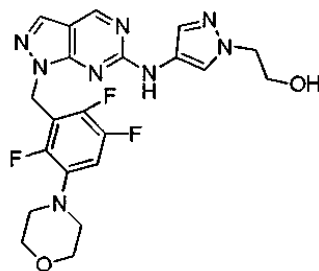
Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 205 с использованием 2-

(4-амино-1H-пиразол-1-ил)этанола в стадии (iii). 2-(4-Амино-1H-пиразол-1-ил)этанол был синтезирован в соответствии с процессом А с использованием 2-бромэтанола в качестве алкилирующего агента



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.83 (br s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.12 (br s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.07 (t, 1H), 6.96 (br s, 1H), 6.91-6.86 (m, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.87 (s, 1H), 4.13 (t, 2H), 3.73 (t, 2H), 3.64 (t, 4H), 2.91 (t, 4H); LC-MS способ В, (ES+) 439.2, RT = 6.86 мин.

Пример 265. 2-(4-((1-(2,3,6-Трифтор-5-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)этанол



Стадия (i).

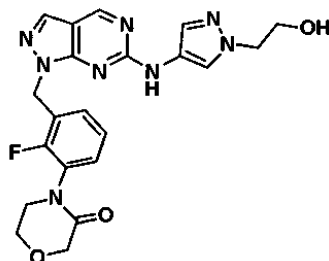
2-(4-Амино-1H-пиразол-1-ил)этанол был синтезирован в соответствии с процессом А с использованием 2-бромэтанола в качестве алкилирующего агента.

Стадия (ii).

Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 210 с использованием 2-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)этанола в стадии (iv).

^1H ЯМР (d_6 -ацетон) δ 8.95 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.04 (dt, J = 12.3, 8.2 Гц, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.23 (m, 2H), 4.01 (s, 1H), 3.93 (t, J = 5.5 Гц, 2H), 3.74 (dd, J = 5.5, 3.8 Гц, 4H), 3.10 - 2.93 (m, 4H); LC-MS способ В, (ES+) 474.2, RT = 7.47 мин.

Пример 266. 4-(2-Фтор-3-((6-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)морфолин-3-он



Стадия (i).

1-Бром-3-(бромметил)-2-фторбензол был получен в соответствии с процессом в примере 45 (стадия i) с использованием 3-бром-2-фторбензойной кислоты с образованием 4-(2-фтор-3-(гидроксиметил)фенил)морфолин-3-она с последующим процессом бромирования как в примере 189.

Стадия (ii).

2-(4-Амино-1H-пиразол-1-ил)этанол был получен в соответствии с процессом А с использованием 2-бромэтанола в качестве алкилирующего агента.

Стадия (iii).

2-(4-((1-(3-Бром-2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)этанол был получен в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 1-бром-3-(бромметил)-2-фторбензола и 2-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)этанола.

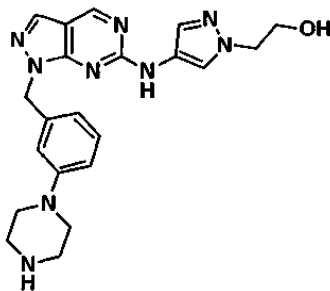
Стадия (iv).

Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 227 (стадия ii) с использованием 2-(4-((1-(3-бром-2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)этанола.

^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 10.01 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 1H), 7.43 - 7.29 (m, 2H), 5.73 (s, 2H), 4.98 (t, J = 5.5 Гц, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.24 (t, J = 5.5 Гц, 2H), 4.13 - 4.05 (m, 2H), 3.89 - 3.81 (m, 2H), 3.81 - 3.72 (m, 2H); LC-MS способ В, (ES+) 453.1, RT = 6.04 мин.

Пример 267. 2-(4-((1-(3-Пиперазин-1-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-

пиразол-1-ил)этанол



Стадия (i).

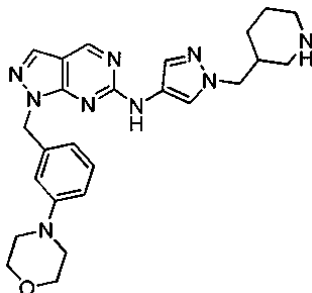
2-(4-Амино-1H-пиразол-1-ил)этанол был получен в соответствии с процессом А с использованием 2-бромэтанол в качестве алкилирующего агента.

Стадия (ii).

Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 215 с использованием 2-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)этанола в стадии (iii).

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.83 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.16 - 7.08 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.81 (dd, J = 8.3, 2.0 Гц, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.92 (br s, 1H), 4.14 (t, J = 5.5 Гц, 2H), 3.74 (t, J = 5.5 Гц, 2H), 3.18 (d, 1H), 3.00 - 2.91 (m, 4H), 2.79 - 2.72 (m, 4H); LC-MS способ В, (ES⁺) 420.2, RT = 4.51 мин.

Пример 268. 1-(3-Морфолинобензил)-N-(1-(пиперидин-3-илметил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин



Стадия (i).

3-Морфолинобензилметансульфонат был получен в соответствии с процессом в примере 45 (стадия ii) с использованием (3-морфолинофенил)метанола.

Стадия (ii).

трет-Бутил 3-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат был получен в соответствии с процессом в примере 45 (стадия i) с использованием 1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-3-карбоновой кислоты.

Стадия (iii).

трет-Бутил 3-((4-амино-1H-пиразол-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат был получен в соответствии с процессом в примере 165, с использованием трет-бутил 3-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата.

Стадия (iv).

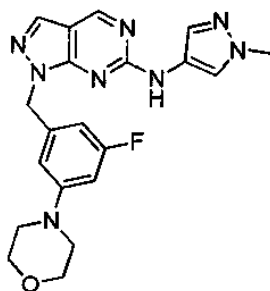
трет-Бутил 3-((4-((1-(3-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино-1H-пиразол-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат был получен в соответствии с процессом в примере 1 (стадия ii) с использованием 3-морфолинобензилметансульфоната и 6-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина, а затем в соответствии с примером 1 (стадия i) с использованием трет-бутил 3-((4-амино-1H-пиразол-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата.

Стадия (v).

Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 215 (стадия iv) с использованием трет-бутил 3-((4-((1-(3-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино-1H-пиразол-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8.78 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.95 - 6.92 (m, 1H), 6.89 - 6.84 (m, 1H), 6.84 - 6.79 (m, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.04 - 3.92 (m, 2H), 3.83 - 3.78 (m, 4H), 3.12 - 3.08 (m, 4H), 3.02 - 2.92 (m, 2H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 2.44 - 2.34 (m, 1H), 2.14 - 2.02 (m, 1H), 1.81 - 1.37 (m, 3H), 1.29 - 1.11 (m, 2H); LC-MS способ В, (ES⁺) 474, RT = 5.19 мин.

Пример 269. 1-(3-Фтор-5-морфолинобензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин



Стадия (i).

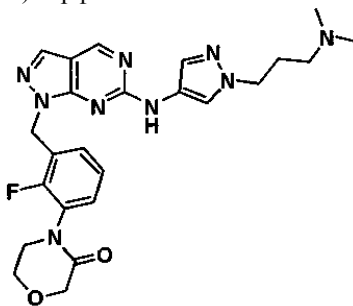
(3-Фтор-5-морфолинофенил)метанол был получен в соответствии с процессом в примере 214 (стадии i-iii) с использованием 3-амино-5-фторбензойной кислоты.

Стадия (ii).

Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 4-(3-(бромметил)-5-фторфенил)морфолина в стадии (ii).

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.84 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.05 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.70 - 6.62 (m, 1H), 6.47 - 6.36 (m, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.71 - 3.61 (m, 4H), 3.11 - 3.01 (m, 4H); LC-MS способ B, (ES⁺) 409, RT = 8.19 мин.

Пример 270. 4-(3-((6-((1-(3-(Диметиламино)пропил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-2-фторфенил)морфолин-3-он



Стадия (i).

1-Бром-3-(бромметил)-2-фторбензол был получен в соответствии с процессом в примере 45 (стадия (i) с использованием 3-бром-2-фторбензойной кислоты с образованием (3-бром-2-фторфенил)метанола, а затем в соответствии с процессом бромирования в примере 189 (стадия ii).

Стадия (ii).

1-(3-(Диметиламино)пропил)-1H-пиразол-4-амин был получен в процессе А с использованием 3-хлор-N,N-диметилпропан-1-амин, соляной кислоты в качестве алкилирующего агента.

Стадия (iii).

1-(3-Бром-2-фторбензил)-N-(1-(3-(диметиламино)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин был получен в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 1-(3-(диметиламино)пропил)-1H-пиразол-4-амин и 1-бром-3-(бромметил)-2-фторбензола.

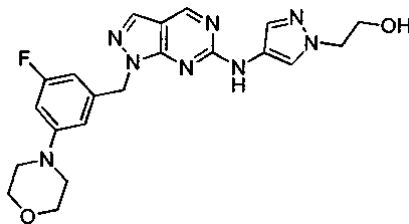
Стадия (iv).

Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 227 (стадия ii) с использованием 1-(3-амино-2-фторбензил)-N-(1-(3-(диметиламино)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.88 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.13 - 8.04 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 2H), 5.62 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.10 (t, J = 6.9 Гц, 2H), 4.02 - 3.93 (m, 2H), 3.69 - 3.59 (m, 2H), 2.17 (t, J = 6.9 Гц, 2H), 2.11 (s, 6H), 1.92 - 1.85 (m, 2H); LC-MS способ B, (ES⁺) 494.2, RT = 4.68 мин.

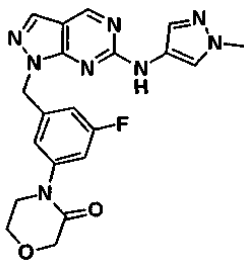
Пример 271. 2-(4-((1-(3-Фтор-5-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)этанол

Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 269 с использованием 2-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)этанола. 2-(4-Амино-1H-пиразол-1-ил)этанол был получен в соответствии с процессом А с использованием 2-бромэтанола в качестве алкилирующего агента.



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.85 (br s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.10 (br s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.66 (dt, 1H), 6.42 (br d, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.88 (t, 1H), 4.13 (t, 2H), 3.73 (q, 2H), 3.66 (t, 4H), 3.06 (t, 4H); LC-MS способ В, (ES $^+$) 439.2, RT = 7.26 мин.

Пример 272. 4-(3-Фтор-5-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)морфонил-3-он



Стадия (i).

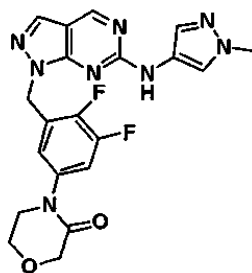
1-(3-Бром-5-фторбензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин был получен в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 1-бром-3-(бромметил)-5-фторбензола.

Стадия (ii).

Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 227 (стадия ii) с использованием 1-(3-бром-5-фторбензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.62 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.85 - 7.78 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.09 - 7.00 (m, 2H), 6.79 - 6.72 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.71 - 3.64 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.46 - 3.40 (m, 2H); LC-MS способ В, (ES $^+$) 423.1, RT = 6.80 мин.

Пример 273. 4-(3,4-Дифтор-5-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)морфолин-3-он



Стадия (i).

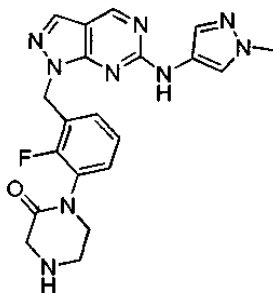
1-(5-Бром-2,3-дифторбензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин получили в соответствии с процессом в примере 45 (стадии ii-iii) с использованием (5-бром-2,3-дифторфенил)метанола.

Стадия (ii).

Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 227 (стадия ii) с использованием 1-(5-бром-2,3-дифторбензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.90 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.95 - 3.89 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.69 - 3.62 (m, 2H); LC-MS способ В, (ES $^+$) 441.2, RT = 7.05 мин.

Пример 274. 1-(2-Фтор-3-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)пиперазин-2-он



Стадия (i).

трет-Бутил 4-(2-фтор-3-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилат был получен в соответствии с процессом в примере

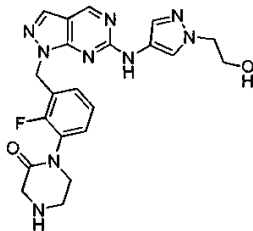
258 с использованием 1-(3-бром-2-фторбензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин и трет-бутил 3-оксопиперазин-1-карбоксилата в стадии (iii).

Стадия (ii).

Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 215 (стадия iv) с использованием трет-бутил 4-(2-фтор-3-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилата.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8.79 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.25 - 7.09 (m, 5H), 5.62 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.64 - 3.59 (m, 2H), 3.24 - 3.18 (m, 2H); LC-MS способ B, (ES+) 422, RT = 4.54 мин.

Пример 275. 1-(2-Фтор-3-((6-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)пиперазин-2-он



Стадия (i).

2-(4-Амино-1H-пиразол-1-ил)этанол был получен в соответствии с процессом А с использованием 2-бромэтанола в качестве алкилирующего агента.

Стадия (ii).

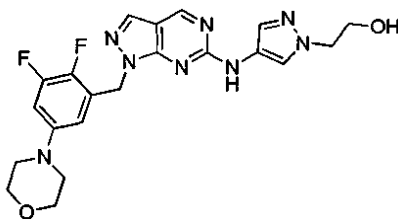
трет-Бутил 4-(2-фтор-3-((6-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилат был получен в соответствии с процессом в примере 258 с использованием трет-бутил 3-оксопиперазин-1-карбоксилата и 2-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)этанола.

Стадия (iii).

Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 215 (стадия iv) с использованием трет-бутил 4-(2-фтор-3-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилата.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8.79 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.24 - 7.07 (m, 5H), 5.65 (s, 2H), 4.28 - 4.21 (m, 2H), 3.98 - 3.94 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.67 - 3.60 (m, 2H), 3.23 (t, J = 5.4 Гц, 2H), 2.61 (s, 1H); LC-MS способ B, (ES+) 452, RT = 4.29 мин.

Пример 276. 2-(4-((1-(2,3-Дифтор-5-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)этанол



Стадия (i).

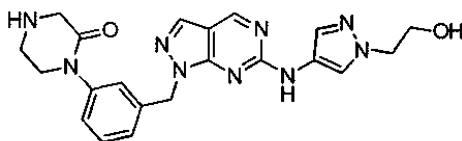
2-(4-Амино-1H-пиразол-1-ил)этанол был получен в соответствии с процессом А с использованием 2-бромэтанола в качестве алкилирующего агента.

Стадия (ii).

Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 255 с использованием 2-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)этанола в стадии (iv).

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.70 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.88 - 6.73 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.71 (t, 1H), 3.97 (t, 2H), 3.61 - 3.55 (m, 2H), 3.47 (t, 4H), 2.80 (t, 4H); LC-MS способ 50, (ES+) 457.2, RT = 7.28 мин.

