РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(19) BG

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ
ЗА
ИЗОБРЕТЕНИЕ

(11) 108268A

(51) Int.Cl.
C07D 487/04 A61K 31/519

(21) Заявителски № 108268
(22) Заявено на 14.10.2003
(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 278047 (32) 22.03.2001 (33) US

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 4 | 30.04.2005
(45) Отпечатано на
(46) Публикувано в бюлетин №
на
(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):
ABBOTT GMBH & CO. KG , . , D-65205 WIESBADEN , MAX-PLANCK-RING 2 (DE) ;
(72) Изобретател(и):
HIRST , Gavin C . , 01752 Marlborough MASSACHUSETTS (US) ; RAFFERTY , Paul . , 01581 Westborough MASSACHUSETTS (US) ; RITTER , Kurt . , 60486 Frankfurt (DE) ; CALDERWOOD , David . , 01702 Framingham MASSACHUSETTS (US) ; WISHART , Neil . , 01520 Holden MASSACHUSETTS (US) ; ARNOLD , Lee D . , 01581 Westborough MASSACHUSETTS (US) ; FRIEDMAN , Michael M . , 02464 Newton MASSACHUSETTS (US) ;
(74) Представител по индустриална собственост:
Георги Цветанов Перев , 1124 София , ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № на PCT заявка:
PCT/ US2002 / 008996 , 22.03.2002
(87) № и дата на PCT публикация:
WO2002 / 076986 , 03.10.2002

(54) ПИРАЗОЛОПИРИМИДИНИ КАТО ТЕРАПЕВТИЧНИ СРЕДСТВА

(57) Изобретението се отнася до съединения с формула в която значенията на G, Ra, R2 и R3 са посочени в описанието, и до техни фармацевтично приемливи соли. The present invention provides compounds of formula including pharmaceutically acceptable salts and/or prodrugs thereof, where G, Ra, R2 and R3 are as defined in the description. 50 претенции

BG 108268A

2631/03 – ГП

ПИРАЗОЛОПИРИМИДИНИ КАТО ТЕРАПЕВТИЧНИ СРЕДСТВА

ПРЕДШЕСТВАЩО СЪСТОЯНИЕ НА ТЕХНИКАТА

Съществуват най-малко 400 ензими, идентифицирани като протеин кинази. Тези ензими катализират фосфорилирането на прицелни протеинни субстрати. Фосфорилирането обикновенно е радикална реакция с пренос на веригата на фосфатна група от ATP в протеиновия субстрат. Специфичната структура в прицелния субстрат, към който се пренася фосфата е тирозинов, серинов, или треонинов остатък. Тъй като тези аминокиселинни остатъци са прицелни структури за пренос на фосфорил, тези протеин киназни ензими обикновенно се разглеждат като тирозин кинази, или серин/треонин кинази.

Реакциите на фосфорилиране, и противодействащи фосфатазни реакции, при тирозиновите, сериновите и треониновите остатъци се включват в безброй клетъчни процеси, които лежат в основата на отговори към различни вътреклетъчни сигнали (характерно медиирани посредством клетъчни рецептори), регулиране на клетъчни функции, и активиране, или деактивиране на клетъчни процеси. Каскада на протеин кинази

често участва във вътреклетъчна сигнална трансдукция и са необходими за реализирането на тези клетъчни процеси. Поради тяхната вездесъщност в тези процеси, протеин киназите могат да се открият като интегрална част на плазмената мембрана, или като цитоплазмени ензими, или локализирани в ядрата, често като съставни части на ензимни комплекси. В много примери тези протеин кинази са основен елемент на ензим и на структурен протеинов комплекс, което определя къде и кога протича клетъчен процес в клетката.

Протеин тирозин кинази. Протеин тирозин киназите (PTKs) са ензими, които катализират фосфорилирането на специфични тирозинови остатъци в клетъчни протеини. Това следтранслационно модифициране на тези субстратни протеини, често самите те ензими, действа като молекулен превключвател регулиращ клетъчното пролифериране, активиране, или диференциране (за справка, виж Schlessinger und Urlich, 1992, Neuron 9:383-391). Грешна, или излишна PTK активност може да се наблюдава при много болестни състояния, включително доброкачествени и злокачествени пролиферативни смущения, така както и заболявания в резултат на неподходящо активиране на имунната система (например, автоимунни заболявания), отхвърляне на алографт и на graft vs. host. Освен това, специфичен рецепторни PTKs на ендотелни-клетки, такива като KDR и Tie-2 медиират ангиогенни процеси, и по този начин се включват в поддържането на прогресирането на ракови и други заболявания, включващи неподходяща васкуларизация (например, диабетна ретинопатия, хлороидална неоваскуларизация, дължащи се на възрастово дегенерира-не на жълтото петно на ретината, псориазис, артрит, ретинопатия на преждевременно раждане, инфантилни хемангиоми).

Тирозин киназите могат да бъдат от рецепторен-вид (имащ екстрацелуларни, трансмембранни и вътреклетъчни домени), или от не-рецепторен вид (като са изцяло вътреклетъчни).

Рецепторни тирозин кинази (RTKs). RTKs обхващат голямо семейство трансмембранни рецептори с различни биологични активности. Понастоящем са идентифицирани най-малко деветнайсет (19) различни RTK подфамилии. Фамилията на рецептора тирозин киназа (RTK) включва рецептори, които са критични за растежа и диференцирането на голямо разнообразие от клетъчни видове (Yarden and Ullrich, Ann. Rev. Biochem. 57:433-478, 1988; Ullrich and Schlessinger, Cell 61:243-254, 1990). Съществената функция на RTKs се активира при свързване на лиганда, което води до фосфорилиране на рецептора и на многобройни клетъчни субстрати, и след това до различни клетъчни отговори (Ullrich & Schlessinger, 1990, Cell 61:203-212). Така че, медиирана от рецепторна тирозин киназа сигнална трансдукция се инициира посредством екстрацелуларно взаимодействие със специфичен растежен фактор (лиганда), характерно последвано от димеризиране на рецептора, стимулиране на съществена протеин киназна активност и рецепторно транс-фосфорилиране. Поради това се създават свързващи сайтове за молекули на вътреклетъчна сигнална трансдукция и водят до образуването на комплекси със спектър на цитоплазмени сигнални молекули, улесняват подходящия клетъчен отговор. (например, делене на клетка, диференциране, метаболитни ефекти, промени в екстра-целуларните микросреди) виж Schlessinger and Ullrich, 1992, Neuron 9:1-20.

Протеини с SH2 (src хомоложност –2), или фосфотирозин свързващи (PTB) домени свързват рецептори на активирана

тирозин киназа и техните субстрати с голям афинитет за разпространяване на сигнали в клетката. Два от домените разпознават фосфотирозин. (Fantl et al., 1992, Cell 69:413-423; Songyang et al., 1994, Mol. Cell. Biol. 14:2777-2785; Songyang et al., 1993, Cell. 72:767-778; and Koch et al., 1991, Science 252:668-678; Shoelson, Curr. Opin. Chem. Biol. (1997), 1(2), 227-234; Cowburn, Curr. Opin. Struct. Biol. (1997), 7(6), 835-838). Няколко вътреклетъчни субстратни протеини, които се асоциират с рецептор на тирозин кинази (RTKs) са идентифицирани. Те могат да се подразделят на две главни групи: (1) субстрати, които имат каталитичен домен; и (2) субстрати, на които липсва такъв домен, но служат като адаптори и се асоциират с каталитично активни молекули (Songyang et al., 1993, Cell. 72:767-778). Специфичността на взаимодействието между рецептори, или протеини и SH2, или PTB домени на техни субстрати, се определя чрез аминокиселинните остатъци, които веднага обграждат фосфорилирания тирозинен остатък. Например, различия в свързващите афинитети между SH2 домени и аминокиселинни последователности обграждащи фосфорилираните остатъци върху специални рецептори корелират с наблюдаваните разлики в техните профили на субстратно фосфорилиране (Songyang et al., 1993, Cell. 72:767-778). Наблюденията водят до заключението, че функцията на всяка рецепторна тирозин киназа се определя не само посредством нейния модел на експресиране и наличие на лиганда, но също така и посредством подреждането по посока на биосинтетичните пътища на сигнална трансдукция, които се активират посредством специален рецептор, така както и времето и продължителността на такъв стимул. И така, фосфорилирането предоставя важен регулаторен етап, който

определя селективността на сигналните биосинтетични пътища подкрепяни посредством специфични рецептори на растежен фактор, така както и рецептори на диференциращ фактор.

За няколко рецептори на тирозин кинази, такива като FGFR-1, PDGFR, TIE-2 и c-Met, и растежни фактори, които се свързват с тях, се предполага, че играят роля в ангиогенезиса, въпреки че някои могат да спомагат ангиогенезиса индиректно (Mustonen and Alitalo, J. Cell Biol. 129:895-898). Един такъв рецептор на тирозин киназа, известен като □киназа от черен дроб на зародиш 1□ (FLK-1), е член на вида III подклас на RTKs. Едно алтернативно означение за човешка FLK-1 е "киназен инсърт домен-съдържащ рецептор" (KDR) (Terman et al., Oncogene 6:1677-83, 1991). Друго алтернативно означение за FLK-1/ KDR е "рецептор2 на растежен фактор на васкуларна ендотелна клетка" (VEGFR-2), тъй като тя се свързва с VEGF с голям афинитет. Мишата версия на FLK-1/ VEGFR-2 също така е наречена NYK (Oerlichs et al, Oncogene 8(1):11-15, 1993). ДНК кодираща миша, от плъх и човешка FLK-1 е изолирана, а за нуклеотида и кодирани аминокиселинни последователности е докладвано (Matthews et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88&9026-30, 1991; Terman et al., 1991, по-горе; Terman et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. 187:1579-86, 1992; Sarzani et al., по-горе; и Millauer et al., Cell 72:835-846, 1993). Многобройни студии, такива като тези, докладвани в Millduer et al., по-горе, водят до предположението, че VEGF и FLK-1/ KDR/VEGFR-2 са лиганд-рецепторна двойка, която играе важна роля за пролиферирането на васкуларни(съдови) ендотелни клетки и формации, и изникват кръвоносни съдове, наречено васкулогенезис и ангиогенезис, съответно.

Друг вид III подклас RTK означен "fms-подобна тирозин киназа –1" (Flt-1) се отнася до FLK-1/KDR (De Vries et al. Science 255;989-991, 1992; Shibuya et al., Oncogene 5:519-524, 1990). Едно алтернативно означение за Flt-1 е "рецептор2 на растежен фактор на васкуларна ендотелна клетка" (VEGFR-1). Понастоящем, членове на FLK-1/ KDR/ VEGFR-2 и Flt-1/VEGFR-1 подсемей-ства са намерени експресирани първоначално върху ендотелни клетки. Тези членове на подкласа са специфично стимулирани посредством растежен фактор на семейство васкуларна ендо-телна клетка (VEGF) на лиганди (Klagsburn and D'Amore, Cytokine & Growth Factor Reviews 7:259-270, 1996). Растежният фактор на васкуларна ендотелна клетка (VEGF) се свързва към Flt-1 с висок афинитет, отколкото към FLK-1/ KDR и е митогенен спрямо васкуларни ендотелни клетки (Terman et al., 1992, по-горе; Mustonen et al., по-горе; De Vrias et al., по-горе). Flt-1 се смята за основен за ендотелно организи-ране по време на васкуларно развитие. Flt-1 експресиране се асоциира с ранно васкуларно развитие у миши ембриони, и с неоваскуларизи-ране по време на заздравяване на рани (Mustonen et Alitalf, по-горе). Експресиране на Flt-1 в моноцити, остеокласти и остеобласти, така както и в тъкани на възрастни, такива като гломерули на бъбреците, водят до предположението за допълнителна функция за този рецептор, който не се отнася към клетъчния растеж (Mustonen et Alitalo, по-горе).

Съгласно предшестващото състояние, последни доказателства водят до заключението, че VEGF играе роля при стимулиране и на нормален, и на патологичен ангиогенезис (Jakeman et al., Endokrinflogy 133:848-859, 1993; Kolch et al., Breast Cancer Research and Treatment 36:139-155, 1995; Ferrara et al., Endocrine Reviews 18(1); 4-25, 1997; Ferrara et al., Regulation of

Angiogenesis (ed. L. Goldberg and E. M. Rosen), 209-232, 1997). Също така, VEGF се замесва в контрола и улесняването на пропускливостта на съдовете (Connolyq et al., J. Biol. Chem. 264:20017-20024, 1989; Brown et., Regulation of Angiogenesis (ed. L. Goldberg and E. M. Rosen), 233-269, 1997). Докладвано е за различни форми на VEGF произтичащи от алтернативно снаждане на mPHK, включително четирите вида, описани от Ferrara et al. (J. Cell. Biochem. 47:211-218, 1991). И секретирани и предоминантни асоциирани с клетки видове на VEGF са идентифицирани от Ferrara et al. по-горе, и за протеина е известно, че съществува под формата на свързани димери дисулфид.

Няколко свързани с него хомолози на VEGF са идентифицирани в последно време. Обаче, техните роли при нормални физиологични и при болестни процеси все още не е изяснена. Освен това, членовете на семейството на VEGF често са съекспресирани с VEGF в множество тъкани и са, обиновенно способни да образуват хетеродимери с VEGF. Това свойство като че ли променя рецепторната специфичност и биологичните ефекти на хетеродимерите и допълнително усложнява изясняването на техните специфични функции, както се илюстрира по-долу (Korpelainen and Alitalo, Curr. Opin. Cell Biol., 159-164, 1998 и цитираните там литературни справки).

Плацентен растежен фактор (PlGF) има аминокиселинна последователност, която показва значителна хомоложност към VEGF последователността (Park et al., J. Biol. Chem. 269:25646-54, 1994; Maglione et al. Oncogene 8:925-31, 1993). Както с VEGF, различни видове PlGF произлизащи от алтернативно снаждане на mPHK, и протеина, съществуват в димерна форма (Park et al., по-горе). PlGF-1 и PlGF-2 се свързват с Flt-1 с голям

афинитет, и PIGF-2 също така жадно се свързва към невропилин-2 (Migdal et al., J. Biol. Chem. 273 \35|:22272-22278), но нито се свързва към FLK-1/ KDR Park et al., по-горе). За PIGF е докладвано, че потенциира и пропускливостта на съдовете, и митогенния ефект на VEGF върху ендотелни клетки, когато VEGF присъства в ниски концентрации. (вероятно дължащо се на хетеродимерна формация) Park et al., по-горе).

VEGFR-B се получава като две изоформи (остатъци 167 и 185), които също така изглежда че се свързват с Flt-1/ VEGFR-1. Той може да играе роля в регулирането на разграждането на екстрацелуларния матрикс, на адхезията на клетките, и на миграцията посредством модулиране на експресията и активността на урокиназен тип плазминоген активатор и инхибитор на плазминоген активатор 1 (Pepper et al, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. (1998Ч, 95(20): 11709-11714).

VEGFC оригинално е клониран като лиганд за VEGFR-3/ Flt-4, който първоначално се експресира чрез лимфатични ендотелни клетки. В неговата напълно преработена форма, VEGF-C може също да свързва KDR/VEGFR-2 и да стимулира пролиферирането и мигрирането на ендотелни клетки in vitro, и ангиогенезис in vivo модели (Lymboussaki et al., Am. J. Pathol. (1998), 153(2): 395-403; Witzenbichler et al., Am. J. Pathol. (1998), 153(2), 381-394). Трансгенното свръхекспресиране на VEGF-C предизвиква пролифериране и уголемяване само на лимфатични съдове, докато кръвоносните съдове са незасегнати. За разлика от VEGF, експресирането на VEGF-C не се индуцира от хипоксия (Ristimaki et al., J. Biol. Chem. (1998), 273(14),8413-8418).

Откритият в последно време VEGF-D е структурно много подобен на VEGF-C. За VEGF-D е докладвано, че свързва и

активира най-малко два VEGFRs, VEGFR-3/Flt-4 и KDR/ VEGFR-2. Той е клониран оригинално като c-fos индуцируем митоген за фибробласти, и най-забележително се експресира в мезенхимните клетки на белите дробове и на кожата (Achen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. (1998), 95(2), 548-553 и литературната справка в него).

Както за VEGF, VEGF-C, и VEGF-D е защитен с патент, че индуцира повишаване на пропускливостта на съдовете in vivo в изследване на Milse, когато се инжектира в кожна тъкан (PCT/US97?1496; WO98/07832, Witzenbichler et al., по-горе. Физиологичната роля и значение на тези лиганди в модулирането на васкуларна свръхпропускливост и ендотелни отговори в тъкани, където те са експресирани остават несигурни.