Пример 277. 1-(3-((6-((1-(2-Гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)пиперазин-2-он



Стадия (i).

2-(4-Амино-1H-пиразол-1-ил)этанол был получен в соответствии с процессом А с использованием

2-бромэтанола в качестве алкилирующего агента.

Стадия (ii).

трет-Бутил 4-(3-((6-((1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилат был получен в соответствии с процессом в примере 227 с использованием трет-бутил 3-оксопиперазин-1-карбоксилата и 2-(4-амино-1Н-пиразол-1-ил)этанола.

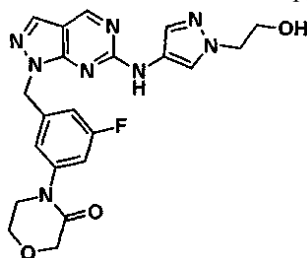
Стадия (iii).

Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 215 (стадия iv).

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.85 (br s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.12 (br s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.36-7.32 (m, 2H), 7.24-7.19 (m, 2H), 5.54 (s, 2H), 4.87 (br s, 1H), 4.13 (t, 2H), 3.73 (t, 2H), 3.53 (t, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.00 (s, 2H); LC-MS способ B, (ES⁺) 434.0, RT = 4.20 мин.

Пример 278. 4-(3-Фтор-5-((6-((1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)морфолин-3-он.

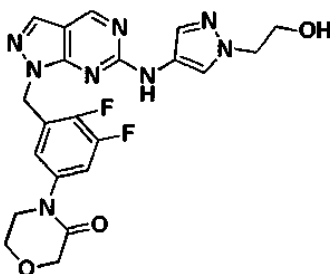
Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 272 с использованием 2-(4-амино-1Н-пиразол-1-ил)этанола. 2-(4-Амино-1Н-пиразол-1-ил)этанол был получен в соответствии с процессом А с использованием 2-бромэтанола в качестве алкилирующего агента.



¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.87 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.17 - 8.03 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 2H), 7.04 - 6.94 (m, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.88 (t, J=5.3 Гц, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.14 (t, J = 5.7 Гц, 2H), 3.93 (m, 2H), 3.76 - 3.71 (m, 2H), 3.71 - 3.67 (m, 2H); LC-MS способ B, (ES⁺) 453.2, RT = 6.10 мин.

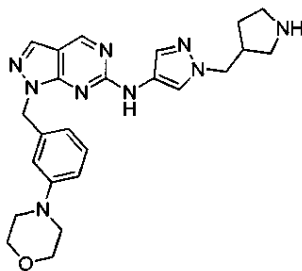
Пример 279. 4-(3,4-Дифтор-5-((6-((1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)морфолин-3-он.

Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 273 с использованием 2-(4-амино-1Н-пиразол-1-ил)этанола. 2-(4-Амино-1Н-пиразол-1-ил)этанол был получен в соответствии с процессом А с использованием 2-бромэтанола в качестве алкилирующего агента.



¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.88 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.87 (t, J = 5.3 Гц, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.14 (t, J = 5.8 Гц, 2H), 3.93 - 3.88 (m, 2H), 3.77 - 3.71 (m, 2H), 3.66 - 3.62 (m, 2H); LC-MS способ B, (ES⁺) 470.8, RT = 6.26 мин.

Пример 280. 1-(3-Морфолинобензил)-N-(1-(пирролидин-3-илметил)-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин



Стадия (i).

трет-Бутил 3-((4-амино-1Н-пиразол-1-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилат был получен способом в Примере 165 с использованием трет-бутил 3-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата.

Стадия (ii).

трет-Бутил 3-((4-((1-(3-морфолинобензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1Н-пиразол-

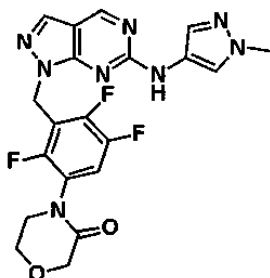
1-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилат был получен в соответствии с процессом в примере 202 с использованием трет-бутил 3-((4-амино-1Н-пиразол-1-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилата в стадии (ii).

Стадия (iii).

Главное соединение было получено в результате снятия ВОС-защиты в соответствии с процессом в примере 215 (стадия iv).

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.83 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.68 - 7.55 (m, 1H), 7.14 (t, J = 7.9 Гц, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.83 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.11 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 4.02 (d, J = 7.1 Гц, 1H), 3.71 - 3.63 (m, 4H), 3.63 - 3.56 (m, 2H), 3.05 - 2.95 (m, 4H), 2.85-2.60 (m, 3H). 1.90-1.60 (m, 3H); LC-MS способ B, (ES+) 460, RT = 5.17 мин.

Пример 281. 4-(2,4,5-Трифтор-3-((6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)морфолин-3-он



Стадия (i).

н-Бутиллитий (2,5 моль в гексане, 10,5 мл, 1,1 экв.) добавляли по каплям в течение 15 мин в раствор диизопропиламина (4,0 мл, 1,2 экв.) в тетрагидрофуране (25 мл) при температуре 0°C. После размешивания в течение 15 мин раствор диизопропиламида лития добавляли по каплям в течение 40 мин в раствор 2,4,5-трифторбромбензола (5,0 г, 24 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) при температуре -78°C. Полученный раствор размешивали в течение 10 мин, а затем перенесли в смесь сухого льда (50 г) с диэтиловым эфиром (65 мл). Затем смесь прогревается до комнатной температуры и обрабатывается 1 моль соляной кислоты. Фазы были разделены и органический слой был экстрагирован с помощью 0,5 моль NaOH. Основные экстрагированные вещества были подкислены до pH 1 с помощью 6 моль соляной кислоты и экстрагированы с помощью диэтилового эфира. Смешанные органические фазы осушили над сульфатом натрия и сконденсировали для получения 3-бром-2,5,6-трифторбензойной кислоты в виде белого твердого вещества (3,2 г, 52%).

Стадия (ii).

3-Бром-2,5,6-трифторбензойная кислота была восстановлена до (3-бром-2,5,6-трифторфенил)метанол в соответствии с примером 179 (стадия i).

Стадия (iii).

4-(2,4,5-Трифтор-3-(гидроксиметил)фенил)морфолин-3-он был получен в соответствии с процессом в примере 227 (стадия ii), с использованием (3-бром-2,5,6-трифторфенил)метанола.

Стадия (iv).

4-(3-(Бромметил)-2,4,5-трифторфенил)морфолин-3-он был получен в соответствии с примером 189 (стадия ii).

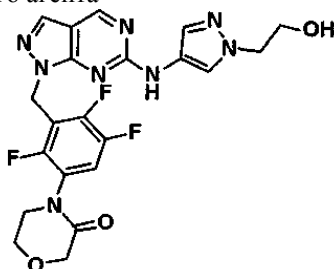
Стадия (v).

Главное соединение было получено в соответствии с примером 1 с использованием 4-(3-(бромметил)-2,4,5-трифторфенил)морфолин-3-она.

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.91 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.86 - 7.76 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.98 - 3.92 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.66 - 3.61 (m, 2H); LC-MS способ B, (ES+) 459.0, RT = 6.97 мин.

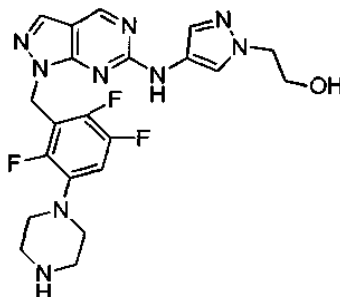
Пример 282. 4-(2,4,5-Трифтор-3-((6-((1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)морфолин-3-он.

Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 281 с использованием 2-(4-амино-1Н-пиразол-1-ил)этанола, полученного в соответствии с процессом А с использованием 2-бромэтанола в качестве алкилирующего агента



¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.91 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.87 - 7.73 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.87 (t, J = 5.3 Гц, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.17 - 4.12 (m, 2H), 3.98 - 3.93 (m, 2H), 3.78 - 3.72 (m, 2H), 3.67 - 3.62 (m, 2H), LC-MS способ В, (ES+) 489.0, RT = 6.30 мин.

Пример 283. 2-(4-((1-(2,3,6-Трифтор-5-(пиперазин-1-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)этанол



Стадия (i).

2,3,5,6-Тетрафтортерефталонитрил (1 г, 5 ммоль) растворили в ацетоне (15 мл) в баллоне с двумя отводами под азотом. Затем добавили раствор трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (1,39 г, 7,5 ммоль) в воде (3 мл), после чего - триэтиламин (1,01 г, 10 ммоль). Раствор нагревали при температуре 55°C в течение 8 ч, а затем остудили до комнатной температуры. Полученное твердое вещество профильтровали, а затем промыли ацетоном. Фильтрат сконцентрировали в вакууме, а остаток снова растворили в дихлорметане (30 мл) и промыли один раз в 1 моль соляной кислоты (30 мл) и один раз соляным раствором (30 мл). Органические фазы осушили над Na₂SO₄, профильтровали и удалили растворитель под вакуумом, чтобы получить трет-бутил 4-(2,5-дициано-3,4,6-трифторфенил)пиперазин-1-карбоксилат в виде твердого вещества светло-желтого цвета (0,938 г, выход - 51%).

Стадия (ii).

трет-Бутил 4-(2,5-дициано-3,4,6-трифторфенил)пиперазин-1-карбоксилат (0,52 г, 1,42 ммоль) малыми частями добавили к перемешанному раствору 77% H₂SO₄ (1,5 мл) в емкость с круглым дном. Емкость закрыли под азотом, а затем медленно нагрели до температуры 165°C. При этой температуре смесь перемешивали в течение 16 ч, а затем охладили до комнатной температуры, затем растворили в метаноле (10 мл) и пропустили через фильтр с цеолитовым фильтрующим элементом. Затем фильтрат сконденсировали и повторно растворили в тетрагидрофуране (10 мл) и триэтиламине (3,4 мл, 25 ммоль). Затем в емкость добавили раствор 1 моль ВОС-ангидрида в тетрагидрофуране (1,68 мл, 1,68 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Раствор разбавили этилацетатом (30 мл), промыли водным буферным раствором при pH 3 (30 мл), а затем с помощью этилацетата (2×10 мл) была получена водная фаза. Смешанные органические фазы осушили над Na₂SO₄, профильтровали и удалили растворитель под вакуумом, чтобы получить 3-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-2,5,6-трифторбензойную кислоту в виде маслянистого вещества коричневого цвета (0,84 г).

Стадия (iii).

3-(4-(трет-Бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-2,5,6-трифторбензойная кислота (0,84 г) вступила в реакцию при стандартных условиях редукции с бористым водородом в тетрагидрофуране (см. пример 179, стадия i). Неочищенный продукт очистили с помощью флэш-хроматографии (градиент гексан:этилацетат, от 9:1 до 1:4), чтобы получить трет-бутил 4-(2,4,5-трифтор-3-(гидроксиметил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат в виде твердого вещества белого цвета (0,18 г, 37% выход от начала стадии ii).

Стадия (iv).

трет-Бутил 4-(2,4,5-трифтор-3-(гидроксиметил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат (180 мг, 0,52 ммоль) вступил в реакцию при стандартных условиях с бромидом фосфора(III) в дихлорметане (см. пример 189, стадия ii), чтобы получить трет-бутил 4-(3-(бромметил)-2,4,5-трифторфенил)пиперазин-1-карбоксилат (57 мг).

Стадия (v).

2-(4-Амино-1H-пиразол-1-ил)этанол был получен в процессе А с использованием 2-бромэтанола в качестве алкилирующего агента.

Стадия (vi).

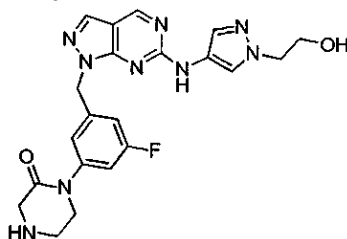
трет-Бутил 4-(2,4,5-трифтор-3-((6-((1-(2-гидроксилэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат был получен в соответствии с процессом в примере 1 (стадия i) с использованием 2-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)этанола, затем в соответствии с примером 1 (стадия ii), с использованием (трет-бутил 4-(3-(бромметил)-2,4,5-трифторфенил)пиперазин-1-карбоксилата и 2-(4-((1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)этанола, чтобы получить трет-бутил 4-(2,4,5-трифтор-3-((6-((1-(2-гидроксилэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат.

Стадия (vii).

трет-Бутил 4-(2,4,5-трифтор-3-((6-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат растворили в диоксане (1,5 мл) и метаноле (0,7 мл), а затем добавили раствор соляной кислоты (4,0 моль диоксана, 0,5 мл). Реакционную смесь смешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворитель затем сконденсировали, а остаток растворили в диметилсульфоксиде (0,5 мл) и очистили с помощью препаративного HPLC, чтобы получить 2-(4-((1-(2,3,6-трифтор-5-(пиперазин-1-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)этанол в виде твердого вещества желтого цвета (3 мг).

¹H ЯМР (d₆-ацетон): δ 8.95 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.99 (dt, J = 12,4, 8.2 Гц, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.24 (t, J = 5.5 Гц, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.93 (t, J = 5.5 Гц, 2H), 2.97 - 2.85 (m, 8H). LC-MS метод В, (ES+) 474.00, RT = 4,81 мин.

Пример 284. 1-(3-Фтор-5-((6-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)пиперазин-2-он



Стадия (i).

2-(4-Амино-1H-пиразол-1-ил)этанол был получен в соответствии с процессом А с использованием 2-бромэтанола в качестве алкилирующего агента.

Стадия (ii).

2-(4-((1-(3-Бром-5-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)этанол был получен в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 2-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)этанола в стадии (i) и 1-бром-3-(бромметил)-5-фторбензола в стадии (ii).

Стадия (iii).

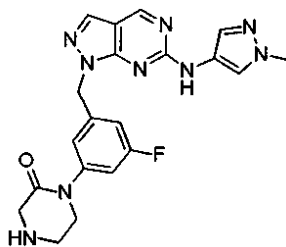
трет-Бутил 4-(3-фтор-5-((6-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилат был получен в соответствии с процессом в примере 227 (стадия ii) с использованием трет-бутил 3-оксопиперазин-1-карбоксилата и 2-(4-((1-(3-бром-5-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)-амино)-1H-пиразол-1-ил)этанола.

Стадия (iv).

Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 215 (стадия iv) с использованием трет-бутил 4-(3-фтор-5-((6-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилата.

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.87 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.29 - 7.12 (m, 2H), 6.99 (d, J = 5.8 Гц, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.88 (s, 1H), 4.20 - 4.00 (m, 3H), 3.73 (t, J = 5.8 Гц, 2H), 3.54 (t, J = 5.4 Гц, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.98 (t, J = 5.4 Гц, 2H); LC-MS способ В, (ES+) 452.2, RT = 4.39 мин.

Пример 285. 1-(3-Фтор-5-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)пиперазин-2-он



Стадия (i).

1-(3-Бром-5-фторбензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин был получен в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 1-бром-3-(бромметил)-5-фторбензола в стадии (ii).