В последно време беше докладвано за вирусно кодиран, нов вид васкуларен ендотелен растежен фактор, VEGF-E (NZ-7 VEGF), който предимно използва KDR/Flк-1 рецептор и носи протеин митотична активност без хепарин-свързващ домен (Meyer et al., EMBO J. (1999), 18(2), 363-374; Ogawa et al., J. Biol. Chem. (1998), 273(47), 31273-31282). VEGF-E последователностите притежават 25 % хомоложност с VEGF от бозайници, и се кодира чрез парапоксвирус Orf virus (OV). Този парапоксвирус, който засяга овце и кози, и понякога хора, като генерира лезии с ангиогенезис. VEGF-E е димер на приблизително 20 kDa с не базичен домен нито афинитет към хепарин, но има характерен цистеинов възлов мотив, присъстващ във всички VEGFs от бозайници, и изненадващо се установи, че притежава сила и биоактивност, подобна на хепарин-свързващата VEGF165 изоформа на VEGF-A, тоест, два фактора стимулират отделянето на тъканен фактор (TF), пролиферирането, хемотаксиса и поникването на културирани васкуларни ендотелни

клетки in vitro и ангиогенезиса in vivo. Подобно на VEGF165, за VEGF-E се установи, че се свързва с голям афинитет към VEGF рецептор-2 (KDR), водещо до рецептор автофосфорилиране и двуфазно повишаване на свободни вътреклетъчни концентрации на Ca2+, докато за разлика от VEGF165, VEGF-E не се свързва към VEGF рецептор-1 (Flt-1).

На базата на възникналите открития за други хомолози на VEGF и VEGFRs и на предшестващите за хетеродимеризиране на лиганда и рецептор, действията на такива VEGF хомолози може да включват формирането на VEGF лиганда хетеродимери, и/или хетеродимеризиране на рецептори, или свързване към все още неоткрит VEGFR (Witzenbichler et al., по-горе). Също така, последните доклади водят до заключението, че невропилин-1 (migdal et al., по-горе), или VEGFR-3/ Flt-4 (Witzenbichler et al., по-горе), или рецептори, различни от KDR/VEGFR-2 могат да са въвлечени в индукцията на васкуларна пропускливост (Stacker, S. A., Vitali, A., Domagala, T., Nice, E., и Wilks, A. F., "Angiogenesis and Cancer" Conference, Amer. Assoc. Cancer Res., Jan. 1998, Orlando, FL; Williams, Diabetelogia 40: S118-120 (1997)).

Tie-2 (TEK) е член на откритото в последно време семейство на специфични рецептори тирозин кинази на ендотелни клетки, който се въвлича в критични ангиогенни процеси, такива като разклоняване на съдове, никнене, повторно моделиране, зреене и стабилност. Tie-2 е първият рецептор на тирозин киназа у бозайник, за който както агонист лиганда(и) (например, ангио-поетин1 ("Ang1"), който стимулира рецептор за автофосфорилиране и сигнална трансдукция), така и антагонист лиганда(и) (например, ангиопоетин2 ("Ang2")), е идентифициран. Изваждане от строя и трансгенно манипулиране на

експресирането на Tie-2 и на неговите лиганди посочва, че тесният пространствен и времеви контрол на Tie-2 сигнализиране е съществен за чистото развитие на нова съдова система. Последният модел води до предположение, че стимулирането на Tie-2 киназа посредством Ang1 лиганда директно се включва в разклоняването, никненето и надраст-ването на нови съдове, и възстановяване и взаимодействие на периендотелни поддържащи клетки важни в поддържането на целостта на съдовете, и индуциране на спокойствие. Отсъс-твието на Ang1 стимулиране на Tie-2, или инхибирането на Tie-2 автофосфорилиране посредством Ang2, който се продуцира на високи нива на сайтове на васкуларна регресия, може да предизвика загуба в структурата на съдовете и контакти на матрикса, водещи до смърт на ендотелни клетки, по-специално при отсъствие на стимулиране на растежа/преживяемостта. Положението, обаче е по-сложно, тъй като в последно време е докладвано за най-малко два допъл-нителни Tie-2 лиганди (Ang3 и Ang4), и капацитетът за хетероолигомеризиране на различните агонистични и антагонистични ангиопоетини, като чрез това се модифицира тяхната активност, е демонстриран. Насочените взаимодействия Tie-2 лиганд-рецептор, както и антиангиогенен терапевтичен подход по този начин е по-малко фаворизиран и киназната инхибиторна стратегия е пред-почитана.

Разтворимият екстрацелуларен домен на Tie-2 ("ExTek") може да действа, като разрушава изграждането на тумурна съдова система в модели за ксенографт на тумор на гърдата и метастази на белите дробове, и в медиирано от туморни клетки очно неоваскулатизиране. Посредством аденовирусна инфек-ция, продуцирането in vivo нива ExTek mg/ml при гризачи, може

да се постигне за 7 – 10 дни без да има вредни странични ефекти. Тези резултати водят до заключението, че разрушаването на Tie-2 сигналните биосинтет ични пътища у животни с нормално здраве може да се толерира добре. Тези Tie-2 инхибиторни отговори към ExTek могат да бъдат следствие от отчуждаване на лиганда(и) и/или генериране на непродуктивен хетеродимер Tie-2 с пълна дължина.

В последно време се установи значително свръхрегулиране на Tie-2 експресиране във васкуларния синовиален панус (повърхностно потъмняване на роговицата) при артритни стави у човек, играещ роля при неподходящо неоваскуларизиране. Това откритие води до предположението, че Tie-2 играе роля за прогресирането на ревматоиден артрит. Точкови мутации продуциращи органично активирани форми на Tie-2 са идентифицирани заедно с човешки венозни малформационни смущения. Tie-2 инхибиторите са, поради това, полезни при лечение на такива смущения, и при други ситуации на неподходящо неоваскуларизиране.

Не-рецептори на тирозин кинази. Не-рецептори на тирозин кинази представляват колекция от клетъчни ензими, на които липсват екстрацелуларна и трансмембранна последователности. Понастоящем са идентифицирани над двадесет и четири отделни не-рецептори на тирозин кинази, съдържащи единадесет (11) подсемейства (Src, Frk, Csk, Abl, Zap70, Fes/Fps, Fak, Jak, Ack и LIMK). Понастоящем, подсемейството Src на не-рецептори на тирозин кинази се обхваща от най-голям брой PTKs и включва Src, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Blk, Hck, Fgr и Yrk. Подсемейството Src на ензими се свързва с онкогенезиса и имунните отговори. По-подробно обсъждане на не-рецептори

на тирозин кинази се предоставя в Bohlen, 1993, Oncogene 8:2025-2031, което е включено тук за справка.

Много от тирозин киназите, където за RTK, или не-рецептор на тирозин киназа е установено, че се включват в клетъчните сигнални биосинтетични пътища, включени в множество патогенни състояния, включително рак, псориазис, и други хиперпролиферативни смущения, или хиперимунни отговори.

Развиване на съединения за модулиране на PTKs. Имайки предвид предполагаемата важност на PTKs за контролирането, регулирането, и модифицирането на клетъчното пролифериране, заболяванията и смущенията, асоциирани с ненормално клетъчно пролифериране, много опити са направени, за да се идентифицират "инхибитори" на рецептор и не-рецептор на тирозин киназа, използвайки различни подходи, включително използването на мутантни лиганди (U. S. Application No. 4,966,849), разтворими рецептори и антитела (Application No. WO 94/10202; Kendall & Thomas, 1994, Proc. Natl. Acad. Sci 90:10705-09; Kim et al., 1993, Nature 362:841-844), РНК лиганди (Jellinek, et al., Biochemistry 33:10450-56; Takano, et al., 1993, Mol. Bio. Cell 4:358A; Kinsella, et al. 1992, Exp. Cell Res. 199:56-62; Wright, et al., 1992, J. Cellular Phus. 152:448-57) и итхибитори на тирозин киназа (WO 94/03427; WO 92/21660; WO 91/15495; WO 94/14808; U. S. Patent No. 5,330,992; Mariani, et al., 1994, Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. 35:2268).

Съвсем в последно време, бяха направени опити да се идентифицират малки молекули, които действат като инхибитори на тирозин киназа. Например, бис моноциклени, бициклени, или хетероциклени арилови съединения (PCT WO 92/20642) и винилен-азаиндолови производни (PCT WO 94/14808) бяха описани обикновенно като инхибитори на

тирозин киназа. Стирилови съединения (U. S. Patent No. 5,217,999), стирил-заместени пиридилови съединения (U. S. Patent No. 5,302,606), някои хиназолинови производни (EP Application No. 0 566 266 A1; Expert Opin. Ther. Pat. (1998), 8(4): 475-478), селеноиндоли и селениди (PCT WO 94/03427), трициклени полихидроксилни съединения (PCT WO 92/21660), и съединения на бензил-фосфонова киселина (PCT WO 91/15495), са описани като съединения за използване като итхибитори на тирозин киназа, за използване при лечението на ракови заболявания. Анилино-синолини (PCT WO 97/34876), и хиназолинови производни съединения (PCT WO 97/22596; PCT WO 97/42187), са описани като инхибитори на ангиогенезиса и васкуларната пропускливост.

Освен това, направени бяха опити да се идентифицират малки молекули, които действат като инхибитори на серин/треонин киназа. Например, бис(индолилмалеимид)ни съединения бяха описани като инхибиращи по-специално PKC серин/треонин киназа изоформи, чиято сигнално трансдуктивна функция се асоциира с изменена пропускливост на съдовете при VEGF-свързваните заболявания (PCT WO 97/40830; (PCT WO 97/40831).

Plk-1 киназа инхибитори

Plk-1 е серин/треонин киназа, която е важен регулатор за прогресирането на клетъчния цикъл. Тя играе критична роля в сбора и динамичната функция на миотичното вретено. Plk-1 и отнасящи се към нея кинази също са показа-ли, че са тясно включени в активирането и инактивирането на други регулатори на клетъчния цикъл, такива като циклин-зависими кинази. Високи нива на Plk-1 експресиране се асоциират с активност на клетъчно пролифериране. Той често се установява в малигнени

тумори от различен произход. Очаква се инхибитори на Plk-1 да блокират пролифериране на ракови клетки чрез разпадане на процеси, включващи миотични вретена и неподходящо активирани циклин-зависими кинази.

Cdc2/циклин B киназа инхибитори (Cdc2 също така е известен като cdk1)

Cdc2/циклин B е друг серин/треонин киназен ензим, който принадлежи към семейството на циклин-зависима киназа (cdks). Тези ензими се въвличат в критични преходи между различни фази на прогресирането на клетъчния цикъл. Смята се, че неконтролирано клетъчно пролифериране, което е отличителната марка на рака, зависи от повишените cdk активности в тези клетки. Инхибирането на повишените cdk активности в раковите клетки посредством инхибитори на cdc2/циклин B киназа би трябвало да подтиска пролифери-рането, и може да възстанови нормалния контрол на прогреси-рането на клетъчния цикъл.

Регулирането на CDK активирането е сложно, но изисква асоциирането на CDK с член от циклиновото семейство на регулаторни поединици (Draetta, Trends in Cell Biology, 3:287-289 (1993)); Murray and Kirchner, Nature, 339:275-280 (1989); Solomon et al., Molecular Biology of the Cell, 3:13-27 (1992)). Друго ниво на регулиране се появява посредством двете акти-виращи и инактивиращи фосфорилирания на CDK поединица (Draetta, Trends in Cell Biology, 3:287-289 (1993)); Murray and Kirchner, Nature, 339:375-280 (1989); Solomon et al., Molecular Biology of the Cell, 3:13-27 (1992); Ducommun et al., EMBO Journal, 10:3311-3319 (1991); Gautier et al., Nature 339-626-629 (1989); Gould and Nurse, Nature 342:39-45 (1989); Krek and Nigg, EMBO Journal, 10:3331-3341 (1991); Solomon et al., Cell, 63:1013-

1024 (1990)). Координираното активиране на различни циклин/CDK комплекси е необходимо за нормално прогресиране посредством клетъчния цикъл (Pines, Trends in Biochemical Sciences, 18:195-197 (1993); Sherr, Cell, 73:1059-1065 (1993)). И критичния G1-S, и G 2-M прехода се контролират посредством активирането на различни циклин/CDK активности. В G1, се смята, че и циклин D/CDK 4, и циклин E/CDK2 медиират onset на S-фаза\Matsushima et al., Molecular & Cellular Biology, 14:2066-2076 (1994); Ohtsubo and Roberts, Science, 259:1908-1912 (1993); Quelle et al., Genes & Development, 7:1559-1571 (1993); Resnitzky et al., Molecular & Cellular Biology, 14:1669-1679 (1994)). Прогресиране през S-фаза изисква активността на циклин A/CDK2 (Girard et al., Cell, 67:1169-1179 (1991); Pagano et al., EMBO Journal, 11:961-971 (1992); Rosenblatt et al., Proceedings of the National Academy of Science USA, 89:2824-2828 (1992); Walker and Maller, Nature, 354:314-317 (1991); Zindy et al., Biochemical & Biophysical Research Communications, 182:1144-1154 (1992)), докато активирането на циклин A/cdc2 (CDK1) и циклин B/cdc2 са необходими за начало на метафаза (Draetta, Trends in Cell Biology, 3:287-289 (1993)); Murray and Kirchner, Nature, 339:275-280 (1989); Solomon et al., Molecular Biology of the Cell, 3:13-27 (1992); Girard et al., Cell, 67:1169-1179 (1991); Pagano et al., EMBO Journal, 11:961-971 (1992); Rosenblatt et al., Proceedings of the National Academy of Science USA, 89:2824-2828 (1992); Walker and Maller, Nature, 354:314-317 (1991); Zindy et al., Biochemical & Biophysical Research Communications, 182:1144-1154 (1992)). Не е изненада, обаче, че загубата на контрол на CDK регулирането е често явление при хиперпролиферативни заболявания и рак. (Pines, Current Opinion in Cell Biology, 4:144-148 (1992); Lees, Current Opinion in

Cell Biology, 7:773-780 (1995); Hunter and Pines, Cell, 79:573-582 (1994)).

Инхибитори на кинази, въвлечени в медииране, или в поддържане на болестни състояния, представляват нови терапии за тези смущения. Примери за такива кинази включват, но не се ограничават от,: (1) инхибиране на c-Src (Brickell, Critical Reviews in Oncogenesis, 3:401-406 (1992; Courtneidge, Seminars in Cancer Biology, 5:236-246 (1994), raf (Powis, Pharmacology & Therapeutics, 62:57-95 (1994)) и циклин-зависимите кинази (CDKs) 1, 2 и 4 при раково заболяване (Pines, Current Opinion in Cell Biology, 4:144-148 (1992); Lees, Current Opinion in Cell Biology, 7:773-780 (1995); Hunter and Pines, Cell, 79:573-582 (1994)), (2) инхибиране на CDK2, или PDGF-R киназа при рестеноза (Buchdunger et al., Proceedings of the National Academy of Science USA, 92:2258-2262 (1995)), (3) инхибиране на CDK5 и GSK3 кинази при болест на Алцхаймер (Hosoi et al., Journal of Biochemistry (Tokyo), 117:741-749 (1995); Alpin et al., Journal of Neurochemistry, 67:699-707 (1996), (4) инхибиране на c-Src киназа при остеопороза (Tanaka et al., Nature, 383:528-531 (1996), (5) инхибиране на GSK-3 киназа при диабет от тип-2 (Borthwick et al., Biochemical & Biophysical Research Communications, 210:738-745 (1995), (6) инхибиране на киназата p38 при възпаление (Badger et al., The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 279:1453-1461 (1996)), (7) инхибиране на VEGF-R 1-3 и TIE-1 и –2 киназа при заболявания, които включват ангиогенезис (Shawvwr et al., Drug Discovery Today, 2:50-63 (1997)), (8) инхибиране на UL97 киназа при вирусни инфекции (He et al., Journal of Virology, 71:405-411 (1997)), (9) инхибиране на CSF-1R киназа при костни и хематопоетични заболявания (Myers et al., Bioorganic &

Medicinal Chemistry Letters, 7:421-424 (1997), и (10) инхибиране на Lck киназа при автоимунни заболявания и отхвърляне на трансплантати (Myers et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 7:417-420 (1997).

Освен това, възможно е, инхибитори на някои кинази да са полезни при лечението на заболявания, когато на киназата не липсва регулиране, но въпреки това не е по-малко съществена за поддържане на болестното състояние. В такъв случай, инхибирането на киназната активност би трябвало да действа или като лекарство, или палиативно за тези заболявания. Например, много вируси, такива като човешки папилома вирус, разрушават клетъчния цикъл и водят клетките в S-фазата на клетъчния цикъл (Vousden, FASEB Journal, 7:8720879 (1993)). Предпазване на клетките от внасяне на ДНК синтезиране след вирусна инфекция чрез инхибиране на есенциална S-фаза иницииращa активирания, такива като CDK2, може да разруши цикъла на вирусния живот чрез предотвратяване репликирането на вируса. Същият този принцип може да се използва, за да се защитят нормалните клетки на тялото от токсичността на цикъл-специфични хемотерапевтични средства (Stone et al., Cancer aaresearch, 56:3199-3202 (1996); Kohn et al., Journal of Cellular Biochemistry, 54:44-452 (1994)). Инхибиране на CDKs 2, или 4 ще предотврати прогресирането цикъла в нормални клетки и ще ограничи токсичността на цитотоксици, които действат в S-фаза, G2, или митозис. Освен това, за CDK2/циклин E активността също бе показано, че регулира NF-κB. Инхибиране на CDK2 активност стимулира NF-κB-зависимо генно експреси-ране, явление медиирано посредством взаимодействия с p300 съактиватор (Perkins et al., Sience, 275:523-527 (1997)). NF-κB регулира гени, въвлечени във

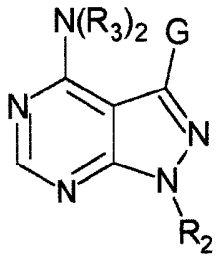
възпалителни отговори (такива като хематопоетични растежни фактори, хемокини и левкоцит адезивни молекули) (Baeuerle and Henkel, Annual Review of Immunology, 12:141-179 (1994)) и могат да бъдат въвлечени в супресирането на апоптични сигнали в клетката (Beg and Baltimore, Science, 274:782-784 (1996); Wang et al., Science, 274:784-787 (1996); Van Antwerp et al., Science, 274:787-789 (1996)). Така, инхибиране на CDK2 може да подтисне апоптоза, индуцирана от цитотоксични лекарства посредством механизъм, който обхваща NF-kB. Ето защо това води до предположението, че инхибиране на CDK2 активност може също така да бъде полезно при други случаи, където регулирането на NF-kB играе роля в етиологията на лекарство-то. Други примери могат да се вземат от гъбични инфекции: Аспергилозата е обикновенна инфекция при пациенти с компрометирана имунна система (Armstrong, Clinical Infections Diseases, 16:1-7 (1993)). Инхибиране на Aspergillus киназите Cdc2/CDC28, или Nim A (Osmani et al., EMBO Journal, 10:2669-2679 (1991); Osmani et al., Cell, 67:283-291 (1991)) може да предизвика спиране, или умиране на фунги, подобрявайки терапевтичния резултат за пациенти с такива инфекции.

Поради това, идентифицирането на ефективно малко съединения, които специфично инхибират сигнална трансдукция и клетъчно пролифериране посредством модулиране активността на рецептор и не-рецептор тирозин и серин/треонин кинази, за да регулират и модулират ненормално, или неподходящо клетъчно пролифериране, диференциране, или метаболизъм, е желано. По-специално, идентифицирането на методи и съединения, които специфично инхибират функцията на тирозин киназа, която е есенциална за ангиогенни процеси, или формирането на съдова хиперпропускливост водеща до

едем, асцити, изливания, ексудати, и макромолекулярни кръвоизливи и отлагане на матрикс, така както и асоциирани с тях заболявания, е благоприятно.

ТЕХНИЧЕСКА СЪЩНОСТ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

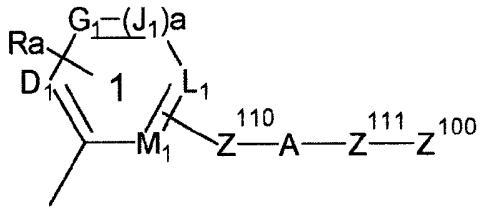
Настоящето изобретение предоставя съединения с формула (I)



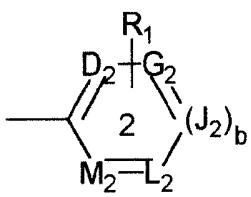
(I)

техни рацемични-диастереомерни смеси, оптически изомери, фармацевтично приемливи соли, пролекарства, или биологично активни метаболити, където:

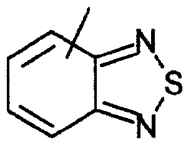
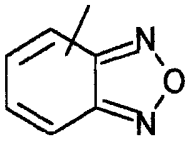
G е



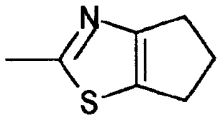
където Z^{100} е



или група по избор заместена с R_1, избрана от групата, състояща се от алкил; циклоалкил; пиролидинил; бициклен ароматен хетероцикъл съдържащ азот, в който всеки цикъл има шест атоми, такива като хинолинил, хиноксалинил, хиназолинил, изохинолинил и фталазинил; бициклен ароматен хетероцикъл съдържащ азот, в който азотът е в позицията на мост и единият ароматен пръстен има пет члена, а другият ароматен пръстен има шест члена, такива като имидазо[1,2-a]пиримидинил; 1H-имидазо[1,2-a]имидазолил; имидазо[2,1-b]-[1,3]тиазолил; нафтил; тетрахидронафтил; бензотиенил; фуранил; тиенил;


;

;

бензоксазолил; бензоизоксазолил; бензотиазолил;


;

тиазолил; бензофуранил; 2,3-дихидробензо-фуранил; индолил; изоксазолил; тетрахидропиранил; тетра-хидрофуранил; пиперидинил; пиразолил; пиролил; пироло-пиридинил; H-пиридинон; оксазолил; изотиазолил; оксади-азолил; тиадиазолил; индолинил; индазолил; имидазо[1,2-a]-пиридинил; бензоизотиазолил; 1,1-диоксибензоизотиазолил; пиридо-оксазолил; пиридо-тиазолил; пиримидо-оксазолил; пиримидо-тиазолил; и бензимидазолил;

Z^{110} е ковалентна връзка, или по избор заместен (C_1-C_6), който е по избор заместен с един, или повече заместители,

избрани от групата, състояща се от алкил, CN, OH, халоген, NO_2, COOH, заместен, или незаместен амино и заместен, или незаместен фенил;

Z^{111} е ковалентна връзка, по избор заместен (C_1-C_6), или по избор заместен $-(CH_2)_n$-циклоалкил-$(CH_2)_n$-; където заместените по избор групи са заместени по избор с един, или повече заместители, избрани от групата, състояща се от алкил, CN, OH, халоген, NO_2, COOH, заместен, или незаместен амино и заместен, или незаместен фенил;

R_a и R_1, когато ги има, всеки един от тях представлява един, или повече заместители, независимо избрани от групата, състояща се от водород, халоген, -CN, -NO_2, -C(O)OH, -C(O)H, -OH, -C(O)O-алкил, -C(O)O-арил, -C(O)O-хетероарил, -C(O)-алкил, -C(O)-арил, -C(O)-хетероарил, заместен, или незаместен карбоксамидо, тетразолил, трифлуорметилкарбониламино, трифлуорметилсулфонамидо, заместен, или незаместен алкил, заместен, или незаместен циклоалкил, заместен, или незаместен алкокси, заместен, или незаместен арил, заместен, или незаместен хетероарил, заместен, или незаместен алкенил, заместен, или незаместен арилокси, заместен, или незаместен хетероарилокси, заместен, или незаместен хетероарилалкокси, заместен, или незаместен арилалкокси, заместен, или незаместен алкил-$S(O)_p$-, заместен, или незаместен алкил-S-, заместен, или незаместен арил-$S(O)_p$-, заместен, или незаместен хетероарил-$S(O)_p$-, заместен, или незаместен арилалкил, заместен, или незаместен хетероарилалкил, заместен, или незаместен циклоалкилалкил, заместен, или незаместен алкинил, заместен, или незаместен амино, заместен, или незаместен аминоалкил, заместена, или незаместена амидо групи, заместена, или незаместена хетероарилтио, заместена, или незаместена

арилтио, $-Z^{105}-C(O)N(R)_2$, $-Z^{105}-N(R)-C(O)-Z^{200}$, $-Z^{105}-N(R)-S(O)_2-Z^{200}$, $Z^{105}-N(R)-C(O)-N(R)-Z^{200}$, R_c и CH_2OR_c;

R_c винаги когато го има е независимо водород, заместен, или незаместен алкил, заместен, или незаместен арил, $-CH_2-NR_dR_e$, $-W-(CH_2)_t-NR_dR_e$, $-W-(CH_2)_t-O$-алкил, $-W-(CH_2)_t-S$-алкил, или $-W-(CH_2)_t-OH$;

Z^{105} винаги, когато го има, е независимо ковалентна връзка, или (C_1-C_6);

Z^{200} винаги, когато го има, е независимо заместен, или незаместен (C_1-C_6), заместен, или незаместен фенил, или заместен, или незаместен $-(C_1-C_6)$-фенил;

R_d и R_e винаги когато ги има, са независимо H, алкил, алканоил, или SO_2-алкил; или R_d и R_e и азотният атом, към който те са прикрепени образуват заедно пет-, или шест-членен хетероциклен пръстен;

t винаги когато го има, е независимо цяло число от 2 до 6;

W винаги когато го има е независимо директна връзка, или O, S, S(O), $S(O)_2$, или NR_f, където R_f винаги когато го има, е независимо H, или алкил; или

R_1 е заместен, или незаместен карбоциклен, или хетероциклен пръстен кондензиран с пръстен 2;

R_3 винаги когато го има, е независимо водород, хидрокси, заместен, или незаместен алкил, заместен, или незаместен –C(O)-алкил, заместен, или незаместен –C(O)-арил, или заместен, или незаместен –C(O)-хетероарил, или заместен, или незаместен алкокси;

A е $-(C_1-C_6)-$, -O-; -S-; $-S(O)_p$; -N(R)-; -N(C(O)OR)-; -N(C(O)R)-; $-N(SO_2R)-$; $-CH_2O-$; $-CH_2S-$; $-CH_2N(R)-$; -CH(NR)-, $-CH_2N(C(O)R))-$; $-CH_2N(C(O)OR)-$; $-CH_2N(SO_2R)-$; -CH(NHR)-;

-CH(NHC(O)R)-; -CH(NHSO$_2$R)-; -CH(NHC(O)OR)-; -CH(OC(O)R)-; -CH(OC(O)NHR)-; -CH=CH-; -C(=NOR)-; -C(O)-; -CH(OR)-; -C(O)N(R)-; -N(R)C(O)-; -N(R)S(O)$_p$-; -OC(O)N(R)-; -N(R)-C(O)-(CH$_2$)$_n$-N(R)-; -N(R)C(O)O-; -N(R)-(CH$_2$)$_{n+1}$-C(O)-, -S(O)$_p$N(R)-; -O-(CR$_2$)$_{n+1}$-C(O)-, -O-(CR$_2$)$_{n+1}$-O-, -N(C(O)R)S(O)$_p$-; -N(R)S(O)$_p$N(R)-; -N(R)-C(O)-(CH$_2$)$_n$-O-, -C(O)N(R)C(O)-; -S(O)$_p$N(R)C(O)-; -OS(O)$_p$N(R)-; -N(R)S(O)$_p$O-; -N(R)S(O)$_p$C(O)-; -SO$_p$N(C(O)R)-; -N(R)SO$_p$N(R)-; -C(O)O-; -N(R)P(OR$_b$)O-; -N(R)P(OR$_b$)-; -N(R)P(O)(OR$_b$)O-; -N(R)P(O)(OR$_b$)-; -N(C(O)R)P(OR$_b$)O-, -N(C(O)R)P(OR$_b$)-; -N(C(O)R)P(O)(OR$_b$)O-, или -N(C(O)R)P(OR$_b$)-;

R винаги когато го има е независимо H, заместен, или незаместен алкил, заместен, или незаместен арилалкил, или заместен, или незаместен арил;

R$_b$ винаги когато го има е независимо H, заместен, или незаместен алкил, заместен, или незаместен арилалкил, заместен, или незаместен циклоалкил, или заместен, или незаместен арил;

p е 1, или 2; или

във фосфор съдържаща група, азотният атом, фосфорният атом, R и R$_b$ заедно образуват пет-, или шест-членен хетероциклен пръстен; или

A е NRSO$_2$, а R, R$_a$ и азотният атом заедно образуват заместен, или незаместен пет-, или шест-членен хетероциклен пръстен кондензиран към пръстен 1; или

Z^{110}–A-Z^{111} взети заедно е ковалентна връзка; а

R$_2$ е H, или група с формулата - Z^{101}-Z^{102};

Z^{101} е ковалентна връзка, -(C$_1$-C$_6$)-, -(C$_1$-C$_6$)- -O-, -(C$_1$-C$_6$)- -C(O)-, -(C$_1$-C$_6$)- -C(O)O-, -(C$_1$-C$_6$)-C(O)-NH, -(C$_1$-C$_6$)-C(O)-N((C$_1$-C$_6$))-, или заместена, или незаместена фенилна група;

Z^{102} е водород; заместена, или незаместена алкилова група; заместена, или незаместена циклоалкилова група; заместена, или незаместена циклоалкенилна, заместена, или незаместена, наситена, или ненаситена хетероциклена група; или заместена, или незаместена, наситена, или ненаситена хетеробициклена група; където посочената заместена алкилова, заместена циклоалкилова, заместената циклоалкенилна, заместената хетероциклена и заместената хетеробициклена група, имат един, или повече заместители, всеки един независимо избран от групата, състояща се от хидроксил, циано, нитро, халогено, заместен, или незаместен (C_1-C_6), заместен, или незаместен арил, заместен, или незаместен –C(O)-алкил, заместен, или незаместен алкокси, заместен, или незаместен –N(R)-(C_1-C_6)-OR, заместен, или незаместен –N((C_1-C_6)-OR)$_2$, заместен, или незаместен –N(R)-(C_1-C_6)-C(O)$_2$R, заместен, или незаместен -(C_1-C_6)-N(R)-(C_1-C_6)-OR, заместен, или незаместен -(C_1-C_6)-N(R)-(C_1-C_6)-N(R)$_2$, заместен, или незаместен -(C_1-C_6)C(O)N(R)-(C_1-C_6)-N(R)$_2$, заместен, или незаместен сулфонамидо, заместен, или незаместен уреидо, заместен, или незаместен карбоксамидо, заместен, или незаместен амино, заместен, или незаместен -N(R)-(C_1-C_6)-OR, оксо, и наситена, ненаситена, или ароматна, заместена, или незаместена хетероциклена група, съдържаща един, или повече хетероатоми, избрани от групата, състояща се от N, O, и S; където азотният атом на посочената хетероциклена група, или хетеробициклена група, са независимо по избор заместени с оксо, заместен, или незаместен алкил, заместен, или незаместен арил, заместен, или незаместен хетероарил, заместен, или незаместен –C(O)N(R)$_2$, заместен, или незаместен –C(O)-(C_1-C_6)-N(R)$_2$, -C(O)-алкил, -C(O)-арил,

-C(O)-хетероарил, заместена, или незаместена арилалкилова група, или заместен, или незаместен хетероарилалкил; или

R_2 е група с формулата –B-E, където B е заместена, или незаместена циклоалкилова, заместена, или незаместена арилова, заместена, или незаместена хетероарилова, заместена, или незаместена азациклоалкилова, заместена, или незаместена амино, заместена, или незаместена аминоалкилсулфонилна, заместена, или незаместена алкоксиалкилова, заместена, или незаместена алкокси, заместена, или незаместена аминоалкилкарбонилна, заместена, или незаместена алкиленова, заместена, или незаместена аминоалкилова, заместена, или незаместена алкиленкарбонилна, или заместена, или незаместена аминоалкилкарбонилна група; а E е заместена, или незаместена алкилова, заместена, или незаместена циклоалкилова, заместена, или незаместена азациклоалкилова, заместена, или незаместена хетероциклоалкилова, заместена, или незаместена -(C_1-C_6)-азациклоалкилова-, заместена, или незаместена азациклоалкилкарбонилна, заместена, или незаместена азациклоалкилсулфонилна, заместена, или незаместена азациклоалкилалкилова, заместена, или незаместена хетероарил-N(R)-(C_1-C_6)-, заместена, или незаместена арил-N(R)-(C_1-C_6)-, заместена, или незаместена алкил-N(R)-(C_1-C_6)-, заместена, или незаместена хетероарил-(C_1-C_6)-N(R)-, заместена, или незаместена арил-(C_1-C_6)-N(R)-, заместена, или незаместена алкил-(C_1-C_6)-N(R)-, заместена, или незаместена хетероарилова, заместена, или незаместена хетероарилкарбонилна, заместена, или незаместена алкилкарбонилна, заместена, или незаместена арилкарбонилна, заместена, или незаместена хетероарилсулфонилна, заместена, или незаместена алкилсулфонилна, заместена, или