Стадия (ii).

трет-Бутил 4-(3-фтор-5-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилат был получен в соответствии с процессом в примере 227 (стадия ii) с использованием трет-бутил 3-оксопиперазин-1-карбоксилата.

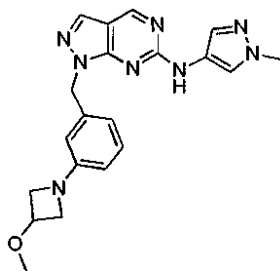
Стадия (iii).

Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 215 (стадия iv) с использованием трет-бутил 4-(3-фтор-5-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилата.

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.86 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.07 (s, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.18 (m, 2H), 6.99 (s, 1H),

5.57 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.61 - 3.47 (m, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.07 - 2.88 (m, 2H); LC-MS способ B, (ES+) 422.2, RT = 4.61 мин.

Пример 286. 1-(3-(3-Метоксиазетидин-1-ил)бензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин



Стадия (i).

1-(3-Иodobензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин был получен в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 1-(бромметил)-3-иодобензола в стадии (ii).

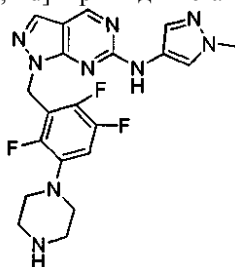
Стадия (ii).

Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 162 (стадия ii) с использованием 1-(3-иодобензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин и 3-метоксиазетидина.

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.85 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.10 - 7.97 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.09 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 6.57 (d, J = 6.6 Гц, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.37 - 6.28 (m, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.26 (tt, J = 6.1, 4.3 Гц, 1H), 4.00 - 3.89 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.49 (m, 4.3 Гц, 2H), 3.20 (s, 3H); LC-MS способ B, (ES+) 391.2, RT = 7.99 мин.

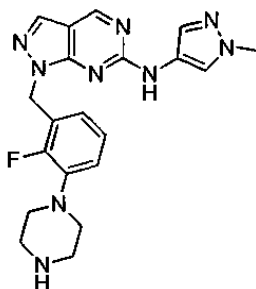
Пример 287. N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(2,3,6-трифтор-5-(пиперазин-1-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 283 с использованием N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин в стадии (vi)



¹H ЯМР (d₆-ацетон) δ 8.94 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.99 (dd, J = 8.2, 4.2 Гц, 1H), 5.67 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.91 (m, 8H); LC-MS способ B, (ES+) 444.20, RT = 5.18 мин.

Пример 288. 1-(2-Фтор-3-(пиперазин-1-ил)бензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин



Стадия (i).

3-(4-(трет-Бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-2-фторбензойная кислота была синтезирована в соответствии с процессом в примере 162 (стадия ii) с использованием 3-бром-2-фторбензойной кислоты и трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата.

Стадия (ii).

трет-Бутил 4-(2-фтор-3-(гидроксиметил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат получили в соответствии с процессом в примере 179 (стадия i) с использованием 3-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-2-фторбензойной кислоты.

Стадия (iii).

трет-Бутил 4-(3-(хлорметил)-2-фторфенил)пиперазин-1-карбоксилат был синтезирован в соответствии с процессом в примере 201 (стадия ii) с использованием трет-бутил 4-(2-фтор-3-(гидроксиметил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата.

Стадия (iv).

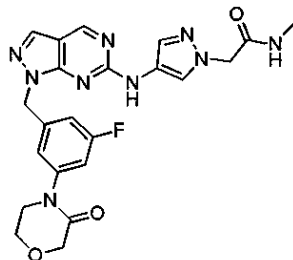
трет-Бутил 4-(2-фтор-3-((6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат был синтезирован в соответствии с процессом в примере 1 с использованием трет-бутил 4-(3-(хлорметил)-2-фторфенил)пиперазин-1-карбоксилата в стадии (ii).

Стадия (v).

Главное соединение было получено путем депротекции в соответствии с процессом, аналогичным примеру 215 (стадия iv), с использованием трет-бутил 4-(2-фтор-3-((6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата.

¹H ЯМР (d₆-ацетон) δ 8.91 (br s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.61 (d, J = 3.2 Гц, 1H), 7.06 - 6.91 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 5.62 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.12 - 3.03 (m, 2H), 3.03 - 2.91 (m, 6H); LC-MS способ В, (ES⁺) 408.20, RT = 4.78 мин.

Пример 289. 2-(4-((1-(3-Фтор-5-(3-оксоморфолино)бензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)-N-метилацетамид



Стадия (i).

К перемешанному раствору 1Н-нитропиразола (2,0 г, 17,6 ммоль) и триэтиламина (2,5 мл, 2 экв.) в тетрагидрофуране (20 мл) добавили ВОС-ангидрид (1,2 экв., 2,3 мл, 2 моль в тетрагидрофуране). После размешивания в течение 18 ч при температуре 20°C реакционную смесь разбавили этилацетатом, промыли водой, затем соляным раствором, высушили (сат. MgSO₄) и сконцентрировали. При очистке (двуокись кремния, система очистки Isolera) (градиент 0-50 %, этилацетат в петролейном эфире 40-60) получили трет-бутил 4-нитро-1Н-пиразол-1-карбоксилат в виде твердого вещества белого цвета (выход 1,7 г, 45%).

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.30 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 1.61 (s, 9H).

Стадия (ii).

трет-Бутил 4-нитро-1Н-пиразол-1-карбоксилат перемешивали в среде водорода при температуре 20°C в течение 18 ч с палладиевой чернью (10%, 170 мг) в этаноле (20 мл). Палладий удалили фильтрацией, растворитель удалили под вакуумом, чтобы получить трет-бутил 4-амино-1Н-пиразол-1-карбоксилат (1,48 г).

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 7.35 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 4.40 (s, 2H), 1.54 (s, 9H).

Стадия (iii).

(3-Бром-5-фторфенил)метанол получили путем восстановления 3-бром-5-фторбензойной кислоты в соответствии с процессом в примере 179 (стадия i).

Стадия (iv).

4-(3-Фтор-5-(гидроксиметил)фенил)морфолин-3-он был получен в соответствии с процессом в примере 227 (стадия ii) с использованием (3-бром-5-фторфенил)метанола.

Стадия (v).

4-(3-(Бромметил)-5-фторфенил)морфолин-3-он был получен в соответствии с примером 189 (стадия ii) с использованием 4-(3-фтор-5-(гидроксиметил)фенил)морфолин-3-она.

Стадия (vi).

4-(3-((6-Хлор-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-5-фторфенил)морфолин-3-он был получен в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 6-хлор-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидина и 4-(3-(бромметил)-5-фторфенил)морфолин-3-она.

Стадия (vii).

4-(3-((6-((1Н-пиразол-4-ил)амино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-5-фторфенил)морфолин-3-он был получен в соответствии с процессом в примере 1 (стадия i) с использованием 4-(3-((6-хлор-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-5-фторфенил)морфолин-3-она, стадия (iii) и трет-бутил 4-амино-1Н-пиразол-1-карбоксилата.

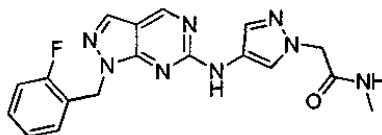
Стадия (viii).

Главное соединение было получено в соответствии с условиями процесса А с использованием 4-(3-((6-((1Н-пиразол-4-ил)амино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-5-фторфенил)морфолин-3-она и 2-бром-N-метилацетамида.

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.94 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.87 (d, J = 4.2 Гц, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.36 - 7.23 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.92 (dd, J = 5.8, 4.3 Гц, 2H), 3.75 - 3.61 (m, 2H), 2.61 (d, J = 4.9 Гц, 3H); LC-MS способ В, (ES⁺) 480.20, RT = 6.18 мин.

Пример 290. 2-(4-((1-(2-Фторбензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)-

N-метилацетамид



Стадия (i).

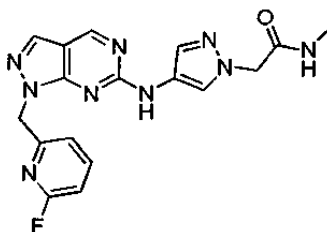
2-(4-Амино-1Н-пиразол-1-ил)-N-метилацетамид был получен в соответствии с процессом А с использованием 2-бром-N-метилацетамида.

Стадия (ii).

Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 (стадия ii) с использованием 6-хлор-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидина и 1-(хлорметил)-2-фторбензола, а затем в соответствии с примером 1 (стадия i) с использованием 2-(4-амино-1Н-пиразол-1-ил)-N-метилацетамида.

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.91 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.86 (br s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.36 - 7.12 (m, 4H), 5.59 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 2.61 (d, J = 4 Гц, 3H); LC-MS способ В, (ES⁺) 381, RT = 6.87 мин.

Пример 291. 2-(4-((1-((6-Фторпиридин-2-ил)метил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-6-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)-N-метилацетамид



Стадия (i).

2-(4-Амино-1Н-пиразол-1-ил)-N-метилацетамид был получен в соответствии с процессом А с использованием 2-бром-N-метилацетамида.

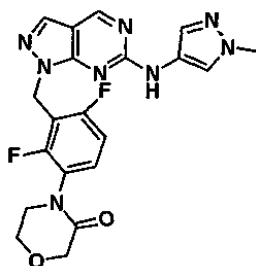
Стадия (ii).

Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 (стадия ii) с использованием 6-хлор-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидина и 2-(хлорметил)-6-фторпиридина, а затем в соответствии с примером 1 (стадия i) с использованием 2-(4-амино-1Н-пиразол-1-ил)-N-метилацетамида.

¹H ЯМР (d₆-DMSO) 9.93 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.92-7.98 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.08-7.11 (m, 2H) 5.62 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 2.60 (d, 3H); LC-MS способ В, (ES⁺) 382.1, RT = 6.12 мин.

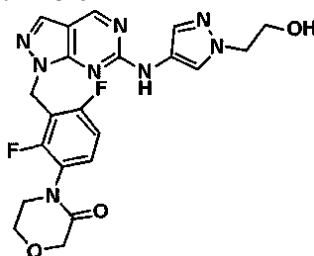
Пример 292. 4-(2,4-Дифтор-3-(((6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)метил)фенил)морфолин-3-он.

Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 281 с использованием 1-бром-2,4-дифторбензола в стадии (i)



¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.88 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.62 - 7.50 (m, 2H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.99 - 3.93 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.65 - 3.58 (m, 2H); LC-MS способ В, (ES⁺) 441, RT = 6.58 мин.

Пример 293. 4-(2,4-Дифтор-3-(((6-((1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)метил)фенил)морфолин-3-он



Стадия (i).

4-(3-Бромметил)-2,4-дифторфенилморфолин-3-он был получен в соответствии с процессом в примере 281 (стадии i-iv) с использованием 1-бром-2,4-дифторбензола в стадии (i).

Стадия (ii).

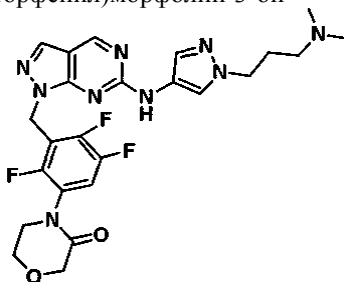
2-(4-Амино-1Н-пиразол-1-ил)этанол был получен в процессе А с использованием 2-бромэтанола в качестве алкилирующего агента.

Стадия (iii).

Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 с использованием 6-хлор-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидина и 4-(3-(бромметил)-2,4-дифторфенил)морфолин-3-она в стадии (ii), а затем с использованием 2-(4-амино-1Н-пиразол-1-ил)этанола в стадии (i).

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.88 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.87 (t, J = 5.5 Гц, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.17 - 4.12 (m, 2H), 3.98 - 3.94 (m, 2H), 3.78 - 3.72 (m, 2H), 3.64 - 3.60 (m, 2H); LC-MS способ В, (ES⁺) 471, RT = 5.99 мин.

Пример 294. 4-(3-((6-((1-(3-(Диметиламино)пропил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-2,4,5-трифторфенил)морфолин-3-он



Стадия (i).

4-(3-Бромметил)-2,4,5-трифторфенилморфолин-3-он был получен в соответствии с примером 281 (стадии i-iv).

Стадия (ii).

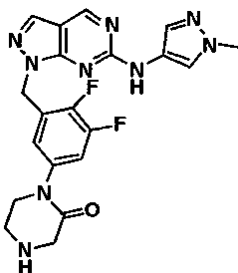
1-(3-(Диметиламино)пропил)-1Н-пиразол-4-амин был получен в соответствии с процессом А с использованием 3-хлор-N,N-диметилпропан-1-амин, соляной кислоты в качестве алкилирующего агента.

Стадия (iii)

Главное соединение было получено в соответствии с процессом в Примере 1 с использованием 1-(3-(диметиламино)пропил)-1Н-пиразол-4-амин в стадии (i) и 4-(3-(бромметил)-2,4,5-трифторфенил)морфолин-3-она в стадии (ii).

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.92 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.86 - 7.77 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.16 - 4.09 (m, 2H), 3.99 - 3.91 (m, 2H), 3.68 - 3.61 (m, 2H), 2.30 - 2.24 (m, 2H), 2.18 (s, 6H), 1.98 - 1.88 (m, 2H); LC-MS способ В, (ES⁺) 530, RT = 4.83 мин.

Пример 295. 1-(3,4-Дифтор-5-((6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)пиперазин-2-он



Стадия (i).

(5-Бром-2,3-дифторфенил)метанол был синтезирован в соответствии с процессом в примере 179 (стадия i) с использованием 5-бром-2,3-дифторбензойной кислоты.

Стадия (ii).

трет-Бутил 4-(3,4-дифтор-5-(гидроксиметил)фенил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилат был получен в соответствии с процессом в примере 227 (стадия ii) с использованием (5-бром-2,3-дифторфенил)метанола.

Стадия (iii).

трет-Бутил 4-(3,4-дифтор-5-(((метилсульфонил)окси)метил)фенил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилат был получен в соответствии с процессом в примере 45 (стадия ii) с использованием трет-бутил 4-(3,4-дифтор-5-(гидроксиметил)фенил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилата.

Стадия (iv).

N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин был получен в соответствии с

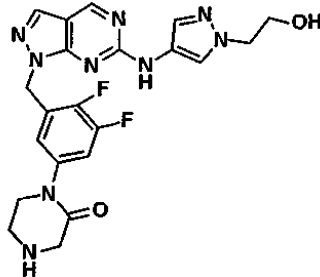
процессом в примере 1 (стадия i), затем в соответствии с примером 1 (стадия ii) с использованием трет-бутил 4-(3,4-дифтор-5-(((метилсульфонил)окси)метил)фенил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилата, чтобы получить трет-бутил 4-(3,4-дифтор-5-(((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилат.

Стадия (v).

Главное соединение было получено путем депротекции в соответствии с процессом, аналогичным примеру 215 (стадия iv), с использованием трет-бутил 4-(3,4-дифтор-5-(((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилата.