незаместена арилсулфонилна, заместена, или незаместена хетероарилалкилова, заместена, или незаместена арилалкилова, заместена, или незаместена азациклоалкилкарбониламино, заместена, или незаместена хетероарилкарбониламино, заместена, или незаместена арилкарбониламино, заместена, или незаместена алкилкарбониламино, или заместена, или незаместена арил;

a е 1, а D_1, G_1, J_1, L_1, и M_1 са всеки един независимо избран от групата, състояща се от CR_a и N, при условие, че най-малко два от D_1, G_1, J_1, L_1, и M_1 са CR_a; или

a е 0, а един от D_1, G_1, L_1, и M_1 е NR_a, един от D_1, G_1, L_1, и M_1 е CR_a, а останалите се избират независимо от групата, състояща се от CR_a и N, където R_a е както се дефинира по-горе;

b е 1, а D_2, G_2, J_2, L_2, и M_2 са всеки един независимо избран от групата, състояща се от CR_a и N, при условие, че най-малко два от D_2, G_2, J_2, L_2, и M_2 са CR_a; или

b е 0, а един от D_2, G_2, L_2, и M_2 е NR_a, един от D_2, G_2, L_2, и M_2 е CR_a, а останалите се избират независимо от групата, състояща се от CR_a и N, където R_a е както се дефинира по-горе; и

n винаги, когато го има, е независимо цяло число от 0 до 6;

при условие, че когато A е -N(R)-, Z^{110} и Z^{111} са, всяка една, ковалентна връзка, а R_2 е 3,4-дихидроксitетрахидрофур-2-ил, или 3,4-диацилокситетрахидрофур-2-ил, тогава Z^{100} не е алкил, тетрахидропиранил, тетрахидрофуранил, пиперидинил, или пиролидинил;

при условие, че когато Z^{110} и Z^{111} са, всяка една, ковалентна връзка, а R_2 е 3,4-дихидроксitетрахидрофур-2-ил, или 3,4-диацилокситетрахидрофур-2-ил, Z^{100} е заместен, или

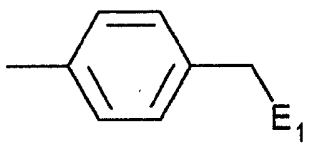
незаместен алкил, тогава A не е алкил, -O-, -C(O)-, -NHC(O)-, или –C(O)O-;

при условие, че когато Z^{110}-A-Z^{111} взети заедно са ковалентна връзка, тогава Z^{100} не е алкил;

при условие, че когато Z^{110}-A-Z^{111} взети заедно са C_1-C_6 -алкил, тогава Z^{100} не е фенил, пиролил, имидазолил, пиразолил, пиридинил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, фурил, или тиенил; и

при условие, че когато R_2 е заместен, или незаместен циклопентил, Z^{100} е заместен, или незаместен алкил, Z^{110} и Z^{111} са, всяка една, ковалентна връзка, тогава A не е –O-, -C(O)O-, или -N(R)-.

Съгласно първи вариант за изпълнение на изобретението, R_2 в съединенията с формула I е a) водород; b) заместен, или незаместен тритил; c) заместен, или незаместен циклоалкенил; d) азахетероарил, заместен със заместен, или незаместен алкил; e) азациклоалкил, който е заместен с един, или с повече заместители, избрани от групата, състояща се от заместен, или незаместен -(C_1-C_6)-алкил, заместен, или незаместен -C_1-C_6-алкил-OR, заместен, или незаместен -C(O)-C_1-C_6-алкил-$N(R)_2$-, заместен, или незаместен -C_1-C_6-алкил-$N(R)_2$-, заместен, или незаместен -C_1-C_6-алкил-циклоалкил, заместен, или незаместен тетрахидротиенил, и заместен, или незаместен тетрахидротиопиранил; или f) група с формулата (a)



(a)

където E_1 е пиперидинил, пиперизинил, имидазолил, морфолинил, пиролидинил, амино, амидо, или тетрахидротиазолил, и когато E е по желание заместен а с един, или повече заместители, избрани от групата, състояща се от $–C_0$-C_6-алкил-OR, $–C_0$-C_6-алкил-C(O)OR, -C_1-C_6-алкилхетероарил, -C_1-C_6-алкил-хетероциклоалкил, и -C_1-C_6-алкил- $N(R)_2$.

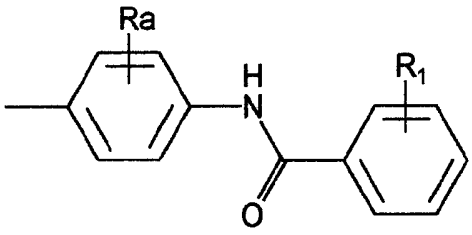
Съгласно втори вариант за изпълнение на изобретението, R_2 в съединенията с формула I е група, представена с формула (a), в която E_1 се избира от групата, състояща се от –амино-C_1-C_6-алкил-морфолино, -пиперидино -C_1-C_6-алкил-OR, -имидазолил-C_1-C_6-алкил-C(O)OR, -пиперазино-C_1-C_6-алкил-OR, -амино-C_1-C_6-алкил-OR, -пиролидино-OR, -амино-C_1-C_6-алкил-имидазоло, амино-C_1-C_6-алкил-$N(R)_2$-, амидо-C_1-C_6-алкил-$N(R)_2$-, тетрахидротиазолил, N,N-ди-(хидрокси -C_1-C_6-алкил)амино-, и –пиперизино-OR.

Съгласно трети вариант за изпълнение на изобретението, R_2 в съединенията с формула I е представена с формула (a), в която E_1 се избира от групата, състояща се от 4-(2-хидроксиетил)морфолино, 3-хидроксиметилпиперидино, 2-[3-(метилкарбокси)пропил]имидизол-4-ил, 4-(2-хидроксиетил)пиперазино, 2-хидроксиетиламино, 3-хидроксипиролидино, 3-имидазолопропиламино, 4-хидроксибутиламино, 3-метоксипропиламино, 3-(N,N-диметиламино)пропиламино, N-[2-(N,N-диметил)етил]-амидо, тетрахидротиазолил, N,N-ди-(2-хидроксиетил)амино, 4-хидроксипиперизино, и 4-хидроксиметилпиперизино.

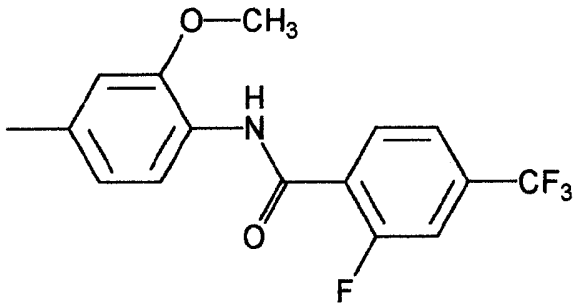
Съгласно четвърти вариант за изпълнение на изобретението, Z^{110} -A- Z^{111} е -NHC(O)- в съединенията с формула I, или в който и да е от варианти 1 – 3.

Съгласно пети вариант за изпълнение на изобретението, G в съединенията с формула I, или в който и да е от варианти

1 – 4, е група, представена със следващата структурна формула



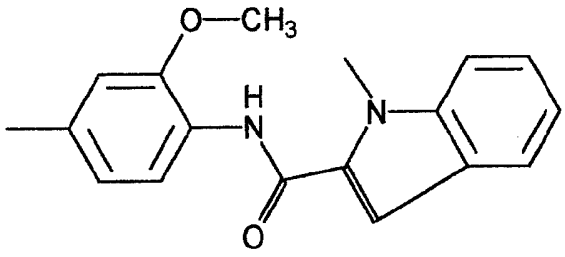
Съгласно шести вариант за изпълнение на изобретението, G в съединенията с формула I, или в който и да е от варианти 1 – 5, е група, представена със следващата структурна формула



Съгласно седми вариант за изпълнение на изобретението, R_2 в съединенията с формула I е азахетероарил заместен с C_1-C_6-алкил, където алкилът е по избор заместен с един, или повече заместители, избрани от групата, състояща се от RO-, –C(O)OR, -C(O)N$(R)_2$-, и -N$(R)_2$.

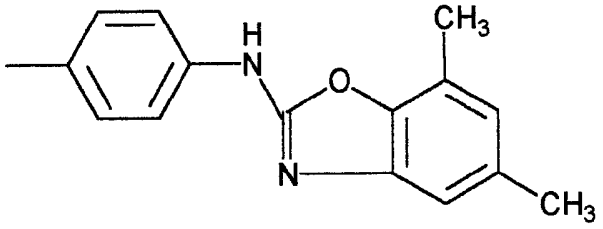
Съгласно осми вариант за изпълнение на изобретението, R_2 в съединенията с формула I е 4-(2-хидроксиетил)пиридин-2-ил, 3-аминометилпиридин-4-ил, или 2-метилимидазол-4-ил.

Съгласно девети вариант за изпълнение на изобретението, G в съединенията с формула I, или във варианти 7 – 8, е група, представена със следващата структурна формула



Съгласно десети вариант за изпълнение на изобретението, R_2 в съединенията с формула I е пиролидинил, който е заместен с 2-метоксиетил, N,N-диметиламинометил, N,N-диметиламино-1-оксоетил, или 2-(N-метиламино)-1-оксопропил.

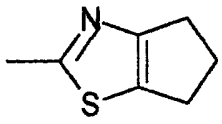
Съгласно единадесети вариант за изпълнение на изобрете-нието, G в съединенията с формула I, или във вариант 10, е група, представена със следващата формула



Съгласно дванадесети вариант за изпълнение на изобретението, R_2 в съединенията с формула I е пиперидинил, който е заместен с тетрахидротиопиранил, тетрахидротиенил, 2-N-метиламино)-2-метил-1-оксопропил, 2-метоксиетил, или циклопропилметил.

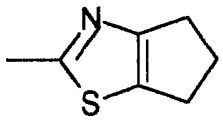
Съгласно тринадесети вариант за изпълнение на изобретението, Z^{100} в съединенията с формула I е пиролидинил, хинолинил, хиноксалинил, хиназолинил, изохинолинил фтал-

азинил, имидазо-[1,2-a]пиримидинил, 1H-имидазо[1,2-a]имидазолил, имидазо-[2,1-b][1,3]тиазолил, H-пиридинон, 1,1-диоксибензоизотиазолил, бензоизоксазолил, алкил, имидазо-[1,2-a]-пиридинил, пиролопиридинил, или



където всички посочени по-горе групи Z^{100}, могат по избор да са заместени с R_1.

Съгласно четиринадесети вариант за изпълнение на изобретението, Z^{100} в съединенията с формула I, или във вариант 13, е 2-пиролидинил, 1,2-дихидро-2-оксопиридин-3-ил, бензоизоксазол-3-ил, 1,1-диоксибензоизотиазол-3-ил, имидазо-[1,2-a]пиридин-2-ил, или

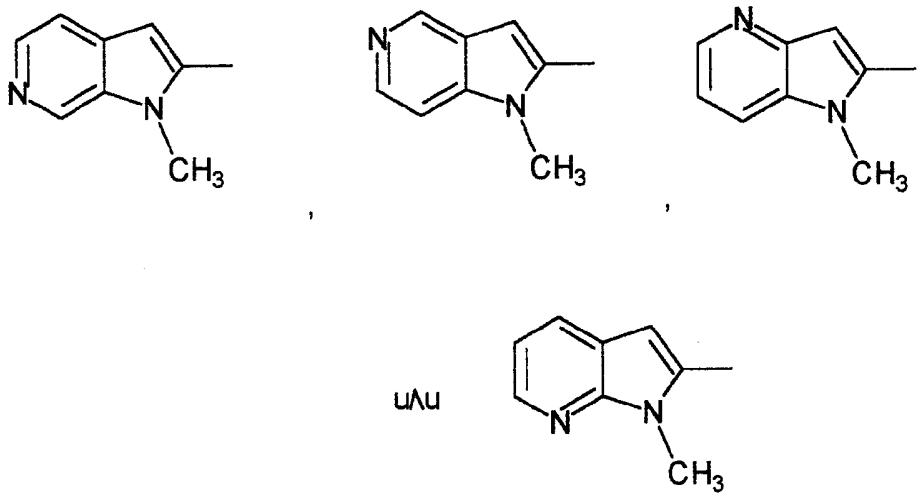


,

а R_2 е 4-(4-метил-пиперазино)-циклохексил.

Съгласно петнадесети вариант за изпълнение на изобретението, Z^{110} -A- Z^{111} в съединенията с формула I, или във варианти 13, или 14, е –NH-.

Съгласно шестнадесети вариант за изпълнение на изобретението, Z^{100} в съединенията с формула I, или във вариант 13, е пиролопиридинил, избрани от групата, състояща се от



Съгласно седемнадесети вариант за изпълнение на изобретението, Z^{110} -A- Z^{111} в съединенията с формула I, или във варианти 13, или 16, е –NHC(O)-.

Съгласно осемнадесети вариант за изпълнение на изобретението, R_2 в съединенията с формула I, или във варианти 13, 16, или 17, е пиперидин-4-ил, N-метилпиперидин-4-ил, N-(проп-2-ил)пиперидин-4-ил, N-(имидазол-4-ил-метил)-пиперидин-4-ил, N-(2-метилимидазол-4-ил-метил)пиперидин-4-ил, N-(пиразол-4-ил-метил)пиперидин-4-ил, N-(2-метоксиетил)-пиперидин-4-ил, N-(фур-3-ил-метил)пиперидин-4-ил, N-(тетрахидропиран)-4-ил-метил) пиперидин-4-ил, N-(пирол-2-ил-метил)пиперидин-4-ил, или N-(2-дифлуоретил)пиперидин-4-ил.

Съгласно деветнадесети вариант за изпълнение на изобретението, R_a и R_1 в съединенията с формула I, всеки един от тях представлява един, или повече заместители винаги, когато ги има, независимо избрани от групата, състояща се от водород, -C(O)O-арил, -C(O)O-хетероарил, -C(O)O-алкил, -C(O)-арил, -C(O)-хетероарил, заместен, или незаместен цикло-алкил, заместен, или незаместен хетероарил, заместен, или незаместен хетероарилалкокси, заместен, или незаместен арилалкокси, заместен, или незаместен алкил-$S(O)_p$-, заместен,

или незаместен алкил-S-, заместен, или незаместен арил-$S(O)_p$-, заместен, или незаместен хетероарил-$S(O)_p$-, и където най-малко един от R_a и R_1 не е водород.

Съгласно двадесети вариант за изпълнение на изобретението, A в съединенията с формула I е -(C_1-C_6)-.

Съгласно двадесет и първи вариант за изпълнение на изобретението, Z^{110} -A- Z^{111} взети заедно е ковалентна връзка, в съединенията, представени с формула I.

Съгласно двадесет и втори вариант за изпълнение на изобретението, R_3 винаги, когато го има в съединенията с формула I, е, независимо, заместен, или незаместен -C(O)-алкил, заместен, или незаместен -C(O)-арил, или заместен, или незаместен -C(O)-хетероарил.

Съгласно двадесет и трети вариант за изпълнение на изобретението, R_2 е група с формулата -Z^{101} -Z^{102}, където Z^{101} е ковалентна връзка, -(C_1-C_6)-, -(C_1-C_6)- -O-, -(C_1-C_6)- -C(O)-, -(C_1-C_6)- -C(O)O-, -(C_1-C_6)-C(O)-NH-, -(C_1-C_6)-C(O)-N-((C_1-C_6))-, или заместена, или незаместена фенилна група; и където Z^{102} е заместен, или незаместен циклоалкенил, където посоченият заместен циклоалкенил има един, или повече заместители, всеки един от които независимо е избран от групата, състояща се от хидроксилна, циано, нитро, халогено, заместен, или незаместен (C_1-C_6), заместен, или незаместен арил, заместен, или незамес-тен -C(O)-алкил, заместен, или незаместен алкокси, заместен, или незаместен -N(R)-(C_1-C_6)-OR, заместен, или незаместен N-((C_1-C_6))-$OR)_2$, заместен, или незаместен -N(R)-(C_1-C_6)-$C(O)_2$R, заместен, или незаместен -(C_1-C_6)-N(R)-(C_1-C_6)-OR, заместен, или незаместен -(C_1-C_6)-N(R)-(C_1-C_6)-$N(R)_2$-, замес-тен, или незаместен -(C_1-C_6)-C(O)N(R)-(C_1-C_6)-$N(R)_2$-, заместен, или незаместен сулфонамидо, заместена, или

незаместен уреидо, заместен, или незаместен карбоксамидо, заместен, или незаместен амино, заместен, или незаместен -N(R)-(C_1-C_6)-OR, оксо, и заместена, незаместена, или ароматна, заместена, или незаместена хетероциклена група, съдържаща един, или повече хетероатоми, избрани от групата, състояща се от N, O, и S; където азотните атоми на посочената хетероциклена група, или хетеробициклена група са независимо по избор заместени с оксо, заместен, или незаместен алкил, заместен, или незаместен арил, заместен, или незаместен хетероарил, заместен, или незаместен -C(O)N($R)_2$, заместен, или незаместен -C(O)-(C_1-C_6)-N($R)_2$, -C(O)-алкил, -C(O)-арил, -C(O)-хетероарил, заместена, или незаместена арилалкилова група, или заместен, или незаместен хетероарилалкил.

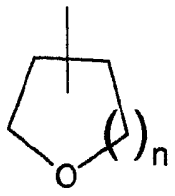
Съгласно двадесет и четвърти вариант за изпълнение на изобретението, R_2 е група с формулата -Z^{101} -Z^{102}; Z^{101} е ковалентна връзка, -(C_1-C_6)-, -(C_1-C_6)- -O-, -(C_1-C_6)- -C(O)-, -(C_1-C_6)- -C(O)O-, -(C_1-C_6)-C(O)-NH-, -(C_1-C_6)-C(O)-N-((C_1-C_6))-, или заместена, или незаместена фенилна група; Z^{102} е заместена, наситена, или ненаситена хетероциклена група; или заместена, наситена, или ненаситена хетеробициклена група; където посочената заместена хетероциклена и заместена хетеробициклена група има един, или повече заместители, всеки един независимо избран от групата, състояща се от нитро, халогено, заместен, или незаместен (C_1-C_6), заместен, или незаместен арил, заместен, или незаместен -C(O)-алкил, заместен, или незаместен -N(R)-(C_1-C_6)-OR, заместен, или незаместен -N-((C_1-C_6))-OR$)_2$, заместен, или незаместен -N(R)-(C_1-C_6)-C(O)$_2$R, заместен, или незаместен -(C_1-C_6)-N(R)-(C_1-C_6)-OR, заместен, или незаместен -(C_1-C_6)-N(R)-(C_1-C_6)-N$(R)_2$-, заместен, или незаместен -(C_1-C_6)-C(O)N(R)-(C_1-C_6)-N$(R)_2$-,

заместен, или незаместен -N(R)-(C_1-C_6)-OR, и заместена, или незаместена хетероциклена група, съдържаща един, или повече хетероатоми, избрани от групата, състояща се от O, и S; където азотните атоми на посочената хетероциклена група, или хетеробициклена група, са независимо по избор заместени с оксо, заместен, или незаместен алкил, заместен, или незаместен арил, заместен, или незаместен хетероарил, заместен, или незаместен -C(O)N($R)_2$, заместен, или незаместен -C(O)-(C_1-C_6)-N($R)_2$, -C(O)-алкил, -C(O)-арил, -C(O)-хетероарил, заместена, или незаместена арилалкилова група, или заместен, или незаместен хетероарилалкил.

Предпочитано съединение с формула (I) е, в което R_3 е H; R_1 винаги, когато го има, независимо се избира от групата, състояща се от F, Cl, Br, I, CH_3, NO_2 OCF_3, OCH_3, CN, CO_2CH_3, CF_3, -$CH_2NR_dR_e$, t-бутил, пиридил, заместен, или незаместен оксазолил, заместен, или незаместен бензил, заместен, или незаместен бензенсулфонил, заместен, или незаместен фенокси, заместен, или незаместен фенил, заместен, или незаместен амино, карбоксил, заместен, или незаместен тетразолил, и заместен, или незаместен стирил.

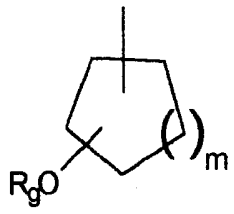
Друго предпочитано съединение с формула (I) е, в което R_3 е H; R_a винаги, когато го има, независимо се избира от групата, състояща се от F, Cl, Br, I, CH_3, NO_2 OCF_3, OCH_3, CN, CO_2CH_3, CF_3, t-бутил, пиридил, заместен, или незаместен оксазолил, заместен, или незаместен бензил, заместен, или незаместен бензенсулфонил, заместен, или незаместен фенокси, заместен, или незаместен фенил, заместен, или незаместен амино, карбоксил, заместен, или незаместен тетразолил, и заместен, или незаместен стирил.

Друго предпочитано съединение с формула (I) е, в което R_3 е H; R_2 е с формулата



където n е 1, 2, или 3.

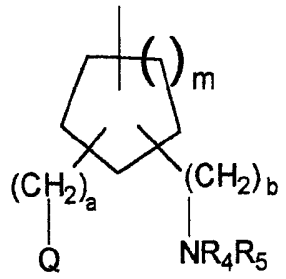
Друго предпочитано съединение с формула (I) е, в което R_3 е H; R_2 е с формулата



където m е 0, 1, 2, или 3, а

R_g е.H, $-CH_2)_pN(R_4)R_5$, където p е цяло число от 2 до 6, а R_4 и R_5 са, всеки един от тях, независимо, H, азабициклоалкил, или Y-Z, където Y се избира от групата, състояща се от –C(O)-, $-(CH_2)_q-$, $-S(O)_2-$, –C(O)O-, $-SO_2NH-$, -CONH-, $-(CH_2)_qO-$, $-(CH_2)_qNH-$,и $-(CH_2)_qS(O)_r-$; където q е цяло число от 0 до 6; а r е 0, 1, или 2; а Z е заместен, или незаместен остатък, избран от групата, състояща се от алкилова, алкокси, амино, арилова, хетероарилова, и хетероциклоалкилова група, или R_4 и R_5 и азотният атом, към който те са прикрепени, заедно, образуват 3, 4, 5, 6, или 7-членна, заместена, или незаместена хетероциклена, или хетеробициклена група.

Друго предпочитано съединение с формула (I) е, в което R_3 е H; R_2 е с формулата



където m е 0, 1, 2, или 3;

a и b са, всеки един, независимо, цяло число от 0 до 6;

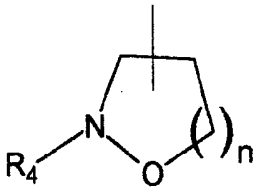
Q е $-OR_6$, или NR_4R_5;

всеки един от R_4 и R_5 е, независимо, H, азабициклоалкил, или Y-Z, където Y се избира от групата, състояща се от $-C(O)-$, $-(CH_2)_q-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)O-$, $-SO_2NH-$, $-CONH-$, $-(CH_2)_qO-$, $-(CH_2)_qNH-$,и $-(CH_2)_qS(O)_r-$; където q е цяло число от 0 до 6; а r е 0, 1, или 2; а Z е заместена, или незаместена алкилова, заместена, или незаместена алкокси, амино, арилова, хетероарилова, и хетероциклоалкилова група; или

R_4 и R_5 и азотният атом, към който те са прикрепени, заедно, образуват 3, 4, 5, 6, или 7-членна, заместена, или незаместена хетероциклена, или хетеробициклена група; и

R_6 е водород, или заместена, или незаместена алкилова група.

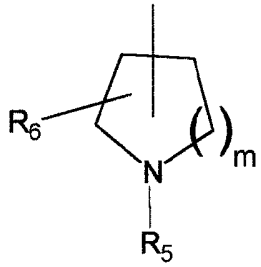
Друго предпочитано съединение с формула (I) е, в което R_3 е H; R_2 е с формулата



където n е 1, 2, или 3; а

R_4 е H, азабициклоалкил, или Y-Z, където Y се избира от групата, състояща се от –C(O)-, $-(CH_2)_q-$, $-S(O)_2-$, –C(O)O-, $-SO_2NH-$, -CONH-, $-(CH_2)_qO-$, $-(CH_2)_qNH-$,и $-(CH_2)_qS(O)_r-$; където q е цяло число от 0 до 6; а r е 0, 1, или 2; а Z е заместена, или незаместена алкилова, заместена, или незаместена амино, арилова, заместена, или незаместена хетероарилова, или заместена, или незаместена хетероциклоалкилова група.

Друго предпочитано съединение с формула (I) е, в което R_3 е H; R_2 е с формулата



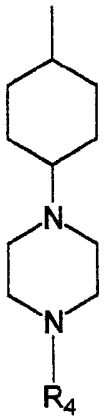
където m е 0, 1, 2, или 3;

R_5 е H, азабициклоалкил, или Y-Z, където Y се избира от групата, състояща се от ковалентна връзка, –C(O)-, $-(CH_2)_q-$, $-S(O)_2-$, –C(O)O-, $-SO_2NH-$, -CONH-, $-(CH_2)_qO-$, $-(CH_2)_qNH-$, $-(CH_2)_qC(O)-$, $-C(O)(CH_2)_q-$ и $-(CH_2)_qS(O)_r-$; където алкиловата част от $-(CH_2)_q$, $-(CH_2)_qO-$, $-(CH_2)_qNH-$, $-(CH_2)_qC(O)-$, $-C(O)(CH_2)_q-$ и $-(CH_2)_qS(O)_r-$ е по избор заместена с халоген, хидрокси, или алкилова група; където q е цяло число от 0 до 6; а r е 0, 1, или 2; а Z е заместена, или незаместена алкилова, заместена, или незаместена амино, заместена, или незаместена алкокси, заместена, или незаместена арилова, заместена, или незаместена хетероарилова, или заместена, или незаместена хетероциклоалкилова група;

или Y и Z заедно природна, или не-природна аминокиселина, която може да е моно-, или ди-алкилирана при аминния азот; и

R_6 представлява един, или повече заместители, всеки един независимо избран от групата, състояща се от водород, хидрокси, оксо, заместена, или незаместена алкилова, заместена, или незаместена арилова, заместена, или незаместена хетероциклилна, заместена, или незаместена алкоксикарбонилна, заместена, или незаместена алкоксиалкилова, заместена, или незаместена аминокарбонилна, заместена, или незаместена алкилкарбонилна, заместена, или незаместена арилкарбонилна, заместена, или незаместена хетероциклилкарбонилна, заместена, или незаместена аминоалкилова, и заместена, или незаместена арилалкилова; при условие, че въглеродните атоми, съседни на азотния атом не са заместени с хидроксилна група.

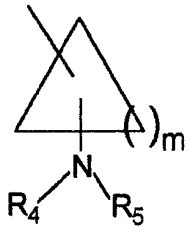
Друго предпочитано съединение с формула (I) е това, в което R_3 е H; R_2 е с формулата



където R_4 е H, заместен, или незаместен алкил, заместен, или незаместен азабициклоалкил, или Y-Z, където Y се избира от групата, състояща се от –C(O)-, $-(CH_2)_q-$, $-S(O)_2-$, –C(O)O-, $-SO_2NH-$, -CONH-, $-(CH_2)_qO-$, $-(CH_2)_qNH-$, и $-(CH_2)_qS(O)_r-$; където q е цяло число от 0 до 6; а r е 0, 1, или 2; а Z е водород, заместен, или незаместен алкил, заместен, или незаместен

амино, заместен, или незаместен арил, заместен, или незаместен хетероарил, или заместен, или незаместен хетероциклоалкил.

Друго предпочитано съединение с формула (I) е, в което R_3 е H; R_2 е с формулата



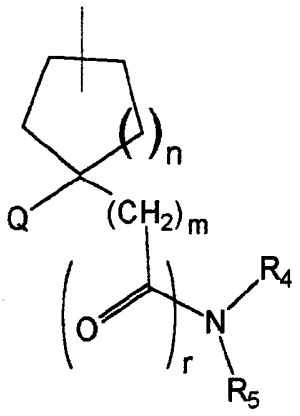
където

m е цяло число от 1 до 6; а

R_4 и R_5, всеки един от тях, е, независимо, H, заместена, или незаместена азабициклоалкилова, или Y-Z, където Y се избира от групата, състояща се от –C(O)-, $-(CH_2)_q-$, $-S(O)_2-$, –C(O)O-, $-SO_2NH-$, -CONH-, $-(CH_2)_qO-$, $-(CH_2)_qNH-$, и $-(CH_2)_qS(O)_r-$; където q е цяло число от 0 до 6; а r е 0, 1, или 2; а Z е заместена, или незаместена алкилова, заместена, или незаместена амино, заместена, или незаместена арилова, заместена, или незаместена хетероарилова, или заместена, или незаместена хетероциклоалкилова група; или

R_4, R_5 и азотният атом, към който те са прикрепени, заедно, образуват 3, 4, 5, 6, или 7-членна, заместена, или незаместена хетероциклена, или хетеробициклена група.

Друго предпочитано съединение с формула (I) е това, в което R_3 е H; R_2 е с формулата



където

n е цяло число от 0 до 4;

r е 0, а m е цяло число от 1 до 6; или

r е 1, а m е цяло число от 0 до 6; или

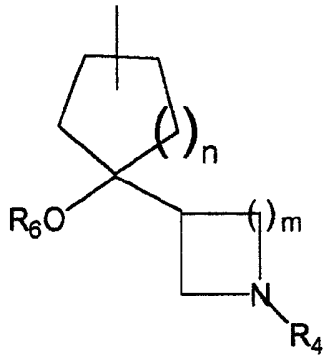
Q е $–OR_6$, или $–NR_4R_5$;

R_4 и R_5, всеки един от тях, е, независимо, H, заместена, или незаместена азабициклоалкилова, или Y-Z, където Y се избира от групата, състояща се от –C(O)-, $-(CH_2)_q-$, $-S(O)_2-$, –C(O)O-, $-SO_2NH-$, -CONH-, $-(CH_2)_qO-$, $-(CH_2)_qNH-$, и $-(CH_2)_qS(O)_r-$; q е цяло число от 0 до 6; а r е 0, 1, или 2; а Z е заместена, или незаместена алкилова, заместена, или незаместена алкокси, заместена, или незаместена амино, заместена, или незаместена арилова, заместена, или незаместена хетероарилова, или заместена, или незаместена хетероциклоалкилова група; или

R_4, R_5 и азотният атом, към който те са прикрепени, заедно, образуват 3, 4, 5, 6, или 7-членна, заместена, или незаместена хетероциклена група; и

R_6 е водород, или заместена, или незаместена алкилова група.

Друго предпочитано съединение с формула (I) е това, в което R_3 е H; R_2 е с формулата



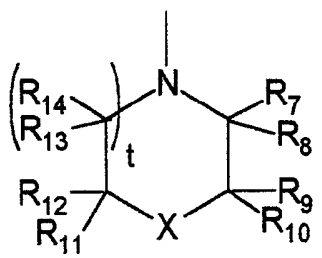
n е цяло число от 0 до 4;

m е цяло число от 0 до 6;

R_4 е H, заместена, или незаместена азабициклоалкилова, или Y-Z, където Y се избира от групата, състояща се от –C(O)-, $-(CH_2)_q-$, $-S(O)_2-$, –C(O)O-, $-SO_2NH-$, -CONH-, $-(CH_2)_qO-$, $-(CH_2)_qNH-$, и $-(CH_2)_qS(O)_r-$; където q е цяло число от 0 до 6; а r е 0, 1, или 2; а Z е заместена, или незаместена алкилова, заместена, или незаместена амино, заместена, или незаместена арилова, заместена, или незаместена хетероарилова, или заместена, или незаместена хетероциклоалкилова група; и

R_6 е водород, или заместена, или незаместена алкилова група.

По-предпочитано съединение с формула (I) е това, където в което и да е от приложимите посочени по-горе предпочитани съединения, R_4, R_5 и азотният атом, заедно, образуват хетероциклена група с формулата



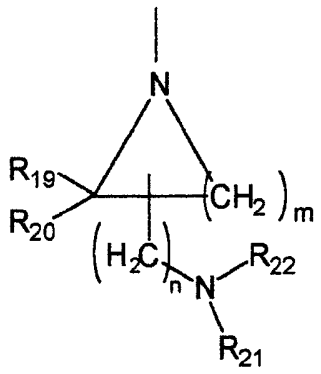
където

R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, и R_{14}, са, всеки един от тях, независимо, ниш алкил, или водород; или най-малко една двойка заместители R_7, и R_8, R_9, и R_{10}, R_{11}, и R_{12}, R_{13}, и R_{14}, заедно са кислороден атом; или най-малко един от R_7 и R_9, е циано, $CONHR_{15}$, $COOR_{15}$, CH_2OR_{15}, или $CH_2NR_{15}(R_{16})$, където R_{15}, и R_{16}, са, всеки един от тях, независимо, H, азабицикло-алкилова, или V-L, където V се избира от групата, състояща се от –C(O)-, $-(CH_2)_p-$, $-S(O)_2-$, –C(O)O-, $-SO_2NH-$, -CONH-, $-(CH_2)_qO-$, $-(CH_2)_pNH-$, и $-(CH_2)_qS(O)_r-$; където p е цяло число от 0 до 6; q е е цяло число от 0 до 6, а r е 0, 1, или 2; а L е заместена, или незаместена алкилова, заместена, или незаместена амино, заместена, или незаместена арилова, заместена, или незаместена хетероарилова, или заместена, или незаместена хетероциклоалкилова група; или R_{15}, R_{16} и азотният атом, заедно, образуват 3, 4, 5, 6, или 7-членна, заместена, или незаместена хетероциклена, или заместена, или незаместена хетеробициклена група;

X е O, S, SO, SO_2, CH_2, $CHOR_{17}$, или NR_{17}, където R_{17}, е водород, заместен, или незаместен алкил, заместен, или незаместен арил, заместен, или незаместен арилалкил, $-C(NH)NH_2$, $-C(O)R_{17}$, или $-C(O)OR_{18}$, където R_{18} е водород, заместен, или незаместен алкил, заместен, или незаместен арил, заместен, или незаместен арилалкил; а

t е 0, или 1.