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.89 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.51-7.42 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.64 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.53 - 3.46 (m, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.97 - 2.90 (m, 2H), 2.85 (br s, 1H); LC-MS способ B, (ES⁺) 440, RT = 4.84 мин.

Пример 296. 1-(3,4-Дифтор-5-(((6-((1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)пиперазин-2-он



Стадия (i).

2-(4-Амино-1Н-пиразол-1-ил)этанол был получен в соответствии с процессом А с использованием 2-бромэтанола в качестве алкилирующего агента.

Стадия (ii).

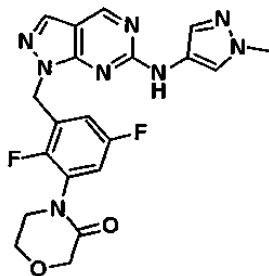
2-(4-((1Н-Пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)этанол был получен в соответствии с примером 1 (стадия i) с использованием 2-(4-амино-1Н-пиразол-1-ил)этанола.

Стадия (iii).

Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 295 с использованием 2-(4-амино-((1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)этанола в стадии (iv).

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.88 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.89 (t, J = 5.3 Гц, 1H), 4.14 (t, J = 5.5 Гц, 2H), 3.78 - 3.70 (m, 2H), 3.49 (t, J = 5.5 Гц, 2H), 3.33 (s, 2H), 2.97 - 2.91 (m, 2H), 2.68 (s, 1H); LC-MS способ B, (ES⁺) 470, RT = 4.66 мин.

Пример 297. 4-(2,5-Дифтор-3-(((6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)морфолин-3-он



Стадия (i).

Скелетный никелевый катализатор гидрирования (5,3 г, 50% суспензия в воде) добавили к раствору 4-амино-3-бром-2,5-дифторбензонитрила (4,0 г, 17,2 ммоль) в муравьиной кислоте (60 мл). После нагревания в течение 1 ч при 85°C реакционную смесь профильтровали через цеолит, промыли в дихлорметане и сконденсировали до сухого состояния. Остаток суспендировали в дихлорметане и тщательно нейтрализовали с помощью насыщенного гидрокарбоната натрия.

Водная фаза была экстрагирована с помощью дихлорметана и смешанные органические фазы осушили над натрийсульфатом и сконденсировали, чтобы получить 4-амино-3-бром-2,5-дифторбензальдегид (3,4 г, 14,3 ммоль, 83%).

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.91 (d, J = 3.0 Гц, 1H), 7.45 (dd, J = 11.0, 6.0 Гц, 1H), 6.96 (br s, 2H).

Стадия (ii).

4-Амино-3-бром-2,5-дифторбензальдегид (3,4 г, 14,3 ммоль) растворили в уксусной кислоте (18 мл), перед тем, как добавить гипохлоритную кислоту (50% в воде, 39 мл). Затем при ледяном охлаждении по каплям добавили раствор азотистокислого натрия (1,4 экв., 1,4 г) в воде (8 мл). После смешивания в течение 2 ч при комнатной температуре реакционную смесь влили в смесь льда и воды и с помощью дихлорметана была получена водная фаза. Смешанные органические фазы осушили над сульфатом натрия

и сконденсировали. С помощью капиллярной хроматографии (0-10%, этилацетат в петролейном эфире) был получен 3-бром-2,5-дифторбензальдегид (1,3 г, 6,3 ммоль, 44%).

^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 10.15 - 10.12 (m, 1H), 8.13 (ddd, J = 8.0, 5.0, 3.0 Гц, 1H), 7.66 (ddd, J = 8.0, 5.0, 3.0 Гц, 1H).

Стадия (iii).

(3-Бром-2,5-дифторфенил)метанол получили способом в примере 45 (стадия i) с использованием 3-бром-2,5-дифторбензальдегида.

Стадия (iv).

4-(2,5-Дифтор-3-(гидроксиметил)фенил)морфолин-3-он был получен в соответствии с процессом в примере 227 (стадия ii) с использованием (3-бром-2,5-дифторфенил)метанола.

Стадия (v).

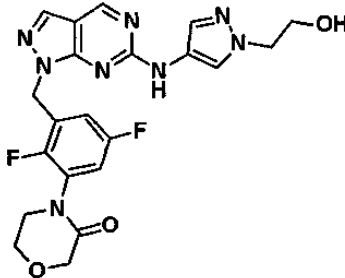
4-(3-(Бромметил)-2,5-дифторфенил)морфолин-3-он был получен в соответствии с примером 189 (стадия ii).

Стадия (vi).

Главное соединение было получено в соответствии с примером 1 (стадия ii) с использованием 4-(3-(бромметил)-2,5-дифторфенил)морфолин-3-она и N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амина.

^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.90 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.13 - 8.05 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.99 - 3.93 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.70 - 3.63 (m, 2H); LC-MS способ B, (ES⁺) 441, RT = 6.82 мин.

Пример 298. 4-(2,5-Дифтор-3-((6-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)морфолин-3-он



Стадия (i).

2-(4-Амино-1H-пиразол-1-ил)этанол был получен в соответствии с процессом А с использованием 2-бромэтанола в качестве алкилирующего агента.

Стадия (ii).

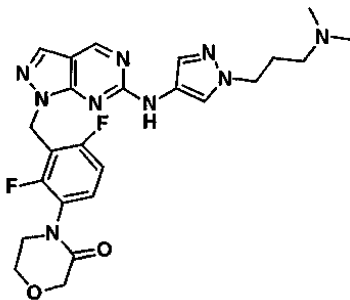
2-(4-((1H-Пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)этанол был получен в соответствии с примером 1 (стадия i) с использованием 2-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)этанола.

Стадия (iii).

Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 297 с использованием 2-(4-(1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)этанола в стадии (iv).

^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.91 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.17 - 8.05 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.87 (t, J = 5.5 Гц, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.13 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.79 - 3.71 (m, 2H), 3.71 - 3.64 (m, 2H); LC-MS способ B, (ES⁺) 471, RT = 6.26 мин.

Пример 299. 4-(3-((6-((1-(3-(Диметиламино)пропил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-2,4-дифторфенил)морфолин-3-он



Стадия (i).

4-(3-Бромметил)-2,4-дифторфенил)морфолин-3-он был получен в соответствии с процессом в примере 281 (стадии i-iv) с использованием 1-бром-2,4-дифторбензола в стадии (i).

Стадия (ii).

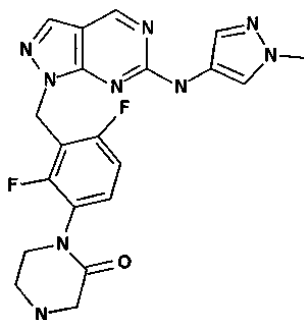
1-(3-(Диметиламино)пропил)-1H-пиразол-4-амин был получен в процессе А с использованием 3-хлор-N,N-диметилпропан-1-амина, соляной кислоты в качестве алкилирующего агента.

Стадия (iii).

Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 (стадия ii) с использованием 6-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина и 4-(3-(бромметил)-2,4-дифторфенил)морфолин-3-она, а затем в соответствии с процессом в примере 1 (стадия i) с использованием 1-(3-(диметиламино)пропил)-1H-пиразол-4-амина.

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.88 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.12 (t, J = 7.0 Гц, 2H), 3.98 - 3.92 (m, 2H), 3.63 - 3.58 (m, 2H), 2.20 (t, J = 7.0 Гц, 2H), 2.13 (s, 6H), 1.95 - 1.85 (m, 2H); LC-MS способ B, (ES⁺) 512, RT = 4.73 мин.

Пример 300. 1-(2,4-Дифтор-3-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)пиперазин-2-он



Стадия (i).

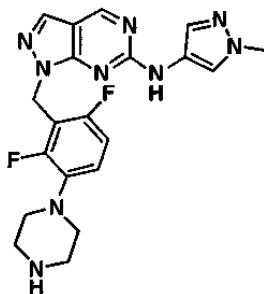
3-Бром-2,6-дифторбензойная кислота была получена в соответствии с процессом в примере 281 (стадия i) с использованием 1-бром-2,4-дифторбензола.

Стадия (ii).

Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 295 с использованием 3-бром-2,6-дифторбензойной кислоты в стадии (i).

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.88 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.51 - 7.38 (m, 1H), 7.26 - 7.15 (m, 1H), 5.61 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.48 (t, J = 5.5 Гц, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.00 (t, J = 5.5 Гц, 2H); LC-MS способ B, (ES⁺) 440, RT = 4.48 мин.

Пример 301. 1-(2,6-Дифтор-3-(пиперазин-1-ил)бензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин



Стадия (i).

3-Бром-2,6-дифторбензойная кислота была получена в соответствии с примером 281 (стадия i) с использованием 1-бром-2,4-дифторбензола.

Стадия (ii).

3-(4-(трет-Бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-2,6-дифторбензойная кислота была получена в соответствии с примером 162 (стадия i) с использованием 3-бром-2,6-дифторбензойной кислоты и трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата.

Стадия (iii).

трет-Бутил 4-(2,4-дифтор-3-(гидроксиметил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат получили в соответствии с процессом в примере 179 (стадия i) с использованием 3-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-2,6-дифторбензойной кислоты.

Стадия (iv).

трет-Бутил 4-(2,4-дифтор-3-(((метилсульфонил)окси)метил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат был синтезирован в соответствии с процессом в примере 45 (стадия ii) с использованием трет-бутил 4-(2,4-дифтор-3-(гидроксиметил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата.

Стадия (v).

трет-Бутил 4-(2,4-дифтор-3-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат был синтезирован в соответствии с процессом в примере 1 (стадия i), а затем в соответствии со стадией (ii) с использованием трет-бутил 4-(2,4-дифтор-3-

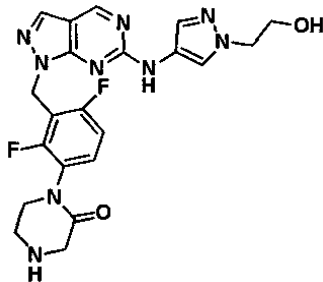
(((метилсульфонил)окси)метил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата и N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

Стадия (vi).

Главное соединение было получено путем депротекции в соответствии с процессом, аналогичным примеру 215 (стадия iv) с использованием трет-бутил 4-(2,4-дифтор-3-(((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата.

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.87 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.07 - 6.99 (m, 2H), 5.57 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.87 - 2.74 (m, 9H); LC-MS способ B, (ES+) 426, RT = 4.81 мин.

Пример 302. 1-(2,4-Дифтор-3-(((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)пиперазин-2-он



Стадия (i).

2-(4-Амино-1H-пиразол-1-ил)этанол был получен в соответствии с процессом А с использованием 2-бромэтанола в качестве алкилирующего агента.

Стадия (ii).

2-(4-((1H-Пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)этанол был получен в соответствии с примером 1 (стадия i) с использованием 2-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)этанола.

Стадия (iii).

3-Бром-2,6-дифторбензойная кислота была получена в соответствии с процессом в примере 281 (стадия i) с использованием 1-бром-2,4-дифторбензола.

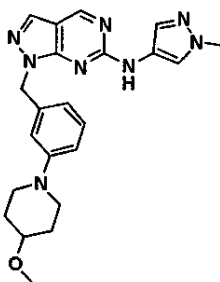
Стадия (iv).

Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 295 с использованием 3-бром-2,6-дифторбензойной кислоты в стадии (i) и 2-(4-((1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)этанола в стадии (iv).

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.88 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.87 (s, 1H), 4.15 (t, J = 5.5 Гц, 2H), 3.75 (t, J = 6.0 Гц, 2H), 3.49 (t, J = 5.5 Гц, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.01 (t, J = 5.5 Гц, 2H); LC-MS способ B, (ES+) 470, RT = 4.31 мин.

Пример 303. 1-(3-(4-Метоксипиперидин-1-ил)бензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин.

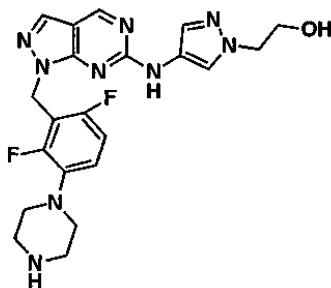
Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 162 с использованием 4-метоксипиперидина в стадии (ii)



¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.83 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.15 - 7.09 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.85 - 6.80 (m, 1H), 6.67 - 6.61 (m, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.44 - 3.36 (m, 2H), 3.28 - 3.26 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.86 - 2.76 (m, 2H), 1.89 - 1.79 (m, 2H), 1.48 - 1.36 (m, 2H); LC-MS способ B, (ES+) 419, RT = 6.21 мин.

Пример 304. 2-(4-((1-(2,6-Дифтор-3-(пиперазин-1-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)этанол.

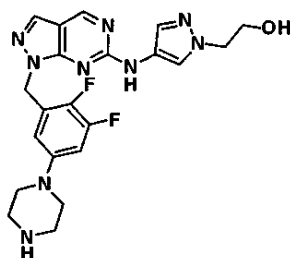
Следующее соединение было получено в соответствии с примером 301 с использованием 2-(4-((1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)этанола (см. пример 302, стадия (ii)) в стадии (v)



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.87 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.09 - 6.99 (m, 2H), 5.56 (s, 2H), 4.15 (t, J = 6.0 Гц, 2H), 3.75 (t, J = 6.0 Гц, 2H), 2.90 - 2.81 (m, 8H); LC-MS способ В, (ES $^+$) 456, RT = 4.56 мин.

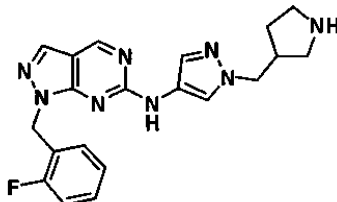
Пример 305. 2-(4-((1-(2,3-Дифтор-5-(пиперазин-1-ил)бензил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-6-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)этанол.

Следующее соединение было получено в соответствии с примером 301 с использованием 5-бром-2,3-дифторбензойной кислоты в стадии (i) и 2-(4-((1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-6-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)этанола (см. пример 302, стадия (ii)) в стадии (v)



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.87 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.96 - 6.85 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.13 (t, J = 6.0 Гц, 2H), 3.74 (t, J = 6.0 Гц, 2H), 2.93 - 2.85 (m, 4H), 2.76 - 2.69 (m, 4H); LC-MS способ В, (ES $^+$) 456, RT = 4.77 мин.

Пример 306. 1-(2-Фторбензил)-N-(1-(пирролидин-3-илметил)-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-6-амин



Стадия (i).

трет-Бутил 3-((4-амино-1Н-пиразол-1-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилат был получен способом в примере 165 с использованием трет-бутил 3-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата.

Стадия (ii).

трет-Бутил 3-((4-((1-(2-фторбензил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-6-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилат был получен в соответствии с процессом в примере 1 (стадия ii) с использованием 1-(бромметил)-2-фторбензола и 6-хлор-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидина, а затем в соответствии с примером 1 (стадия i) с использованием 1-(2-фторбензил)-N-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-6-амин и трет-бутил 3-((4-амино-1Н-пиразол-1-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилата.

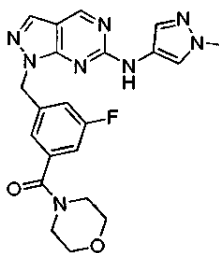
Стадия (iii).

Главное соединение было получено в результате снятия ВОС-защиты в соответствии с процессом в примере 215 (стадия iv) с использованием трет-бутил 3-((4-((1-(2-фторбензил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-6-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилата.

^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.88 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 1H), 7.30 - 7.19 (m, 2H), 7.18-7.11 (m, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.10 (d, J = 7.0 Гц, 1H), 4.02 (d, J = 7.0 Гц, 1H), 2.85 - 2.63 (m, 3H), 2.48 - 2.42 (m, 2H), 1.75 - 1.63 (m, 1H), 1.41 - 1.30 (m, 1H); LC-MS способ В, (ES $^+$) 393, RT = 5.26 мин.

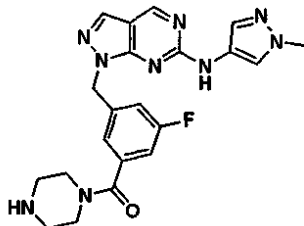
Пример 307. (3-Фтор-5-((6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)метил)фенил)(морфолино)метанон.

Следующее соединение было получено в соответствии с примером 191 с использованием 1-бром-3-(бромметил)-5-фторбензола в стадии (i)



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.87 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 7.22 - 7.18 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.64 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.63 - 3.50 (m, 4H), 3.48 - 3.34 (m, 4H); LC-MS способ B, (ES+) 437, RT = 6.84 мин.

Пример 308. (3-Фтор-5-((6-((1-метил-1H-пиразоло-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)(пиперазин-1-ил)метанон



Стадия (i).

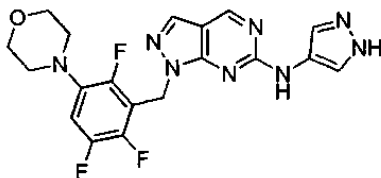
трет-Бутил 4-(3-фтор-5-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензоил)пиперазин-1-карбоксилат был получен в соответствии с примером 191 с использованием 1-бром-3-(бромметил)-5-фторбензола в стадии (i) и трет-бутил пиперазин-1-карбоксилата в стадии (ii).

Стадия (ii).

Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 215 (стадия iv) с использованием трет-бутил 4-(3-фтор-5-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензоил)пиперазин-1-карбоксилата.

^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.88 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 7.18 - 7.12 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.50 - 3.38 (m, 2H), 3.11 - 3.01 (m, 2H), 2.70 - 2.59 (m, 2H), 2.48 - 2.40 (m, 2H); LC-MS способ B, (ES+) 436, RT = 4.69 мин.

Пример 309. N-(1H-пиразол-4-ил)-1-(2,3,6-трифтор-5-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин



Стадия (i).

трет-Бутил 4-амино-1H-пиразол-1-карбоксилат был получен в соответствии с примером 289 (стадии i-ii).

Стадия (ii).

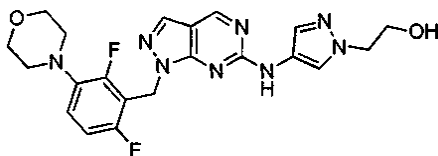
4-(3-(Бромметил)-2,4,5-трифторфенил)морфолин получили в соответствии с примером 210 (стадии i-iii).

Стадия (v).

4-(3-(Бромметил)-2,4,5-трифторфенил)морфолин и 6-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин были соединены в соответствии с примером 1 (стадия ii), чтобы получить 4-(3-((6-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-2,4,5-трифторфенил)морфолин, а затем в соответствии с примером 1 (стадия i) с использованием трет-бутил 4-амино-1H-пиразол-1-карбоксилата, чтобы получить главное соединение.

^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 12.55 (s, 1H), 9.87 (br s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.15 (br s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 5.58 (s, 2H), 3.68 (t, 4H), 2.93 (t, 4H); LC-MS способ B, (ES+) 431.1, RT = 7.59 мин.

Пример 310. 2-(4-((1-(2,6-Дифтор-3-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)этанол



Стадия (i).

4-(3-(Бромметил)-2,4-дифторфенил)морфолин был получен в соответствии с примером 255 (стадии i-iii) с использованием 3-амино-2,6-дифторбензойной кислоты в стадии (i).

Стадия (ii).

2-(4-Амино-1Н-пиразол-1-ил)этанол был получен в соответствии с процессом А с использованием 2-бромэтанола в качестве алкилирующего агента.

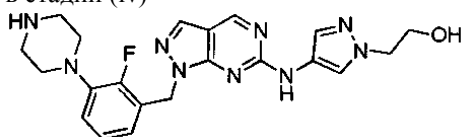
Стадия (iii).

Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 1 (стадия ii) с использованием 2-(4-амино-1Н-пиразол-1-ил)этанола и 6-хлор-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидина, чтобы получить 2-(4-((1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)этанол. После этого следовал процесс в примере 1 (стадия i) с использованием 4-(3-(бромметил)-2,4-дифторфенил)морфолина.

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.86 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.17 (br s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.14-6.97 (m, 2H), 5.56 (s, 2H), 4.88 (t, 1H), 4.18-4.09 (m, 2H), 3.77-3.73 (m, 2H), 3.70 (t, 4H), 2.92 (t, 4H); LC-MS способ В, (ES+) 457.2, RT = 6.98 мин.

Пример 311. 2-(4-((1-(2-Фтор-3-(пиперазин-1-ил)бензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)этанол.

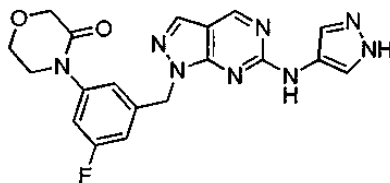
Следующее соединение было получено в соответствии с примером 288 с использованием 2-(4-амино-1Н-пиразол-1-ил)этанола в стадии (iv)



¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.87 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.04 (t, 1H), 6.97 (dd, 1H), 6.86 (br s, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.13 (t, 2H), 3.74 (t, 2H), 2.92-2.89 (m, 8H); LC-MS способ В, (ES+) 438.2, RT = 4.52 мин.

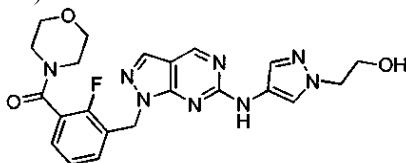
Пример 312. 4-(3-((6-((1Н-Пиразол-4-ил)амино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-5-фторфенил)морфолин-3-он.

Следующее соединение было получено в соответствии с примером 289, стадии (i-vii)



¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 12.51 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.30-7.27 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.97 - 3.88 (m, 2H), 3.69-3.67 (m, 2H); LC-MS способ В, (ES+) 409.1, RT = 6.32 мин.

Пример 313. (2-Фтор-3-((6-((1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)(морфолино)метанон



Стадия (i).

2-(4-((1-(3-Бром-2-фторбензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)этанол был получен в соответствии с примером 1 (стадия ii) с использованием 6-хлор-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидина и 1-бром-3-(бромметил)-2-фторбензола, а затем в соответствии с примером 1 (стадия i) с использованием 2-(4-амино-1Н-пиразол-1-ил)этанола.

Стадия (ii).

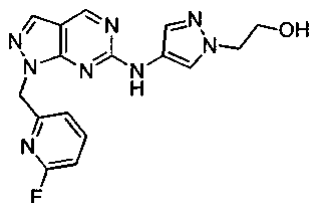
Главное соединение было получено в соответствии с процессом в примере 191 (стадия ii) с использованием 2-(4-((1-(3-бром-2-фторбензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)этанола.

¹H ЯМР (d₆-DMSO) δ 9.88 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.08 (br s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.24 (t, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.87 (t, 1H), 4.12 (t, 2H), 3.73 (q, 2H), 3.63 (br s, 4H), 3.48 (br s, 2H), 3.18 (t, 2H); LC-MS способ В, (ES+) 467.2, RT = 6.09 мин.

Пример 314. 2-(4-((1-((6-Фторпиримидин-2-ил)метил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)этанол.

Следующее соединение было получено в соответствии с процессом в примере 45 с использованием 6-фторпиримидина в стадии (i) и 2-(4-амино-1Н-пиразол-1-ил)этанола в стадии (ii). 2-(4-Амино-1Н-

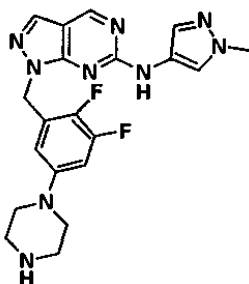
пирозол-1-ил)этанол был получен в процессе А с использованием 2-бромэтанола в качестве алкилирующего агента



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.86 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.92-7.98 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.08-7.11 (m, 2H), 5.60 (s, 2H), 4.10 (t, 2H), 3.71 (t, 2H); LC-MS способ В, (ES+) 355.1, RT = 6.18 мин.

Пример 315. 1-(2,3-Дифтор-5-(пиперазин-1-ил)бензил)-N-(1-метил-1Н-пирозол-4-ил)-1Н-пирозоло[3,4-д]пиримидин-6-амин.

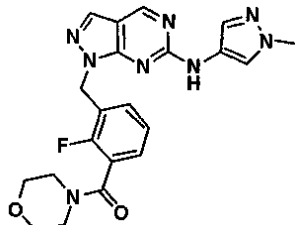
Следующее соединение было получено в соответствии с примером 301 с использованием 5-бром-2,3-дифторбензойной кислоты в стадии (i)



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.88 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.96 - 6.85 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.58 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.94 - 2.83 (m, 4H), 2.77 - 2.68 (m, 4H); LC-MS способ В, (ES+) 426, RT = 5.07 мин.

Пример 316. (2-Фтор-3-((6-((1-метил-1Н-пирозол-4-ил)амино)-1Н-пирозоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)метил)фенил)(морфолино)метанон.

Следующее соединение было получено в соответствии с примером 191 с использованием 1-бром-3-(бромметил)-2-фторбензола в стадии (i)



^1H ЯМР (d_6 -DMSO) δ 9.88 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.28 - 7.21 (m, 1H), 5.64 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.63 (s, 4H), 3.47 (s, 2H), 3.17 (s, 2H); LC-MS способ В, (ES+) 437, RT = 6.65 мин.

Пример 317. Биологические испытания.

Определение воздействия соединений согласно данному изобретению на JAK.

Соединения по предлагаемому изобретению, описанные в примерах выше, прошли испытания по технологии Kinobeads™, как описано в документе WO-A 2007/137867 для zeta-ассоциированного протеина 70 (ZAP-70). Вкратце, тестируемые соединения (взяты в различных концентрациях) и аффинная матрица вместе с иммобилизированным аминопиридопиримидин лигандом 24 добавлялись к аликвотам клеточных лизатов, чтобы привязать их к белкам в образце лизата. После периода инкубации микро- или наносферические частицы с захваченными белками были отделены от лизата. Связанные белки затем извлекались из адсорбента и, таким образом, определялось наличие JAK2 и JAK3, а также определялось их количество с использованием специфических антител в процессе Dot-блоттинга и системы визуализации Odyssey Infrared. Строились кривые доза-эффект для каждой отдельной киназы и производился расчет значений IC₅₀. Испытания по технологии Kinobeads™ для zeta-ассоциированного протеина 70 (ZAP-70) (документ WO-A 2007/137867) и для исследования киназной селективности (документ WO-A 2006/134056) были описаны ранее.

Протокол.

Промывка аффинной матрицы.

Дважды производилась промывка аффинной матрицы буферным раствором 1× DP (15 мл), содержащим 0,2% детергента NP-40 (IGEPAL® CA-630, Sigma, #13021), а затем аффинная матрица была ресуспендирована в буферном растворе 1×DP, содержащем 0,2% детергента NP-40 (3% суспензия микро-

или наносферических частиц).

Буферный раствор 5×DP: 250 ммоль Трис-НCl pH 7,4, 25% глицерин, 7,5 ммоль MgCl₂, 750 ммоль NaCl, 5 ммоль Na₃VO₄; фильтровали буферный раствор 5×DP через фильтр 0,22 мкмоль, разделили на аликвоты и хранили при температуре -80°C. Буферный раствор 5×DP был разбавлен водой до буферного раствора 1×DP, содержащего 1 ммоль дитиотреитола и 25 ммоль NaF.

Приготовление тестируемых соединений.

Исходные растворы тестируемых соединений были приготовлены в диметилсульфоксиде. Раствор разбавленных тестовых соединений (30 мкл) в 5 ммоль диметилсульфоксида готовили в 96-луночной плашке. Из полученного раствора (1:3) готовили серийные разведения (9 этапов). Для контрольных опытов (без тестовых соединений) использовался буферный раствор, содержащий 2% диметилсульфоксида.

Клеточная культура и приготовление клеточных лизатов.

Клетки Molt4 (номер ATCC CRL-1582) и клетки Ramos (номер ATCC CRL-1596) выращивались во флаконе с перемешиванием (объем флакона - 1 л) (Integra Biosciences, #182101) в суспензии в среде RPMI 1640 (Invitrogen, #21875-034), дополненной 10 % фетальной бычьей сывороткой (Invitrogen) при плотности в диапазоне между $0,15 \times 10^6$ и $1,2 \times 10^6$ клеток/мл. Клетки собрали центрифугированием, промыли буферным раствором 1×PBS (Invitrogen, #14190-094), а дебрис заморозили в жидком азоте и затем хранили при температуре -80°C. Клетки гомогенизировались в гомогенизаторе Поттера в буфере для лизиса. 50 ммоль Трис-НCl, 0,8% NP40, 5% глицерина, 150 ммоль NaCl, 1,5 ммоль MgCl₂, 25 ммоль NaF, 1 ммоль ванадата натрия, 1 ммоль дитиотреитола, pH 7,5. На 25 мл буферного раствора добавлялась одна полная EDTA-free таблетка (смесь ингибиторов протеаз, Roche Diagnostics, 1873580). Материал гомогенизировали в гомогенизаторе Даунса 10 раз с использованием механизированного гомогенизатора Поттера, переместили в пробирки фирмы Falcon по 50 мл, культивировали в течение 30 мин во льду и вращали в течение 10 мин при 20000 г при температуре 4°C (10000 об./мин Sorvall SLA600, предварительно охладив). Дебрис перенесли в поликарбонатную пробирку для ультрацентрифугирования (Beckmann, 355654) и вращали в течение 1 ч при 100000 г при температуре 4°C (33.500 об./мин Ti50.2, предварительно охладив). Супернатант снова перенесли в новую пробирку фирмы Falcon на 50 мл, определили концентрацию белка методом Бредфорда (BioRad) и приготовили образцы, содержащие 50 мг белка в аликвоте. Образцы немедленно использовались для опытов либо их замораживали в жидком азоте и хранили в замороженном состоянии при температуре -80°C.