По-предпочитано съединение с формула (I) е това, където в което и да е от приложимите посочени по-горе предпочитани съединения, R_4, R_5 и азотният атом, заедно, образуват хетероциклена група с формулата



където

R_{19} и R_{20}, са, всеки един от тях, независимо, ниш алкил; или R_{19} и R_{20}, заедно са кислороден атом;

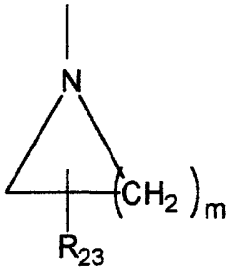
R_{21} и R_{22}, са, всеки един от тях, независимо, H, заместена, или незаместена азабициклоалкило, или V-L, където V се избира от групата, състояща се от –C(O)-, $-(CH_2)_p-$, $-S(O)_2-$, –C(O)O-, $-SO_2NH-$, -CONH-, $-(CH_2)_qO-$, $-(CH_2)_qNH-$, и $-(CH_2)_qS(O)_r-$; където p е цяло число от 0 до 6, q е е цяло число от 0 до 6, а r е 0, 1, или 2; а L е заместена, или незаместена алкилова, заместена, или незаместена амино, заместена, или незаместена арилова, заместена, или незаместена хетероарилова, или заместена, или незаместена хетероциклоалкилова група; или

R_{21}, R_{22} и азотният атом, заедно, образуват 3, 4, 5, или 6-членна, заместена, или незаместена хетероциклена група;

m е цяло число от 1 до 6; а

n е цяло число от 0 до 6.

По-предпочитано съединение с формула (I) е това, където в което и да е от приложимите посочени по-горе предпочитани съединения, R_4, R_5 и азотният атом, заедно, образуват хетероциклена група с формулата

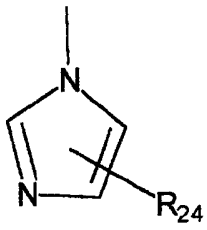


където

m е цяло число от 1 до 6; а

R_{23} е CH_2OH, NRR', C(O)NRR', или COOR, където R и R' са, всеки един от тях, независимо, водород, или заместен, или незаместен алкил, заместен, или незаместен арил, или заместен, или незаместен арилалкил.

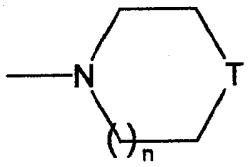
По-предпочитано съединение с формула (I) е това, където в което и да е от приложимите посочени по-горе предпочитани съединения, R_4, R_5 и азотният атом, заедно, образуват хетероциклена група с формулата



R_{24} е заместен, или незаместен алкил, заместен, или незаместен арил, или заместен, или незаместен арилалкил, карбоксил, циано, $C(O)OR_{25}$, CH_2OR_{25}, $CH_2NR_{26}R_{27}$, или $C(O)NHR_{26}$, където R_{25} е заместен, или незаместен алкил, заместен, или незаместен арил, или заместен, или незаместен арилалкил, заместен, или незаместен хетероцикличен, или заместен, или незаместен хетероциклоарил; а R_{26} и R_{27}, са, всеки един от тях, независимо, H, заместена, или незаместена азабициклоалкило, или V-L, където V се избира от групата,

състояща се от –C(O)-, -$(CH_2)_p$-, -$S(O)_2$-, –C(O)O-, -SO_2NH-, -CONH-, -$(CH_2)_q$O-, -$(CH_2)_q$NH-, и -$(CH_2)_q$S(O)$_r$-; където p е цяло число от 0 до 6, q е е цяло число от 0 до 6, а r е 0, 1, или 2; а L е заместена, или незаместена алкилова, заместена, или незаместена амино, заместена, или незаместена арилова, заместена, или незаместена хетероарилова, или заместена, или незаместена хетероциклоалкилова група; или R_{26} и R_{27}, и азотният атом, заедно, образуват 3, 4, 5, или 6-членна заместена, или незаместена хетероциклена група.

По-предпочитано съединение с формула (I) е това, където в което и да е от приложимите посочени по-горе предпочитани съединения, най-малко един от R_4, и R_5 е с формулата Y-Z, където Z е с формулата



където

T е C(O), S, SO_2, CHOR, или NR, където R е водород, или заместена, или незаместена алкилова, заместена, или незаместена арилова, или заместена, или незаместена арилалкилова група; а

n е 0, 1, или 2.

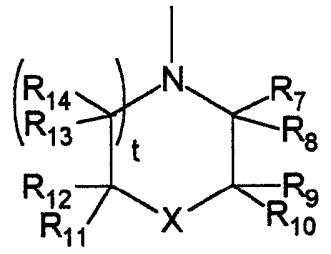
По-предпочитано съединение с формула (I) е това, където в което и да е от приложимите посочени по-горе предпочитани съединения, най-малко един от R_4, и R_5 е с формулата Y-Z, където Z е с формулата –N(R_{28})R_{29}, където R_{28} и R_{29}, са, всеки един от тях, независимо, заместен, или незаместен карбоксиалкил, заместен, или незаместен алкоксикарбонилалкил, заместен, или незаместен хидроксиалкил, заместен, или незаместен

алкилсулфонил, заместен, или незаместен алкилкарбонил, или заместен, или незаместен цианоалкил;

или

R_{28} и R_{29}, заедно с азотният атом, образуват пет- или шест-членна заместена, или незаместена хетероциклена група.

По-предпочитано съединение с формула (I) е това, където в което и да е от приложимите посочени по-горе предпочитани съединения, най-малко един от R_4, и R_5 и азотният атом заедно, образуват хетероцикъл с формулата



където

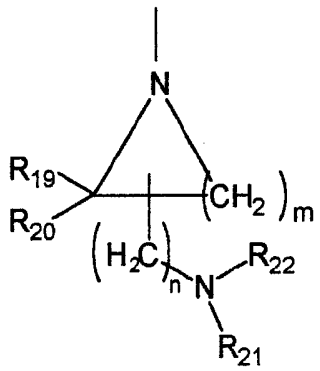
R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, и R_{14}, са, всеки един от тях, независимо, ниш алкил, или водород; или най-малко една двойка заместители R_7, и R_8, R_9, и R_{10}, R_{11}, и R_{12}, R_{13}, и R_{14}, заедно са кислороден атом; или най-малко един от R_7 и R_9, е циано, $CONHR_{15}$, $COOR_{15}$, CH_2OR_{15}, или $CH_2NR_{15}(R_{16})$, където R_{15}, и R_{16}, са, всеки един от тях, независимо, H, заместена, или незаместена азабициклоалкилова, или V-L, където V се избира от групата, състояща се от –C(O)-, $-(CH_2)_p-$, $-S(O)_2-$, –C(O)O-, $-SO_2NH-$, -CONH-, $-(CH_2)_qO-$, $-(CH_2)_qNH-$, и $-(CH_2)_qS(O)_r-$; където p е цяло число от 0 до 6; q е е цяло число от 0 до 6, а r е 0, 1, или 2; а L е заместена, или незаместена алкилова, заместена, или незаместена амино, заместена, или незаместена арилова, заместена, или незаместена хетероарилова, или заместена, или незаместена хетероциклоалкилова група; или R_{15}, R_{16} и

азотният атом, заедно, образуват 3, 4, 5, 6, или 7-членна, заместена, или незаместена хетероциклена, или хетеробициклена група;

X е O, S, SO, SO_2, CH_2, $CHOR_{17}$, или NR_{17}, където R_{17}, е водород, заместен, или незаместен алкил, заместен, или незаместен арил, заместен, или незаместен арилалкил, -$C(NH)NH_2$, -$C(O)R_{18}$, или -$C(O)OR_{18}$, където R_{18} е водород, заместен, или незаместен алкил, заместен, или незаместен арил, заместен, или незаместен арилалкил; а

t е 0, или 1.

По-предпочитано съединение с формула (I) е това, където в което и да е от приложимите посочени по-горе предпочитани съединения, най-малко един от R_4, и R_5 и азотният атом заедно, образуват хетероцикъл с формулата



където

R_{21} и R_{22}, са, всеки един от тях, независимо, H, заместена, или незаместена азабициклоалкилова, или V-L, където V се избира от групата, състояща се от –C(O)-, -$(CH_2)_p$-, -$S(O)_2$-, –C(O)O-, -SO_2NH-, -CONH-, -$(CH_2)_qO$-, -$(CH_2)_qNH$-, и -$(CH_2)_qS(O)_r$-; където p е цяло число от 0 до 6, q е е цяло число от 0 до 6, а r е 0, 1, или 2; а L е заместена, или незаместена алкилова, заместена, или незаместена амино, заместена, или незаместе-

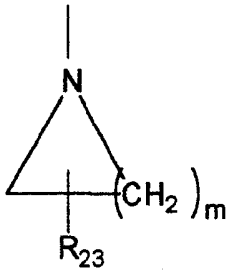
на арилова, заместена, или незаместена хетероарилова, или заместена, или незаместена хетероциклоалкилова група; или

R_{21} и R_{22}и азотният атом, заедно, образуват 3, 4, 5, или 6-членна, заместена, или незаместена хетероциклена група;

m е цяло число от 1 до 6; а

n е цяло число от 0 до 6.

По-предпочитано съединение с формула (I) е това, където в което и да е от приложимите посочени по-горе предпочитани съединения, най-малко един от R_4, и R_5 и азотният атом заедно, образуват хетероциклена група с формулата

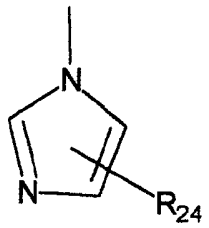


където

m е цяло число от 1 до 6; а

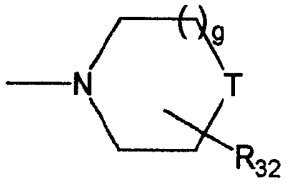
R_{23} е CH_2OH, NRR', C(O)NRR', или COOR, където R е водород, или заместена, или незаместена алкилова, заместена, или незаместена арилова, или заместена, или незаместена арилалкилова жрупа.

По-предпочитано съединение с формула (I) е това, където в което и да е от приложимите посочени по-горе предпочитани съединения, R_4, R_5 и азотният атом, заедно, образуват хетероциклена група с формулата



където R_{24} е заместен, или незаместен алкил, заместен, или незаместен арил, или заместен, или незаместен арилалкил, карбоксил, циано, $C(O)OR_{25}$, CH_2OR_{25}, $CH_2NR_{26}R_{27}$, или $C(O)NHR_{26}$, където R_{25} е заместена, или незаместена алкилова, заместена, или незаместена арилова, заместена, или незаместена арилалкилова, заместена, или незаместена хетероциклена, или заместена, или незаместена хетероциклоарилова група; а R_{26} и R_{27}, са, всеки един от тях, независимо, H, заместена, или незаместена азабициклоалкило, или V-L, където V се избира от групата, състояща се от –C(O)-, $-(CH_2)_p-$, $-S(O)_2-$, –C(O)O-, $-SO_2NH-$, -CONH-, $-(CH_2)_qO-$, $-(CH_2)_qNH-$, и $-(CH_2)_qS(O)_r-$; където p е цяло число от 0 до 6, q е е цяло число от 0 до 6, а r е 0, 1, или 2; а L е заместена, или незаместена алкилова, заместена, или незаместена амино, заместена, или незаместена арилова, заместена, или незаместена хетероарилова, или заместена, или незаместена хетероциклоалкилова група; или R_{26} и R_{27}, и азотният атом, заедно, образуват 3, 4, 5, или 6-членна заместена, или незаместена хетероциклена група.

По-предпочитано съединение с формула (I) е това, където в което и да е от приложимите посочени по-горе предпочитани съединения, най-малко един от R_4, и R_5 е с формулата Y-Z, където Z е с формулата



където

g е 0, или 1;

T е C(O), O, S, SO_2, $CHOR_{17}$, или NR_{17}, където R_{17} е водород, или заместен, или незаместен алкил, заместен, или незаместен арил, или заместен, или незаместен арилалкил, -$C(NH)NH_2$, -$C(O)R_{18}$, или -$C(O)OR_{18}$, където R_{18} е водород, заместен, или незаместен алкил, заместен, или незаместен арил, или заместен, или незаместен арилалкил; а

R_{32} е водород, циано, заместен, или незаместен алкил, заместен, или незаместен алкоксикарбонил, заместен, или незаместен хидроксиалкил, заместен, или незаместен аминокарбонил, заместен, или незаместен алкилкарбонил, или заместен, или незаместен арилалкил.

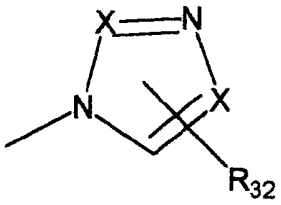
По-предпочитано съединение с формула (I) е това, където в което и да е от приложимите посочени по-горе предпочитани съединения, най-малко един от R_4, и R_5 е с формулата Y-Z, където Z е с формулата –$N(R_{28})R_{29}$, където R_{28} и R_{29}, са, всеки един от тях, независимо, заместен, или незаместен карбоксиалкил, заместен, или незаместен алкоксикарбонилалкил, заместен, или незаместен хидроксиалкил, заместен, или незаместен алкилсулфонил, заместен, или незаместен алкилкарбонил, или заместен, или незаместен цианоалкил;

или

R_{28} и R_{29}, заедно с азотният атом, образуват пет- или шест-членна заместена, или незаместена хетероциклена група.

По-предпочитано съединение с формула (I) е това, където в което и да е от приложимите посочени по-горе предпочитани съединения, R_5 е Y-Z, където Z е с формулата $-N(R_{30})R_{31}$, където R_{30} и R_{31}, са, всеки един от тях, независимо, водород, алкил, алкоксикарбонил, алкоксиалкил, хидроксиалкил, аминокарбонил, циано, алкилкарбонил, или арилалкил.

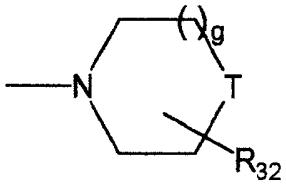
По-предпочитано съединение с формула (I) е това, където в което и да е от приложимите посочени по-горе предпочитани съединения, R_5 е Y-Z, където Z е с формулата



където

всеки X е, независимо, циано, заместена, или незаместена алкилова, заместена, или незаместена алкоксикарбонилна, заместена, или незаместена алкоксиалкилова, заместена, или незаместена хидроксиалкилова, заместена, или незаместена аминокарбонилна, циано, заместена, или незаместена алкилкарбонилна, или заместена, или незаместена арилалкилова група.

По-предпочитано съединение с формула (I) е това, където в което и да е от приложимите посочени по-горе предпочитани съединения, R_5 е Y-Z, където Z е с формулата



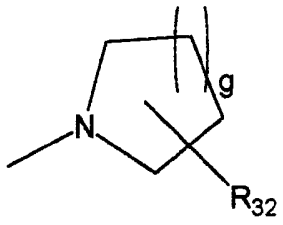
където

g е 0, или 1;

T е O, S, SO_2, CH_2, $CHOR_{17}$, или NR_{17}, където R_{17} е водород, заместен, или незаместен алкил, заместен, или незаместен арил, или заместен, или незаместен арилалкил, -$C(O)NH_2$-, -$C(NH)NH_2$, -$C(O)R_{17}$, или -$C(O)OR_{17}$, където R_{18} е водород, заместен, или незаместен алкил, заместен, или незаместен арил, или заместен, или незаместен арилалкил; а

R_{32} е водород, циано, заместена, или незаместена алкилова, заместена, или незаместена алкоксикарбонилна, заместена, или незаместена алкоксиалкилова, заместена, или незаместена хидроксиалкилова, заместена, или незаместена аминокарбонилна, заместена, или незаместена алкил-карбонилна, или заместена, или незаместена арилалкилова група.

По-предпочитано съединение с формула (I) е това, където в което и да е от приложимите посочени по-горе предпочитани съединения, R_5 е Y-Z, където Z е с формулата



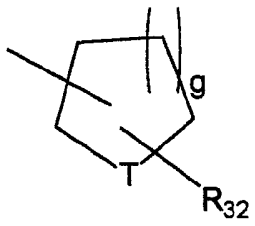
където

g е 0,1, или 2; а

R_{32} е водород, циано, заместена, или незаместена алкилова, заместена, или незаместена алкоксикарбонилна, заместена, или незаместена алкоксиалкилова, заместена, или незаместена хидроксиалкилова, заместена, или незаместена аминокарбонилна, заместена, или незаместена алкил-

карбонилна, или заместена, или незаместена арилалкилова група.