Разбавление клеточного лизата.

Клеточный лизат (приблизительно 50 мг на плашку) грели в водяной бане при комнатной температуре, а затем хранили во льду. К нагретому клеточному лизату добавляли буферный раствор 1×DP 0,8% NP40, содержащий ингибиторы протеаз (1 таблетка на 25 мл буфера; EDTA-free смесь ингибиторов протеаз; Roche Diagnostics 1873580) для того, чтобы достичь нужной финальной концентрации белка, в целом составляющей 10 мг/мл белка. Разбавленный клеточный лизат хранили во льду. Смесь лизатов Molt4/Ramos была приготовлена путем соединения одной части Molt4 и двух частей Ramos лизата (соотношение 1:2).

Инкубация лизата с тестовым соединением и аффинной матрицей.

В 96-луночной плашке с фильтром (Multiscreen HTS, BV Filter Plates, Millipore #MSBVN1250) на лунку были добавлены: 100 мкл аффинной матрицы (3% суспензия микро- и наночастиц), 3 мкл раствора соединения и 50 мкл разбавленного лизата. Плашки запечатывались и проходили инкубацию в течение 3 ч в прохладном помещении на планшетном шейкере (Heidolph tiramax 1000) при скорости вращения 750 об./мин. После этого плашки промывали трижды 230 мкл промывочного буферного раствора (1×DP 0,4% NP40). Плашку с фильтром поместили сверху плашки для сбора (Greiner bio-one, PP-микроплашка на 96 лотков V-образная, 65120), затем микро- или наночастицы промывались в 20 мкл пробного буферного раствора (100 ммоль Трис, pH 7,4, 4% додецилсульфат натрия, 0,00025% индикатор бромфеноловый синий, 20% глицерина, 50 ммоль дитиотреитола). Элюат подвергался быстрому замораживанию при температуре -80°C и хранился при температуре -20°C.

Обнаружение и количественное определение элюированных киназ.

Наличие киназы в элюатах, а также ее количество, определялось с помощью "мечения" мембран нитроцеллюлозы, а также с использованием первичного антитела, направленного на интересующую киназу, и вторичного антитела, имеющего флуоресцентную маркировку (антитела anti-rabbit IRDye™ 800 (Licor, #926-32211). Эксплуатация системы Odyssey Infrared Imaging компании LI-COR Biosciences (г. Линкольн, штат Небраска, США) осуществлялась в соответствии с инструкциями производителя (Schutz-Geschwendener и др., 2004 г. Количественный двцветный вестерн-блоттинг с инфракрасной флуоресценцией. Опубликовано: май 2004 г., LI-COR Biosciences, www.licor.com).

После "мечения" элюатов мембрана нитроцеллюлозы (BioTrace NT; PALL, #BTNT30R) сперва блокируется инкубацией с помощью буфера блокировки системы Odyssey (LICOR, 927-40000) в течение 1 ч при комнатной температуре. Блокированные мембраны затем проходят инкубацию в течение 16 ч при температуре, указанной в табл. 4, причем первое антитело разводилось в буфере блокировки системы Odyssey (LICOR, #927-40000). После этого мембрана промывалась дважды при комнатной температуре в

течение 10 мин фосфатным буфером (PBS), содержащим 0,2% Tween 20. Мембрана затем проходила инкубацию в течение 60 мин при комнатной температуре, причем детекторное антитело (anti-rabbit IRDye™ 800, Licor, #926-32211) разводилось в буфере блокировки системы Odyssey (LICOR, #927-40000). После этого мембрана промывалась дважды при комнатной температуре в течение 10 мин 1×PBS буфером, содержащим 0,2% Tween 20. Затем мембрану один раз прополаскивали фосфатным буфером (PBS) для того, чтобы удалить остатки Tween 20. Затем мембрану оставляли в натрий-фосфатном буферном растворе (PBS) при температуре 4°C, а затем сканировали с помощью прибора системы Odyssey. Сигналы флуоресценции записывались и анализировались в соответствии с инструкциями производителя.

Таблица 4

Источники и разбавления антител

Целевая киназа	Первичное антитело (разбавление)	Температура первичной инкубации	Вторичное антитело (разбавление)
Jak2	Клеточная сигнализация #3230 (1:100).	Комнатная температура	Licor anti-rabbit 800 (1:15000)
Jak3	Клеточная сигнализация #3775 (1:100).	4°C	Licor anti-rabbit 800 (1:5000)

Результаты.

Таблица 5

Значения ингибирования (IC_{50} in μM), определенные в результате проведения испытаний по технологии Kinobeads™ (уровень активности:
 $A < 0,1$ μM ; $0,1 \mu M \leq B < 1 \mu M$; $1 \mu M \leq C < 10 \mu M$; $D \geq 10 \mu M$)

Пример	JAK2	JAK3
	IC_{50} (μM)	IC_{50} (μM)
1	C	A
2	C	A
3	D	B
4	B	A
8	D	C
9	D	B
10	B	A
11	C	A
12	C	A
13	B	A
14	B	A
15	C	A
16	C	A
17	B	B
18	B	A
19	D	C
20	C	A
21	D	B
22	D	A
23	D	B
24	D	A
25	C	A
26	D	B
27	C	A
28	C	A
29	C	A
30	A	A
31	C	A
32	A	A
33	B	A
34	B	A
35	C	A
36	D	B
37	D	B
38	D	B
39	C	A

40	C	B
41	C	B
42	C	A
43	C	B
44	C	A
45	C	A
46	C	B
47	C	B
48	C	B
49	C	A
50	C	A
51	C	A
52	A	A
53	A	A
54	C	B
55	C	B
56	C	B
57	D	B
58	D	B
59	D	A
60	C	B
61	C	B
62	A	A
63	B	A
64	B	A
65	C	A
66	D	B
67	B	A
68	C	A
69	C	A
70	B	A

71	D	B
72	C	A
73	B	A
74	C	B
75	B	A
76	C	A
77	D	B
78	C	B
79	B	A
80	C	A
81	C	B
82	C	B
83	C	A
84	C	A
85	C	A
86	D	B
87	C	A
88	C	A
89	B	A
90	B	A
91	B	A
92	C	A
93	D	B
94	C	A
95	C	A
96	D	B
97	D	B
98	B	A
99	D	B
100	D	B
101	C	B

102	C	B
103	C	B
104	B	A
105	D	A
106	C	A
107	C	A
108	C	B
109	D	B
110	D	B
111	C	A
112	C	A
113	C	A
114	D	B
115	C	A
116	B	A
117	C	A
118	C	A
119	D	B
120	D	B
121	B	A
122	C	B
123	B	A
124	B	A
125	B	A
126	C	A
127	C	B
128	C	A
129	B	A
130	B	A
131	B	A
132	D	A

133	C	A
134	C	A
135	C	B
136	C	B
137	B	A
138	C	B
139	C	B
140	C	A
141	D	B
142	B	A
143	C	A
144	B	A
145	B	A
146	C	B
147	D	B
148	C	B
149	C	B
150	C	A
151	B	A
152	C	A
153	B	A
154	C	B
155	C	A
156	C	B
157	B	A
158	A	A
159	C	A
160	C	A
161	C	B
162	D	A
163	B	A

164	C	A
165	C	A
166	C	A
167	D	A
168	C	A
169	D	B
170	C	A
171	D	A
172	D	B
173	C	B
174	D	A
175	D	B
176	D	B
177	B	A
178	C	A
179	C	A
180	B	B
181	D	A
182	B	A
183	D	B
184	C	A
185	D	A
186	C	A
187	D	A
188	D	B
189	D	B
190	D	A
191	D	A
192	B	A
193	D	A
194	D	B

195	D	A
196	B	A
197	D	B
198	D	A
199	D	A
200	D	A
201	D	A
202	D	A
203	D	B
204	D	A
205	D	B
206	D	B
207	C	A
208	D	A
209	C	A
210	C	A
211	D	A
212	D	B
213	D	A
214	C	A
215	C	A
216	D	A
217	D	A
218	D	A
219	B	A
220	C	B
221	C	B
222	D	B
223	D	A
224	D	B
225	D	A

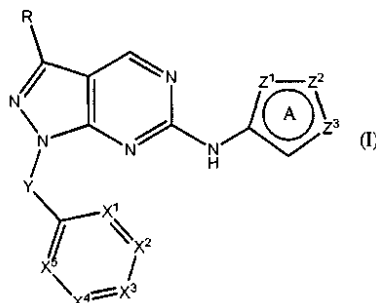
226	D	A
227	C	A
228	B	A
229	B	A
230	D	A
231	D	A
232	D	A
233	D	A
234	D	A
235	D	B
236	D	B
237	D	B
238	D	B
239	A	A
240	C	A
241	C	A
242	B	A
243	A	A
244	A	A
245	B	A
246	B	A
247	B	A
248	C	A
249	D	A
250	D	A
251	D	A
252	D	A
253	D	A
254	B	A
255	D	B
256	D	A

257	C	A
258	C	A
259	D	A
260	C	A
261	C	A
262	C	A
263	C	A
264	D	A
265	C	A
266	C	A
267	C	A
268	C	A
269	C	A
270	C	A
271	C	A
272	C	A
273	D	A
274	C	A
275	C	A
276	D	A
277	D	A
278	C	A
279	D	A
280	C	A
281	C	A
282	C	A
283	C	A
284	C	A
285	C	A
286	D	A
287	C	A

288	C	A
289	C	A
290	B	A
291	C	A
292	C	A
293	C	A
294	C	A
295	D	A
296	D	A
297	B	A
298	B	A
299	C	A
300	C	A
301	C	A
302	C	A
303	D	A
304	C	A
305	C	A
306	B	A
307	B	A
308	C	A
309	C	A
310	D	A
311	C	A
312	B	A
313	D	A
314	B	A
315	C	A
316	C	A

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, где

R означает H или F;

кольцо A представляет собой 5-членный ароматический гетероцикл, в котором Z^1 , Z^2 и Z^3 независимо выбраны из группы, включающей C(R^1), N, N(R^1), O и S, при условии, что по меньшей мере один из Z^1 , Z^2 , Z^3 является N;

каждый R^1 независимо представляет собой H, галоген; CN; C(O)OR²; OR²; C(O)R²; C(O)N(R^{2a}R^{2b}); S(O)₂N(R^{2a}R^{2b}); S(O)N(R^{2a}R^{2b}); S(O)₂R²; S(O)R²; N(R²)S(O)₂N(R^{2a}R^{2b}); N(R²)S(O)N(R^{2a}R^{2b}); SR²; N(R^{2a}R^{2b}); NO₂; OC(O)R²; N(R²)C(O)R^{2a}; N(R²)S(O)₂R^{2a}; N(R²)S(O)R^{2a}; N(R²)C(O)N(R^{2a}R^{2b}); N(R²)C(O)OR^{2a};

OC(O)N(R^{2a}R^{2a}); T¹; C₁-C₆-алкил; C₂-C₆-алкенил или C₂-C₆-алкинил, где C₁-C₆-алкил; C₂-C₆-алкенил и C₂-C₆-алкинил при необходимости замещены одним или более R³, которые являются одинаковыми или различными;

R², R^{2a}, R^{2b} независимо выбраны из группы, включающей H; T¹; C₁-C₆-алкил; C₂-C₆-алкенил и C₂-C₆-алкинил, где C₁-C₆-алкил; C₂-C₆-алкенил и C₂-C₆-алкинил при необходимости замещены одним или более R³, которые являются одинаковыми или различными;

R³ представляет собой галоген; CN; C(O)OR⁴; OR⁴; C(O)R⁴; C(O)N(R^{4a}R^{4a}); S(O)₂N(R^{4a}R^{4a}); S(O)N(R^{4a}R^{4a}); S(O)₂R⁴; S(O)R⁴; N(R⁴)S(O)₂N(R^{4a}R^{4b}); N(R⁴)S(O)N(R^{4a}R^{4b}); SR⁴; N(R^{4a}R^{4a}); NO₂; OC(O)R⁴; N(R⁴)C(O)R^{4a}; N(R⁴)S(O)₂R^{4a}; N(R⁴)S(O)R^{4a}; N(R⁴)C(O)N(R^{4a}R^{4b}); N(R⁴)C(O)OR^{4a}; OC(O)N(R^{4a}R^{4a}) или T¹;

R⁴, R^{4a}, R^{4b} независимо выбраны из группы, включающей H; T¹; C₁-C₆-алкил; C₂-C₆-алкенил и C₂-C₆-алкинил, где C₁-C₆-алкил; C₂-C₆-алкенил и C₂-C₆-алкинил при необходимости замещены одним или более галогенами, которые являются одинаковыми или различными;

T¹ представляет собой C₃-C₇циклоалкил или насыщенный 4-7-членный гетероцикл, где T¹ при необходимости замещен одним или более R¹⁰, которые являются одинаковыми или различными;

Y представляет собой (C(R^{5a}R^{5a}))_n;

n представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

R⁵, R^{5a} независимо выбраны из группы, включающей H и незамещенный C₁-C₆-алкил; или вместе образуют оксо(=O);

При необходимости R⁵, R^{5a} объединены для образования незамещенного C₃-C₇-циклоалкила;

X¹ представляет собой C(R⁶) или N;

X² представляет собой C(R^{6a}) или N;

X³ представляет собой C(R^{6b}) или N;

X⁴ представляет собой C(R^{6c}) или N;

X⁵ представляет собой C(R^{6d}) или N;

при условии, что не более чем два из X¹, X², X³, X⁴, X⁵ представляют собой N;

R⁶, R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}, R^{6d} независимо выбраны из группы, включающей H; галоген; CN; C(O)OR⁷; OR⁷; C(O)R⁷; C(O)N(R^{7a}R^{7a}); S(O)₂N(R^{7a}R^{7a}); S(O)N(R^{7a}R^{7a}); S(O)₂R⁷; S(O)R⁷; N(R⁷)S(O)₂N(R^{7a}R^{7b}); N(R⁷)S(O)N(R^{7a}R^{7b}); SR⁷; N(R^{7a}R^{7a}); NO₂; OC(O)R⁷; N(R⁷)C(O)R^{7a}; N(R⁷)S(O)₂R^{7a}; N(R⁷)S(O)R^{7a}; N(R⁷)C(O)N(R^{7a}R^{7b}); N(R⁷)C(O)OR^{7a}; OC(O)N(R^{7a}R^{7a}); T²; C₁-C₆-алкил; C₂-C₆-алкенил и C₂-C₆-алкинил, где C₁-C₆-алкил; C₂-C₆-алкенил и C₂-C₆-алкинил при необходимости замещены одним или более R¹¹, которые являются одинаковыми или различными;

при необходимости одна из пар R⁶, R^{6a}, R^{6b} объединена для образования кольца T³;

R⁷, R^{7a}, R^{7b} независимо выбраны из группы, включающей H; T²; C₁-C₆-алкил; C₂-C₆-алкенил и C₂-C₆-алкинил, где C₁-C₆-алкил; C₂-C₆-алкенил и C₂-C₆-алкинил при необходимости замещены одним или более R⁸, которые являются одинаковыми или различными;

R⁸ представляет собой галоген; CN; C(O)OR⁹; OR⁹; C(O)R⁹; C(O)N(R^{9a}R^{9a}); S(O)₂N(R^{9a}R^{9a}); S(O)N(R^{9a}R^{9a}); S(O)₂R⁹; S(O)R⁹; N(R⁹)S(O)₂N(R^{9a}R^{9b}); N(R⁹)S(O)N(R^{9a}R^{9b}); SR⁹; N(R^{9a}R^{9a}); NO₂; OC(O)R⁹; N(R⁹)C(O)R^{9a}; N(R⁹)S(O)₂R^{9a}; N(R⁹)S(O)R^{9a}; N(R⁹)C(O)N(R^{9a}R^{9b}); N(R⁹)C(O)OR^{9a}; OC(O)N(R^{9a}R^{9a}) или T²;

R⁹, R^{9a}, R^{9b} независимо выбраны из группы, включающей H; T²; C₁-C₆-алкил; C₂-C₆-алкенил и C₂-C₆-алкинил, где C₁-C₆-алкил; C₂-C₆-алкенил и C₂-C₆-алкинил при необходимости замещены одним или более R¹², которые являются одинаковыми или различными;

R¹⁰ представляет собой галоген; CN; C(O)OR¹³; OR¹³; оксо(=O), где кольцо является, по меньшей мере, частично насыщенным; C(O)R¹³; C(O)N(R^{13a}R^{13a}); S(O)₂N(R^{13a}R^{13a}); S(O)N(R^{13a}R^{13a}); S(O)₂R¹³; S(O)R¹³; N(R¹³)S(O)₂N(R^{13a}R^{13b}); N(R¹³)S(O)N(R^{13a}R^{13b}); SR¹³; N(R^{13a}R^{13a}); NO₂; OC(O)R¹³; N(R¹³)C(O)R^{13a}; N(R¹³)S(O)₂R^{13a}; N(R¹³)S(O)R^{13a}; N(R¹³)C(O)N(R^{13a}R^{13b}); N(R¹³)C(O)OR^{13a}; OC(O)N(R^{13a}R^{13a}); C₁-C₆-алкил; C₂-C₆-алкенил или C₂-C₆-алкинил, где C₁-C₆-алкил; C₂-C₆-алкенил и C₂-C₆-алкинил при необходимости замещены одним или более R¹⁴, которые являются одинаковыми или различными;

R¹³, R^{13a}, R^{13b} независимо выбраны из группы, включающей H; C₁-C₆-алкил; C₂-C₆-алкенил и C₂-C₆-алкинил, где C₁-C₆-алкил; C₂-C₆-алкенил и C₂-C₆-алкинил при необходимости замещены одним или более R¹⁴, которые являются одинаковыми или различными;

R¹¹, R¹² независимо выбраны из группы, включающей галоген; CN; C(O)OR¹⁵; OR¹⁵; C(O)R¹⁵; C(O)N(R^{15a}R^{15a}); S(O)₂N(R^{15a}R^{15a}); S(O)N(R^{15a}R^{15a}); S(O)₂R¹⁵; S(O)R¹⁵; N(R¹⁵)S(O)₂N(R^{15a}R^{15b}); N(R¹⁵)S(O)N(R^{15a}R^{15b}); SR¹⁵; N(R^{15a}R^{15a}); NO₂; OC(O)R¹⁵; N(R¹⁵)C(O)R^{15a}; N(R¹⁵)S(O)₂R^{15a}; N(R¹⁵)S(O)R^{15a}; N(R¹⁵)C(O)N(R^{15a}R^{15b}); N(R¹⁵)C(O)OR^{15a}; OC(O)N(R^{15a}R^{15a}) или T²;

R¹⁵, R^{15a}, R^{15b} независимо выбраны из группы, включающей H; T²; C₁-C₆-алкил; C₂-C₆-алкенил и C₂-C₆-алкинил, где C₁-C₆-алкил; C₂-C₆-алкенил и C₂-C₆-алкинил при необходимости замещены одним или более галогенами, которые являются одинаковыми или различными;

R¹⁴ представляет собой галоген; CN; C(O)OR¹⁶; OR¹⁶; C(O)R¹⁶; C(O)N(R^{16a}R^{16a}); S(O)₂N(R^{16a}R^{16a}); S(O)N(R^{16a}R^{16a}); S(O)₂R¹⁶; S(O)R¹⁶; N(R¹⁶)S(O)₂N(R^{16a}R^{16b}); N(R¹⁶)S(O)N(R^{16a}R^{16b}); SR¹⁶; N(R^{16a}R^{16a}); NO₂; OC(O)R¹⁶; N(R¹⁶)C(O)R^{16a}; N(R¹⁶)S(O)₂R^{16a}; N(R¹⁶)S(O)R^{16a}; N(R¹⁶)C(O)N(R^{16a}R^{16b}); N(R¹⁶)C(O)OR^{16a} или OC(O)N(R^{16a}R^{16a});

R¹⁶, R^{16a}, R^{16b} независимо выбраны из группы, включающей H; C₁-C₆-алкил; C₂-C₆-алкенил и C₂-C₆-

алкинил, где C_1 - C_6 -алкил; C_2 - C_6 -алкенил и C_2 - C_6 -алкинил при необходимости замещены одним или более галогенами, которые являются одинаковыми или различными;

T^2 представляет собой фенил; нафтил; инденил; инданил; C_3 - C_7 -циклоалкил; 4-7-членный гетероцикл или 7-11-членный гетеробидикл, где T^2 при необходимости замещен одним или более R^{17} , которые являются одинаковыми или различными;

T^3 представляет собой фенил; C_3 - C_7 -циклоалкил или 4-7-членный гетероцикл, где T^3 при необходимости замещен одним или более R^{18} , которые являются одинаковыми или различными;

R^{17} , R^{18} независимо выбраны из группы, включающей галоген; CN; $C(O)OR^{19}$; OR^{19} ; оксо(=O), где кольцо является, по меньшей мере, частично насыщенным; $C(O)R^{19}$; $C(O)N(R^{19}R^{19a})$; $S(O)_2N(R^{19}R^{19a})$; $S(O)N(R^{19}R^{19a})$; $S(O)_2R^{19}$; $S(O)R^{19}$; $N(R^{19})S(O)_2N(R^{19a}R^{19b})$; $N(R^{19})S(O)N(R^{19a}R^{19b})$; SR^{19} ; $N(R^{19}R^{19a})$; NO_2 ; $OC(O)R^{19}$; $N(R^{19})C(O)R^{19a}$; $N(R^{19})S(O)_2R^{19a}$; $N(R^{19})S(O)R^{19a}$; $N(R^{19})C(O)N(R^{19a}R^{19b})$; $N(R^{19})C(O)OR^{19a}$; $OC(O)N(R^{19}R^{19a})$; C_1 - C_6 -алкил; C_2 - C_6 -алкенил и C_2 - C_6 -алкинил, где C_2 - C_6 -алкил; C_2 - C_6 -алкенил и C_2 - C_6 -алкинил при необходимости замещены одним или более R^{20} , которые являются одинаковыми или различными;

R^{19} , R^{19a} , R^{19b} независимо выбраны из группы, включающей H; C_1 - C_6 -алкил; C_2 - C_6 -алкенил и C_2 - C_6 -алкинил, где C_1 - C_6 -алкил; C_2 - C_6 -алкенил и C_2 - C_6 -алкинил при необходимости замещены одним или более R^{20} , которые являются одинаковыми или различными;

R^{20} представляет собой галоген; CN; $C(O)OR^{21}$; OR^{21} ; $C(O)R^{21}$; $C(O)N(R^{21}R^{21a})$; $S(O)_2N(R^{21}R^{21a})$; $S(O)N(R^{21}R^{21a})$; $S(O)_2R^{21}$; $S(O)R^{21}$; $N(R^{21})S(O)_2N(R^{21a}R^{21b})$; $N(R^{21})S(O)N(R^{21a}R^{21b})$; SR^{21} ; $N(R^{21}R^{21a})$; NO_2 ; $OC(O)R^{21}$; $N(R^{21})C(O)R^{21a}$; $N(R^{21})S(O)_2R^{21a}$; $N(R^{21})S(O)R^{21a}$; $N(R^{21})C(O)N(R^{21a}R^{21b})$; $N(R^{21})C(O)OR^{21a}$ или $OC(O)N(R^{21}R^{21a})$;

R^{21} , R^{21a} , R^{21b} независимо выбраны из группы, включающей H; C_1 - C_6 -алкил; C_2 - C_6 -алкенил и C_2 - C_6 -алкинил, где C_1 - C_6 -алкил; C_2 - C_6 -алкенил и C_2 - C_6 -алкинил при необходимости замещены одним или более галогеном, которые являются одинаковыми или различными;

где, когда присутствует

" C_3 - C_7 -циклоалкил" означает циклическую цепь алкила, состоящую из 3-7 атомов углерода;

"4-7-членный гетероцикл" означает кольцо с 4, 5, 6 или 7 кольцевыми атомами, которое может содержать максимальное число двойных связей (ароматическое и неароматическое кольцо полностью, частично насыщенное либо ненасыщенное), где по меньшей мере от одного до четырех кольцевых атомов заменены на гетероатом, выбранный из группы, состоящей из серы (включая $-S(O)-$, $-S(O)_2-$), кислорода и азота (включая $=N(O)-$), где кольцо связано с остальной молекулой с помощью атома углерода или азота;

"насыщенный 4-7-членный гетероцикл" означает полностью насыщенный 4-7-членный гетероцикл;

"5-членный ароматический гетероцикл" означает гетероцикл, полученный из цикlopentadiенила, в котором как минимум один атом углерода заменен гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из серы (включая $-S(O)-$, $-S(O)_2-$), кислорода и азота (включая $=N(O)-$);

"7-11-членный гетеробидикл" означает гетероциклическую систему, состоящую из двух колец с 7-11 кольцевыми атомами, где по меньшей мере один кольцевой атом находится в обоих кольцах, и которая может содержать максимальное число двойных связей (ароматическое и неароматическое кольцо полностью, частично насыщенное либо ненасыщенное), где по меньшей мере 1-6 кольцевых атомов заменены гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из серы (включая $-S(O)-$, $-S(O)_2-$), кислорода и азота (включая $=N(O)-$); и где кольцо связано с остальной молекулой с помощью атома углерода или азота.

2. Соединение по п.1, где R представляет собой H.

3. Соединение по п.1 или 2, где кольцо A представляет собой пиразол, оксазол или изоксазол.

4. Соединение по п.1 или 2, где 1 или 2 R^1 , которые являются одинаковыми или различными, имеют значения, отличные от H.

5. Соединение по любому из пп.1-4, где R^1 представляет собой OR^2 или C_1 - C_4 -алкил, который при необходимости замещен 1 или 2 R^3 , которые являются одинаковыми или различными.

6. Соединение по любому из пп.1-5, где R^3 представляет собой галоген; CN; OR^4 ; $C(O)N(R^4R^{4a})$ или $C(O)T^1$, где T^1 представляет собой незамещенный 4-7-членный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом азота в гетероцикле, который присоединен к $C(O)$.

7. Соединение по любому из пп.1-6, где n представляет собой 0, 1 или 2.

8. Соединение по любому из пп.1-7, где R^5 , R^{5a} представляют собой H.

9. Соединение по любому из пп.1-8, где ни один или один из X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 представляет собой N.

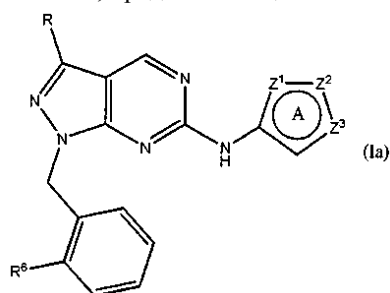
10. Соединение по любому из пп.1-9, где R^6 , R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} , R^{6d} представляют собой H.

11. Соединение по любому из пп.1-9, где по меньшей мере один из R^6 , R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} , R^{6d} имеет значение, отличное от H.

12. Соединение по п.11, где R^6 , R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} , R^{6d} независимо выбраны из группы, включающей H; галоген; CN; $C(O)OR^7$; $C(O)N(R^7R^{7a})$; $S(O)_2N(R^7R^{7a})$ и $N(R^7)S(O)_2R^{7a}$, при условии, что 1 или 2 из R^6 , R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} , R^{6d} имеют значения, отличные от H.

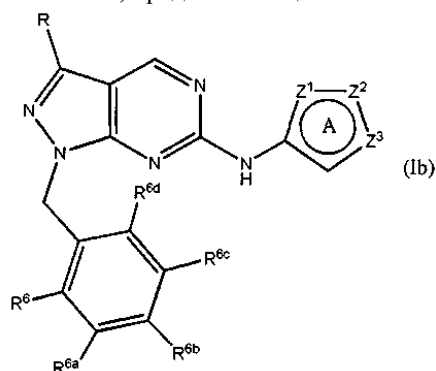
13. Соединение по п.11 или 12, где R^7 , R^{7a} , R^{7b} независимо выбраны из группы, включающей H и незамещенный C_1 - C_4 -алкил.

14. Соединение по любому из пп.11-13, представляющее собой соединение формулы (Ia)



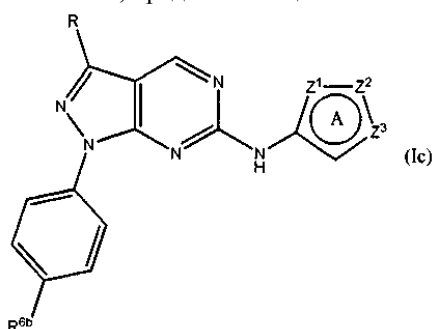
при условии, что R^6 имеет значение, отличное от H.

15. Соединение по любому из пп.11-13, представляющее собой соединение формулы (Ib)



при условии, что R^6 и один из R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} , R^{6d} имеют значения, отличные от H.

16. Соединение по любому из пп.11-13, представляющее собой соединение формулы (Ic)



при условии, что R^{6b} имеет значение, отличное от H.