По-предпочитано съединение с формула (I) е това, където в което и да е от приложимите посочени по-горе предпочитани съединения, R_5 е Y-Z, където Z е с формулата



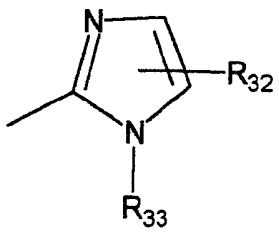
където

T е C(O), O, S, SO_2, CH_2, $CHOR_{17}$, или NR_{17}, където R_{17} е водород, заместен, или незаместен алкил, заместен, или незаместен арил, арилалкил, $-C(NH)NH_2$, $-C(O)R_{18}$, или $-C(O)OR_{18}$, където R_{18} е водород, заместен, или незаместен алкил, заместен, или незаместен арил, или заместен, или незаместен арилалкил;

G е 0, или 1; а

R_{32} е водород, циано, заместена, или незаместена алкилова, заместена, или незаместена алкоксикарбонилна, заместена, или незаместена алкоксиалкилова, заместена, или незаместена хидроксиалкилова, заместена, или незаместена аминокарбонилна, заместена, или незаместена алкилкарбонилна, или заместена, или незаместена арилалкилова група.

По-предпочитано съединение с формула (I) е това, където в което и да е от приложимите посочени по-горе предпочитани съединения, R_5 е Y-Z, където Z е с формулата

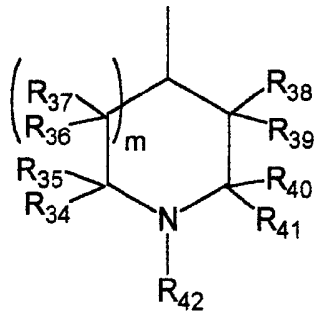


където

R_{32} е водород, циано, заместен, или незаместен алкил, заместен, или незаместен алкоксикарбонил, заместен, или незаместен алкоксиалкил, заместен, или незаместен хидроксиалкил, заместен, или незаместен аминокарбонил, алкилкарбонил, заместен, или незаместен тиоалкокси, или заместен, или незаместен арилалкил; и

R_{33} е водород, заместен, или незаместен алкил, заместен, или незаместен алкоксикарбонил, заместен, или незаместен алкоксиалкил, заместен, или незаместен аминокарбонил, перхалогеноалкил, заместен, или незаместен алкенил, заместен, или незаместен алкилкарбонил, или заместен, или незаместен арилалкил.

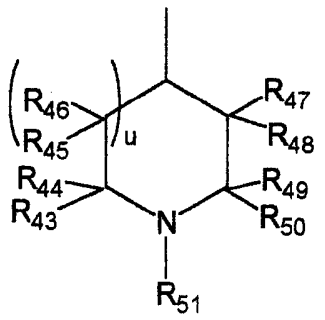
Предпочитано съединение с формула (I) е, в което R_3 е H; R_2 е с формулата



където

m е 0, или 1;

R_{34}, R_{35}, R_{36}, R_{37}, R_{38}, R_{39}, R_{40}, и R_{41}, са, всеки един от тях, независимо, метил, или водород; или най-малко една двойка заместители R_{34} и R_{35}, R_{36} и R_{37}, R_{38} и R_{39}, R_{40} и R_{41}, заедно са кислороден атом; а R_{42} е H, заместена, или незаместена азабициклоалкилова, или Y-Z, където Y се избира от групата, състояща се от –C(O)-, $-(CH_2)_p-$, $-S(O)_2-$, –C(O)O-, $-SO_2NH-$, -CONH-, $-(CH_2)_qO-$, $-(CH_2)_qNH-$, и $-(CH_2)_qS(O)_r-$; където p е цяло число от 0 до 6; q е е цяло число от 0 до 6, а r е 0, 1, или 2; а Z е заместена, или незаместена алкилова, заместена, или незаместена амино, заместена, или незаместена арилова, заместена, или незаместена хетероарилова, или заместена, или незаместена хетероциклоалкилова група; или R_{42}, е с формулата



където

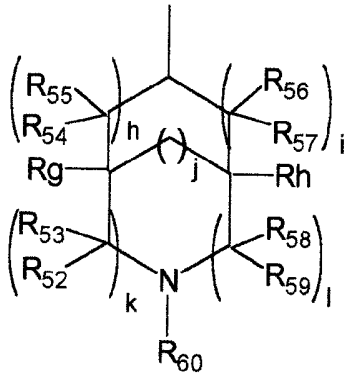
u е 0, или 1;

R_{43}, R_{44}, R_{45}, R_{46}, R_{47}, R_{48}, R_{49}, и R_{50}, са, всеки един от тях, независимо, метил, или водород; или най-малко една двойка заместители R_{43} и R_{44}, R_{45} и R_{46}, R_{47} и R_{48}, R_{49} и R_{50}, заедно са кислороден атом; а

R_{51} е H, заместена, или незаместена азабициклоалкилова, или V-L, където V се избира от групата, състояща се от –C(O)-, $-(CH_2)_p-$, $-S(O)_2-$, –C(O)O-, $-SO_2NH-$, -CONH-, $-(CH_2)_qO-$, $-(CH_2)_qNH-$, и $-(CH_2)_qS(O)_r-$; където p е цяло число от 0 до 6; q е

цяло число от 0 до 6, а r е 0, 1, или 2; а L е заместена, или незаместена алкилова, заместена, или незаместена амино, заместена, или незаместена арилова, заместена, или незаместена хетероарилова, или заместена, или незаместена хетероциклоалкилова група.

Предпочитано съединение с формула (I) е, в което R_3 е H; R_2 е с формулата



където

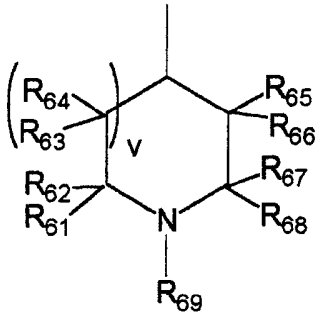
h, I, k и l са независимо 0, или 1;

R_{52}, R_{53}, R_{54}, R_{55}, R_{56}, R_{57}, R_{58}, R_{59}, R_g, и R_h, са, всеки един от тях, независимо, метил, или водород; или най-малко една двойка заместители R_{52} и R_{53}, R_{54} и R_{55}, R_{56} и R_{57}, или R_{58} и R_{59}, заедно са кислороден атом; а

R_{60} е H, заместена, или незаместена азабициклоалкилова, или Y-Z, където Y се избира от групата, състояща се от –C(O)-, $-(CH_2)_p-$, $-S(O)_2-$, –C(O)O-, $-SO_2NH-$, -CONH-, $-(CH_2)_qO-$, $-(CH_2)_qNH-$, и $-(CH_2)_qS(O)_r-$; където p е цяло число от 0 до 6; q е е цяло число от 0 до 6, а r е 0, 1, или 2; а Z е заместен, или незаместен алкил, заместен, или незаместен амино, заместен, или незаместен арил, заместен, или незаместен хетероарил, или заместен, или незаместен хетероциклоалкил;

или

R_{60}, е с формулата



където

э е 0, или 1;

R_{61}, R_{62}, R_{63}, R_{64}, R_{65}, R_{66}, R_{67}, и R_{68}, са, всеки един от тях, независимо, ниш алкил, или водород; или най-малко една двойка заместители R_{61} и R_{62}, R_{63} и R_{64}, R_{65} и R_{66}, R_{67} и R_{68}, заедно са кислороден атом; а

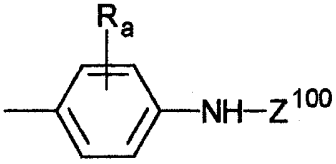
R_{69} е H, заместена, или незаместена азабициклоалкил, или V-L, където V се избира от групата, състояща се от –C(O)-, $-(CH_2)_p-$, $-S(O)_2-$, –C(O)O-, $-SO_2NH-$, -CONH-, $-(CH_2)_qO-$, $-(CH_2)_qNH-$, и $-(CH_2)_qS(O)_r-$; където p е цяло число от 0 до 6; q е е цяло число от 0 до 6, а r е 0, 1, или 2; а L е заместен, или незаместен алкил, заместен, или незаместен амино, заместен, или незаместен арил, заместен, или незаместен хетероарил, или заместен, или незаместен хетероциклоалкил.

Друго предпочитано съединение с формула (I) е това, в което R_3 е H; R_2 е R_2 е $-Z^{101}-Z^{102}$, където Z^{101} е ковалентна връзка, $-(C_1-C_6)-$, $-(C_1-C_6)-$ -O-, $-(C_1-C_6)-C(O)-$, $-(C_1-C_6)-C(O)O-$, $-(C_1-C_6)-C(O)-NH-$, $-(C_1-C_6)-C(O)-N-((C_1-C_6))-$, или заместена фенилна група; и Z^{102} е водолод, заместена, или незаместена алкилова група, или заместена, или незаместена, заместена, или незаместена хетероциклена група.

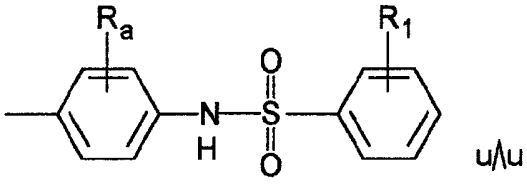
Друго по-предпочитано съединение с формула (I) е, където в което и да е от приложимите посочени по-горе предпочитани съединения, Z^{101} се избира от групата, състояща се от $-CH_2-C(O)O-$, $-CH_2-C(O)-$, $-CH_2-C(O)-NH-$, $-CH_2-C(O)-NH-$, $-CH_2-C(O)-N(Me)-$, $-CH(Me)-C(O)-O-$, $-(CH_2)_3-C(O)O-$, $-CH(Me)-C(O)-NH-$, и $-(CH_2)_3-C(O)-NH-$; и

Z^{102} се избира от групата, състояща се от водород, метил, етил, N,N-диметиламиноетил, N,N-диетиламиноетил, 2-фенил-2-хидроксиетил, морфолино, пиперазинил, N-метил-пиперазинил и 2-хидроксиметилпиролидинил.

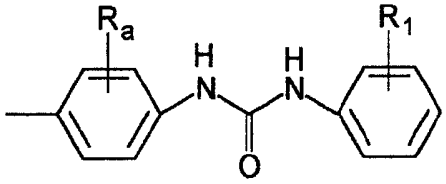
Друго по-предпочитано съединение с формула (I) е такова, където в което и да е от приложимите посочени по-горе предпочитани съединения, G е



,



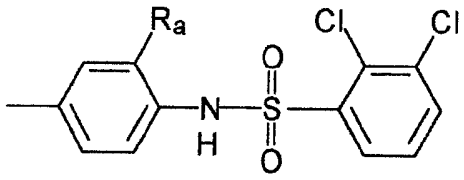
и/или

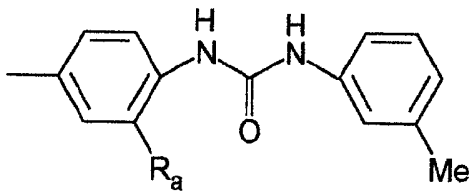


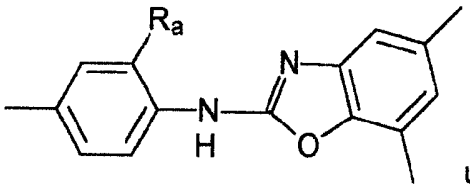
,

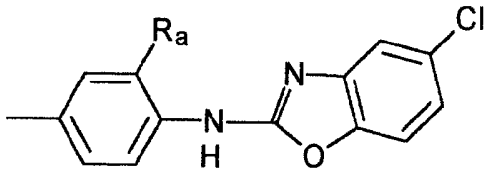
където Z^{100} е заместен, или незаместен бензоксазолил, или заместен, или незаместен бензтиазолил.

Друго по-предпочитано съединение с формула (I) е такова, където в което и да е от приложимите посочени по-горе предпочитани съединения, G е





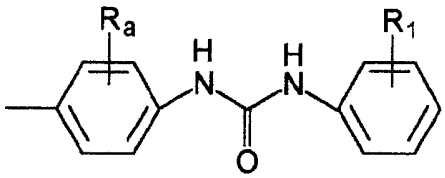




където има само един R_a, и той е H, или F.

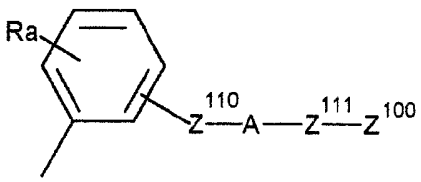
Друго по-предпочитано съединение с формула (I) е такова, където в което и да е от приложимите посочени по-горе предпочитани съединения, Z^{101} е ковалентна връзка; а Z^{102} е по избор заместен пиридил.

Друго по-предпочитано съединение с формула (I) е такова, където в което и да е от приложимите посочени по-горе предпочитани съединения, G е



Друго предпочитано съединение с формула (I) е това, в което R_3 е H; R_2 е циклопентил; а

G е



Друго по-предпочитано съединение с формула (I) е такова, където в което и да е от приложимите посочени по-горе предпочитани съединения, Z^{110} е водород; A е O; а Z^{100} е по избор заместен фенил, фуранил, или тиенил, където Z^{100} е по избор заместен с един, или повече заместители, всеки един от които се избира независимо от групата, състояща се от F, COOH, NO_2 OMe, -COOMe, OCF_3 и CF_3.

Друго по-предпочитано съединение с формула (I) е такова, където в което и да е от приложимите посочени по-горе предпочитани съединения, Z^{101} е водород; A е –OI, $-O-(CR_2)_n-C(O)-$, или $-O-(CR_2)_n-O-$; n винаги, когато го има, е 0 до 3;

Z^{100} е по избор заместена група, избрана от групата, състояща се от циклохексил, фенил, тетрахидропиранил, тетрахидрофуранил, изоксазолил и пиперидинил; където Z^{100} е по избор заместена с един, или повече заместители, избрани от групата, състояща се от алкил, алкокси, халогено, хидрокси, и алкоксикарбонил.

Друго по-предпочитано съединение с формула (I) е такова, където в което и да е от приложимите посочени по-горе предпочитани съединения, R^2 е по избор заместена група, избрана от групата, състояща се от циклобутил и циклохексил.

Друго по-предпочитано съединение с формула (I) е такова, където в което и да е от приложимите посочени по-горе предпочитани съединения, R^2 е по избор заместена с един, или повече заместители, избрани от групата, състояща се от хидрокси, алкил, хидроксиалкил, карбоксиалкил, и фенилалкоксиалкил.

Друго по-предпочитано съединение с формула (I) е такова, където в което и да е от приложимите посочени по-горе предпочитани съединения, G е 4-феноксифенил.

Друго по-предпочитано съединение с формула (I) е такова, където в което и да е от приложимите посочени по-горе предпочитани съединения, m е 2; a е 0; R_6 е H; b е 1, или 2; a R_4 и R_5 са, всеки един, водород.

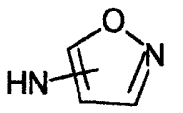
Друго по-предпочитано съединение с формула (I) е такова, където в което и да е от приложимите посочени по-горе предпочитани съединения, m е 0, 1, или 2; R_6 е водород; R_5 е H, или Y-Z;

където Y е ковалентна връзка, –C(O)-, $-(CH_2)_qO-$, $-(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_qC(O)-$, или $–C(O)(CH_2)_q-$, където алкиловата част е $-(CH_2)_qO-$, $-(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_qC(O)-$, а $–C(O)(CH_2)_q-$ е по избор заместен с халоген, хидрокси, или алкилова група; и

Z е водород, алкил, по избор заместен алкил, алкоксиалкил, по избор заместен хетероциклоалкил, по избор заместен хетероарил, или по избор заместен амино.

Друго по-предпочитано съединение с формула (I) е такова, където в което и да е от приложимите посочени по-горе предпочитани съединения, Z е водород, метил, етил, хидроксиметил, метоксиетил, N-метил-пиперидинил, (t-бутоксикарбонил)(хидрокси)-пиперидинил, хидроксипиперидинил, (хидроксиметил)пиперидинил, (хидрокси)(метил)-пиперидинил, морфолин, (метоксиетил) пиперизинил, метилпиперизинил, 4-пиперидинилпиперидинил, имидазолил, метилимидазолил, N-метиламино, N,N-диметиламино, N-изопропиламино, N,N-диетиламино, 2,3-дихидроксипропиламино, 2-хидроксиетиламино, 3-хидроксипропиламино, метоксиетиламино, етокси-

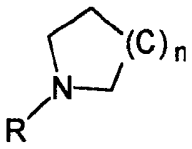
карбонилметиламино, фенилметиламино, N-метил-N-метокси-амино,



,

фуранилметиламино, пиперидинилетиламино, N-(2-N,N-диметиламиноетил)-N-метиламино, 2-N,N-диметиламиноетил-амино, N-метил-N-(N-метилпиперидин-4-ил)амино, 2-морфолиноетиламино, 3-морфолино-пропиламино, или 3-(2-оксо-пиролидинил)пропиламино.