17. Соединение по п.1, выбранное из группы, включающей
- 2-((6-(1-метил-1H-пиразол-4-иламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрил;
 - 1-(2-фторбензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 - 2-((6-(1-метил-1H-пиразол-3-иламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрил;
 - 2-((6-(1H-пиразол-4-иламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрил;
 - 2-((6-(изоксазол-4-иламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрил;
 - 2-((6-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-иламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрил;
 - 2-((6-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-4-иламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрил;
 - 2-((6-(изоксазол-3-иламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрил;
 - 2-((6-(1,5-диметил-1H-пиразол-3-иламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрил;
 - 2-((6-(1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-иламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрил;
 - 2-((6-(1-этил-1H-пиразол-4-иламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрил;
 - 2-((6-(1-изопропил-1H-пиразол-4-иламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрил;
 - 2-(4-(1-(2-цианобenzил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-иламино)-1H-пиразол-1-ил)-N-метил-ацетамид;
 - 2-((6-(1-(2-морфолино-2-оксоэтил)-1H-пиразол-4-иламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрил;
 - 2-((6-(1-(2-цианоэтил)-1H-пиразол-4-иламино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензонитрил;

[illegible]

[illegible]

1-(2-циклопропилбензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 1-(4-((1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол;
 2-(4-((1-бензил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)этанол;
 1-(2-(бензилокси)бензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 1-(3-фтор-2-метилбензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 1-(5-фтор-2-метилбензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 1-(2-фтор-6-метилбензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 1-бензил-N-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 1-бензил-N-(1-(2,2-дифторэтил)-3-метокси-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 1-бензил-N-(1-(2,2-дифторэтил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 4-(6-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)бензолсульфонамид;
 3-(6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)бензолсульфонамид;
 N-(1-(2-(диэтиламино)этил)-1H-пиразол-4-ил)-1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 1-(2-фторбензил)-N-(1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 N-(1-(3-(диметиламино)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 N-(2-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)пропан-2-сульфонамид;
 4-(6-((1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)бензолсульфонамид;
 N-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 1-(2,5-дифторбензил)-N-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 2-((6-((1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-4-фторбензонитрил;
 N-(2-((6-((1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)метансульфонамид гидрохлорид;
 1-(3-(2-метоксиэтокси)бензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 2-(4-((1-бензил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)-N-метилацетамид;
 2,2,2-трифтор-N-(2-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)этансульфонамид;
 4-(6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)бензамид;
 N-метил-4-(6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)бензамид;
 (4-(6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)фенил)(морфолино)метанон;
 2-фтор-4-(6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)бензолсульфонамид;
 N-(2-гидроксиэтил)-4-(6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)бензолсульфонамид;
 N-(3-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)метансульфонамид;
 N-(3-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)пропан-2-сульфонамид;
 N-(3-фтор-2-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)метансульфонамид;
 1-(2-фторбензил)-N-(1-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 1-(2-фторбензил)-N-(1-(3-(пиперидин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 1-(2-фторбензил)-N-(1-(3-морфолинопропил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 (3-(6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)фенил)(морфолино)метанон;
 N-(2-гидроксиэтил)-3-(6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)бензамид;
 N-(2-гидроксиэтил)-4-(6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)бензамид;
 (4-(6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)фенил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанон;

1-(2,5-дифторбензил)-N-(1-(2,2-дифторэтил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 2-((6-((1-(2,2-дифторэтил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-4-фторбензонитрил;
 1-(2,5-дифторбензил)-N-(1-(2,2-дифторэтил)-3-метокси-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 2-((6-((1-(2,2-дифторэтил)-3-метокси-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-4-фторбензонитрил;
 N-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1-(3-фтор-2-метилбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 1-(2,3-дифторбензил)-N-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 1-(3-хлор-2-фторбензил)-N-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 N-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1-(2,3,6-трифторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(2,3,5-трифторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 1-(2,6-дифтор-3-метоксибензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 1-(2,6-дифторбензил)-N-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 1-(2-циклопропилбензил)-N-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(3-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(2,3,5,6-тетрафторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 1-(2-фтор-6-(трифторметил)бензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 1-(2-фторбензил)-N-(1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 2-(3-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)феноксид)этанол;
 N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(3-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 2-(2-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)феноксид)этанол;
 1-(3-(3-метоксипропокси)бензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 1-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 (S)-1-(3-(2-метоксипропокси)бензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 1-(3-(циклопропилметокси)бензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 1-(2-(циклопропилметокси)бензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-((6-морфолинопиридин-2-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 1-(3-((2S,6R)-2,6-диметилморфолино)бензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 N-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1-(3-(2-метоксиэтокси)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 N-(1-(3-(азетидин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 1-(2,3-дихлорбензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 2-метил-3-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенол;
 N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(2-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(3-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 1-(2-фторбензил)-N-(1-(2-(пиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 1-((6-(диметиламино)пиридин-2-ил)метил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

N-(1-(3-(диметиламино)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1-(3-(2-метоксиэтокси)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 1-(3-(2-метоксиэтокси)-2-метилбензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 N-(1-(3-(диметиламино)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1-(3-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 (R)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-((6-((тетрагидрофуран-3-ил)амино)пиридин-2-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-((6-(пирролидин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 4-метил-3-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенол;
 2-(4-((1-(3-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)этанол;
 (3-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)(морфолино)метанол;
 1-(2-фторбензил)-N-(1-((1-метилпиперидин-3-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 (R)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-((6-((тетрагидрофуран-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 1-(2-фторбензил)-N-(1-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(3-(морфолинометил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 2-(4-((1-(2,3,5,6-тетрафторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)этанол;
 N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(3-(пиперидин-1-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 N-(2-метоксиэтил)-3-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)бензамид;
 N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(2-метил-3-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 N-метил-2-(4-((1-(3-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)ацетамид;
 этил 1-(3-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)пиперидин-3-карбоксилат;
 3-(4-((1-(3-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пропанамид;
 1-(2-фтор-5-морфолинобензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 1-(3-(2-аминопиридин-4-ил)бензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 N,N-диметил-3-(4-((1-(3-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пропанамид;
 (R)-1-(6-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-ол;
 2-(3-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенокси)ацетамид;
 N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(2,3,6-трифтор-5-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 3-(4-((1-(3-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ол;
 1-(3-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)бензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 3-(4-((1-(3-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)-1-(пиперидин-1-ил)пропан-1-он;
 1-(2-фтор-3-морфолинобензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(3-(пиперазин-1-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 N-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1-(3-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

N-метил-3-(4-((1-(3-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пропанамид;
 1-(3-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)бензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 6-(6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-он;
 N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(нафтален-1-илметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 1-(2-(2-(бензилокси)этокси)бензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 1-(3-(2-(бензилокси)этокси)бензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 4-(3-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)тиоморфолин-1,1-диоксид;
 N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(2-феноксибензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 1-(2-(3-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенокси)этил)пирролидин-2-он;
 1-(3-(2-окса-5-азабицикло[2.2.2]октан-5-ил)бензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 4-(3-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)морфолин-3-он;
 1-(бензо[d][1,3]диоксол-4-илметил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 1-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)метил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(3-(пиридин-4-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 4-(3-((6-((1-(3-(диметиламино)пропил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)морфолин-3-он;
 4-(3-((6-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)морфолин-3-он;
 1-(3-(4-((1-(3-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пропил)пирролидин-2-он;
 N-(1-(3-((диметиламино)метил)оксетан-3-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1-(3-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 4-(3-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)морфолин-3-ол;
 3-((1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоновая кислота;
 1-(2-фторбензил)-N-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 2-(3-((1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)этанол;
 4-((1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-N-метил-1H-пиррол-2-карбокса-амид;
 2-(4-((1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-имидазол-1-ил)этанол;
 1-(2-фторбензил)-N-(1-метил-1H-пиррол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 4-((1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-N,1-диметил-1H-пиррол-2-карбокса-амид;
 4-((1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1-метил-N-(2-морфолиноэтил)-1H-пиррол-2-карбокса-амид;
 (4-((1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1-метил-1H-пиррол-2-ил)(морфолино)метанон;
 N-(цианометил)-4-((1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1-метил-1H-пиррол-2-карбокса-амид;
 4-((1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-N,N,1-триметил-1H-пиррол-2-карбокса-амид;
 2-(3-((1-(2-фторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиррол-1-ил)этанол;
 (1-метил-4-((1-(3-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиррол-2-ил)(морфолино)метанон;
 N-(1-(3-(диметиламино)-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-1-(3-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 1-(диметиламино)-3-(4-((1-(3-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ол;
 N-(1-(3-аминопропил)-1H-пиразол-4-ил)-1-(3-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

N-циклопропил-3-(4-((1-(3-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пропанамид;
 1-(3-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)пиперазин-2-он;
 2-(4-((1-(2,3,6-трифторбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)этанол;
 1-(2,3-дифтор-5-морфолинобензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 1-(2,6-дифтор-3-морфолинобензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 2-(4-((1-(2-фтор-3-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)этанол;
 4-(2-фтор-3-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)морфолин-3-он;
 N-(1-(3-((метиламино)метил)оксетан-3-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1-(3-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 2-(4-((1-(2-циклопропилбензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)этанол;
 2-(4-((1-(2-фтор-6-(трифторметил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)этанол;
 N-(1-(3-(диметиламино)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1-(2,3,6-трифтор-5-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 N-(1-(3-(диметиламино)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1-(2-фтор-3-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 2-(4-((1-(2-фтор-5-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)этанол;
 2-(4-((1-(2,3,6-трифтор-5-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)этанол;
 4-(2-фтор-3-((6-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)морфолин-3-он;
 2-(4-((1-(3-(пиперазин-1-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)этанол;
 1-(3-морфолинобензил)-N-(1-(пиперидин-3-илметил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 1-(3-фтор-5-морфолинобензил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 4-(3-((6-((1-(3-(диметиламино)пропил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-2-фторфенил)морфолин-3-он;
 2-(4-((1-(3-фтор-5-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)этанол;
 4-(3-фтор-5-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)морфолин-3-он;
 4-(3,4-дифтор-5-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)морфолин-3-он;
 1-(2-фтор-3-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)пиперазин-2-он;
 1-(2-фтор-3-((6-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)пиперазин-2-он;
 2-(4-((1-(2,3-дифтор-5-морфолинобензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)этанол;
 1-(3-((6-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)пиперазин-2-он;
 4-(3-фтор-5-((6-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)морфолин-3-он;
 4-(3,4-дифтор-5-((6-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)морфолин-3-он;
 1-(3-морфолинобензил)-N-(1-(пирролидин-3-илметил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;
 4-(2,4,5-трифтор-3-((6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)морфолин-3-он;
 4-(2,4,5-трифтор-3-((6-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)морфолин-3-он;
 2-(4-((1-(2,3,6-трифтор-5-(пиперазин-1-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1H-

пиразол-1-ил)этанол;

1-(3-фтор-5-((6-((1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)пиперазин-2-он;

1-(3-фтор-5-((6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)пиперазин-2-он;

1-(3-(3-метоксиазетидин-1-ил)бензил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(2,3,6-трифтор-5-(пиперазин-1-ил)бензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

1-(2-фтор-3-(пиперазин-1-ил)бензил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

2-(4-((1-(3-фтор-5-(3-оксоморфолино)бензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)-N-метилацетамид;

2-(4-((1-(2-фторбензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)-N-метилацетамид;

2-(4-((1-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)-N-метилацетамид;

4-(2,4-дифтор-3-((6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)морфолин-3-он;

4-(2,4-дифтор-3-((6-((1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)морфолин-3-он;

4-(3-((6-((1-(3-(диметиламино)пропил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-2,4,5-трифторфенил)морфолин-3-он;

1-(3,4-дифтор-5-((6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)пиперазин-2-он;

1-(3,4-дифтор-5-((6-((1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)пиперазин-2-он;

4-(2,5-дифтор-3-((6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)морфолин-3-он;

4-(2,5-дифтор-3-((6-((1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)морфолин-3-он;

4-(3-((6-((1-(3-(диметиламино)пропил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-2,4-дифторфенил)морфолин-3-он;

1-(2,4-дифтор-3-((6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)пиперазин-2-он;

1-(2,6-дифтор-3-(пиперазин-1-ил)бензил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

1-(2,4-дифтор-3-((6-((1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)пиперазин-2-он;

1-(3-(4-метоксипиперидин-1-ил)бензил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

2-(4-((1-(2,6-дифтор-3-(пиперазин-1-ил)бензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)этанол;

2-(4-((1-(2,3-дифтор-5-(пиперазин-1-ил)бензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)этанол;

1-(2-фторбензил)-N-(1-(пирролидин-3-илметил)-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

(3-фтор-5-((6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)морфолино)метанон;

(3-фтор-5-((6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)пиперазин-1-ил)метанон;

N-(1Н-пиразол-4-ил)-1-(2,3,6-трифтор-5-морфолинобензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин;

2-(4-((1-(2,6-дифтор-3-морфолинобензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)этанол;

2-(4-((1-(2-фтор-3-(пиперазин-1-ил)бензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)этанол;

4-(3-((6-((1Н-пиразол-4-ил)амино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-5-фторфенил)морфолин-3-он;

(2-фтор-3-((6-((1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил)морфолино)метанон;

2-(4-((1-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)этанол;

1-(2,3-дифтор-5-(пиперазин-1-ил)бензил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин и

(2-фтор-3-((6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)фенил) (морфолино)метанол.

18. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп.1-17 вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

19. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-17 в качестве лекарственного средства.

20. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-17 в способе лечения или предотвращения заболеваний или расстройств, связанных с JAK.

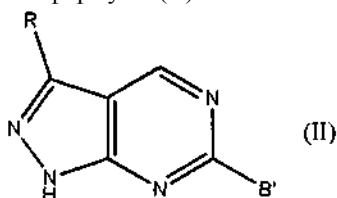
21. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-17 в способе лечения или предотвращения иммунологических, воспалительных, аутоиммунных или аллергических расстройств или болезни отторжения трансплантата или реакция "трансплантат против хозяина".

22. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-17 в способе лечения или предотвращения пролиферативного заболевания.

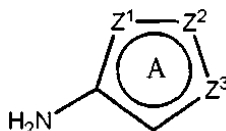
23. Способ лечения, контроля, замедления или предотвращения у млекопитающего пациента, который в этом нуждается, одного или более состояний, выбранных из группы, включающей болезни и расстройства, связанные с JAK, где способ включает введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-17 или его фармацевтически приемлемой соли.

24. Способ получения соединения по любому из пп.1-17, включающий следующие стадии:

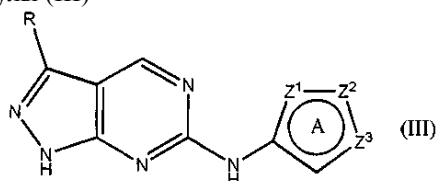
(a) проведение реакции соединения формулы (II)



где B' представляет собой подходящую уходящую группу и R имеет значение, как указано в любом из пп.1-17, с соединением формулы

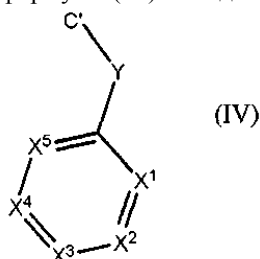


для получения соединения формулы (III)



и

(b) проведение реакции соединения формулы (III) с соединением формулы (IV)



где X¹-X⁵ и Y имеют значения, как указано в любом из пп.1-17, и C' представляет собой подходящую реактивную группу, для получения соединения формулы (I).



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2