Друго по-предпочитано съединение с формула (I) е такова, където в което и да е от приложимите посочени по-горе предпочитани съединения, m е 2; R_5 е Y-Z; Y е –C(O)-; а Z е

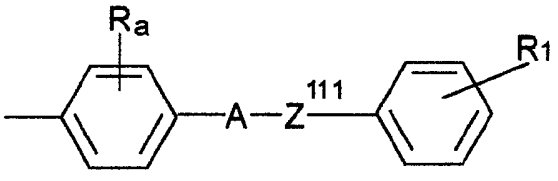


,

където n е 0, 1, 2, или 3.

Друго по-предпочитано съединение с формула (I) е такова, където в което и да е от приложимите посочени по-горе предпочитани съединения, R_4 е водород, или метил

G е



;

A се избира от групата, състояща се от O, -N(R)- и -N(R)C(O)-;

Z^{111} е $–(CH_2)_n$-циклоалкил-$(CH_2)_n$-; R е водород, или алкил; n е 0 до 5;

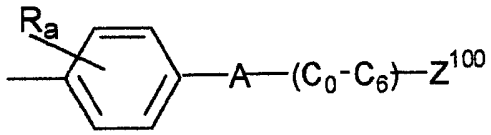
R_a е един, или повече заместители, всеки един независимо избран от групата, състояща се от H, OH, F, Cl, метил и метокси;

R_1 е един, или повече заместители, всеки един независимо избран от групата, състояща се от H, CN, F, CF_3, OCF_3, метил, метокси и по избор заместена амино група; и

където посочената амино група е по избор заместена с една, или две групи, всяка една независимо избран от групата, състояща се от алкил, алкокси, фенил, заместен фенил, и по избор заместен хетероарил.

Друго по-предпочитано съединение с формула (I) е такова, където в което и да е от приложимите посочени по-горе предпочитани съединения, R_1 е 4-метилфенилтио, или 2-пиридинилтио.

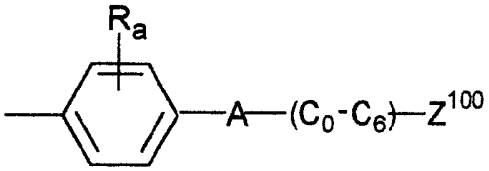
Друго по-предпочитано съединение с формула (I) е такова, където в което и да е от приложимите посочени по-горе предпочитани съединения, G е



където Z^{100} се избира от групата, състояща се от бензо[b]-тиофен, фуранил и тиофен.

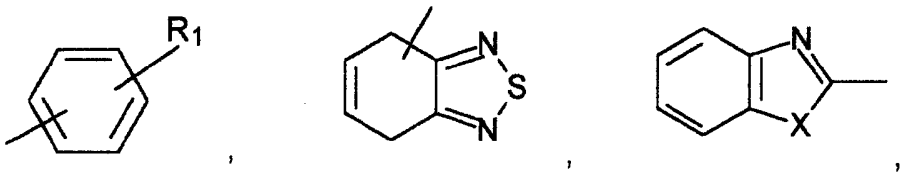
Друго по-предпочитано съединение с формула (I) е такова, където в което и да е от приложимите посочени по-горе предпочитани съединения, R_a е алкокси; A е –NH-C(O)-; и има ковалентна връзка между A и Z^{100}.

Друго по-предпочитано съединение с формула (I) е такова, където в което и да е от приложимите посочени по-горе предпочитани съединения, G е



A се избира от групата, състояща се от -N(R)-C(O)-N(R)-, $-(CH_2)_n$-N(R)C(O)N(R)-, -N(R)- и N(R)-SO_2-; R е водород, или алкил;

Z^{100} е



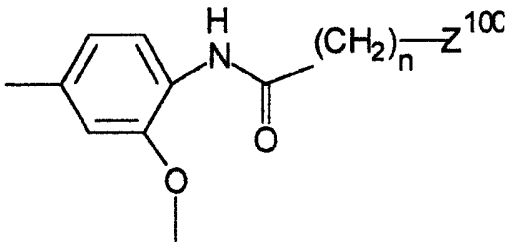
пиридинил, тиазолил, фуранил, бензофуранил, или оксазолил;

X е S, O, или NR^1, където R^1 е, винаги, когато го има, независимо H, или Me;

R_a е един, или повече заместители, независимо избрани от групата, състояща се от H и F; R_1 е един, или повече заместители, независимо избрани от групата, състояща се от H, F, Cl, Br, NO_2, CF_3, алкил, алкокси, и алкоксикарбонил.

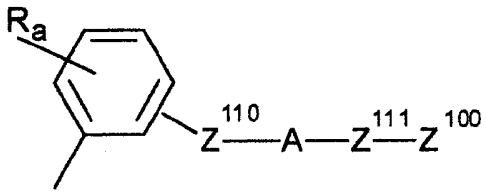
Друго по-предпочитано съединение с формула (I) е такова, където в което и да е от приложимите посочени по-горе предпочитани съединения, R_4 е метил; m е 1, 2, или 3; R_5 е Y-Z, където Y е, –C(O)O-, –C(O)-, или –C(O)-$(CH_2)_p$-; а Z е аминоалкил, N-алкиламино, N,N-диалкиламино, или хидроксиалкиламиноалкил.

Друго по-предпочитано съединение с формула (I) е такова, където в което и да е от приложимите посочени по-горе предпочитани съединения, R_4 е метил, G е



където n е 0 до 3; Z^{100} е по избор заместена група, избрана от групата, състояща се от индолил, инденил, метилинденил, метилиндолил, диметиламинофенил, фенил, циклохексил, и бензофуранил.

Друго по-предпочитано съединение с формула (I) е такова, където в което и да е от приложимите посочени по-горе предпочитани съединения, G е



;

Z^{100} е по избор заместена група, избрана от групата, състояща се от фенил, имидазолил, индолил, фуранил, бензофуранил, и 2,3-дихидробензофуранил; където Z^{100} е по избор заместена с един, или повече замести-тели, всеки един от които е независимо избран от групата, състояща се от F, Cl, CN, по избор заместен алкил, -O- (по избор заместен алкил), -COOH, $-Z^{105}-C(O)N(R)_2$, $-Z^{105}-N(R)-C(O)-Z^{200}$, $-Z^{105}-N(R)-S(O)_2-Z^{200}$, и $-Z^{105}-N(R)-C(O)-N(R)-Z^{200}$;

Z^{105} е ковалентна връзка, или (C_1-C_6);

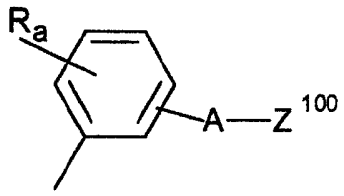
Z^{200} е по избор заместена група, избрана от групата, състояща се от (C_1-C_6), фенил, и (C_1-C_6)-фенил;

Z^{110} и Z^{111} са, всеки един, независимо, ковалентна връзка, или група (C_1-C_3), по избор заместена с алкил, хидрокси, COOH, CN, или фенил; и

A е O, -C(O) -N(R)-, -N(R)- C(O)-O-, -N(R)-, или -N(R)-C(O)-, където R е H, или алкил.

Друго по-предпочитано съединение с формула (I) е такова, където в което и да е от приложимите посочени по-горе предпочитани съединения, R_4 е метил.

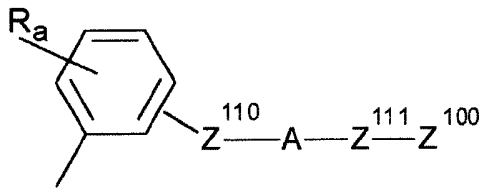
Друго по-предпочитано съединение с формула (I) е такова, където в което и да е от приложимите посочени по-горе предпочитани съединения, G е



Z^{100} е по избор заместена група, избрана от групата, състояща се от бензоксазолил, бензо-тиазолил и бензимидазолил.

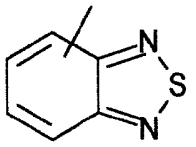
Друго по-предпочитано съединение с формула (I) е такова, където в което и да е от приложимите посочени по-горе предпочитани съединения, R_4 е метил, A е –NH-; има само един R_a, и той е H, или F; а Z^{100} е по избор заместена с един, или повече заместители, всеки един от които е независимо избран от групата, състояща се от алкил, халогено, CF_3 и алкокси.

Друго по-предпочитано съединение с формула (I) е такова, където в което и да е от приложимите посочени по-горе предпочитани съединения, G е



;

Z^{100} е по избор заместена група, избрана от групата, състояща се от фенил, пиролил, пиридил, бензимидазолил, нафтил и



;

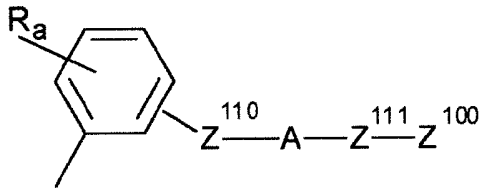
където Z^{100} е по избор заместена с един, или повече заместители, всеки един от които е независимо избран от групата, състояща се от F, Cl, Br, NO_2, амино, N-алкиламино, N,N-диалкиламино, CN, по избор заместен алкил, -O-(по избор заместен алкил) и фенил;

Z^{110} и Z^{111} са, винаги когато ги има, независимо, (C_0-C_3), по избор заместена с фенил; и

A е -N(R)-C(O)-N(R)-, -N(R)-$S(O)_2$-, -N(R)-C(O)-, -N(R)-, или -N(R)-C(O)-O-.

Друго по-предпочитано съединение с формула (I) е такова, където в което и да е от приложимите посочени по-горе предпочитани съединения, R_4 е метил, и има само един R_a, и той е F.

Друго по-предпочитано съединение с формула (I) е такова, където в което и да е от приложимите посочени по-горе предпочитани съединения, G е



;

Z^{100} е по избор заместена група, избрана от групата, състояща се от фенил, изоксазолил, тетра-хидронафтил, фуранил, бензофуранил, пиридил, и индолил;

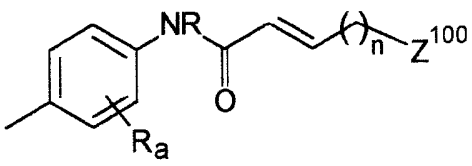
където Z^{100} е по избор заместена с един, или повече заместители, всеки един от които е независимо избран от групата, състояща се от F, NO_2, -C(O)H, $-CONH_2$, $-NHSO_2CF_3$, по избор заместен хетероарил, -O-(по избор заместен алкил);

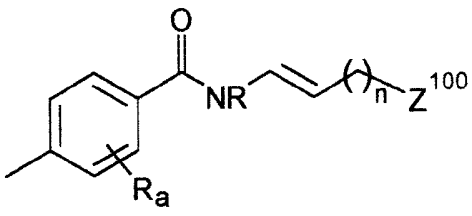
Z^{110} и Z^{111} са, всеки един, независимо, (C_0-C_3); и

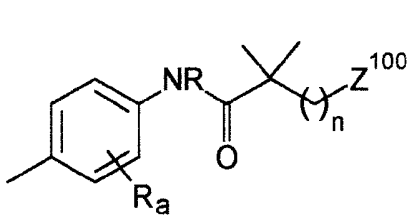
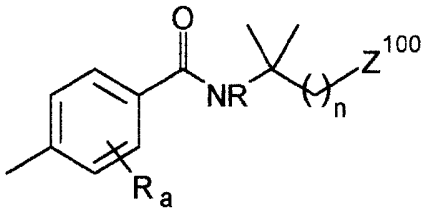
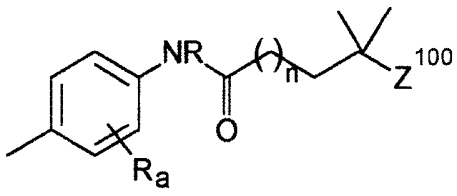
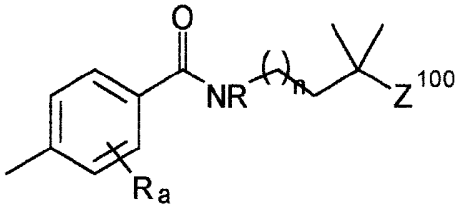
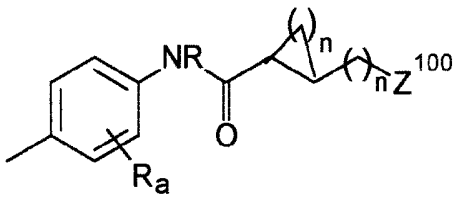
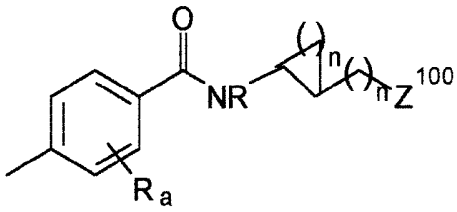
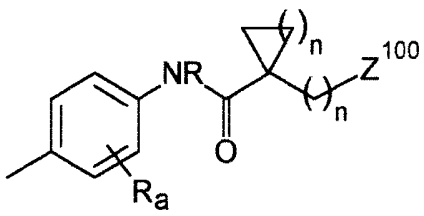
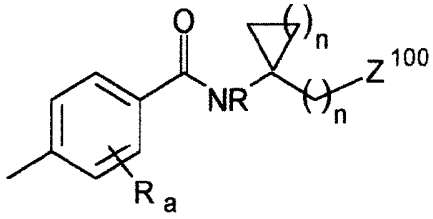
A е O, $-N(R)-C(O)-(CH_2)_n-N(R)-$, -C(O)-N(R)-, -N(R)-C(O)-O-, -N(R)-C(O)-, или -N(R)-.

Друго по-предпочитано съединение с формула (I) е такова, където в което и да е от приложимите посочени по-горе предпочитани съединения, R_4 е метил; R_a е H, или метокси; а Z^{110} и Z^{111} са незаместени.

Друго по-предпочитано съединение с формула (I) е такова, където в което и да е от приложимите посочени по-горе предпочитани съединения, G е

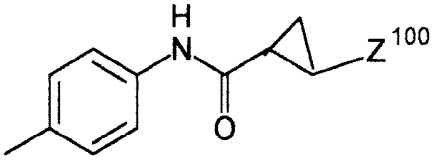











и/или


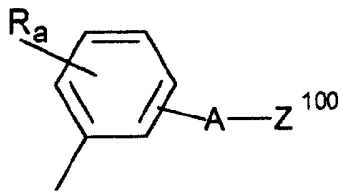
където R е H, или ниш алкил, а n е, винаги, когато го има, независимо, 1 до 6.

Друго по-предпочитано съединение с формула (I) е такова, където в което и да е от приложимите посочени по-горе предпочитани съединения, G е



Друго по-предпочитано съединение с формула (I) е такова, където в което и да е от приложимите посочени по-горе предпочитани съединения, Z^{100} е заместен, или незаместен фенил.

Друго по-предпочитано съединение с формула (I) е такова, където в което и да е от приложимите посочени по-горе предпочитани съединения, G е



където Z^{100} е по избор заместена група, избрана от групата, състояща се от бензоксазолил, бензотиазолил, и бензимидазолил.

Друго по-предпочитано съединение с формула (I) е такова, където в което и да е от приложимите посочени по-горе предпочитани съединения, n е 2; R_6 е H; п е 1; а R_4 и R_5 са, всеки един, водород.

Друго по-предпочитано съединение с формула (I) е такова, където в което и да е от приложимите посочени по-горе предпочитани съединения, G е феноксифенил.

Съгласно друг аспект, настоящето изобретение се отнася до метод за инхибиране на една, или повече протеин киназна активнист у пациент, който се състои в приложение на терапевтично ефективно количество от съединение с формула (I), или негова физиологично приемлива сол, пролекарство, или биологично активни метаболити, върху посочения пациент. Предпочитан метод е този, при който посочената протеин киназа се

избира от групата, състояща се от KDR, FGFR-1, PDGFRβ, PDGFRα, IGF-1R, c-Met, Flt-1, Flt-4, TIE-2, TIE-1, Lck, Src, Fyn, Lyn, Blk, hck, Fgr, и yes. Друг предпочитан метод е, когато протеин киназата е протеин/треонин киназа, или протеин тирозин киназа. По-предпочитан метод е, когато протеин киназата е TIE-2, а друг по-предпочитан метод е, когато протеин киназната активност е включена в Т клетъчна активност, В клетъчна активност, дегранулиране на мастна клетка, октивиране на моноцит, способност за възпалителен отговор, или комбинация от тях.

Съгласно друг аспект, настоящето изобретение се отнася до метод за въздействие върху хиперпролиферативни смущения у пациент, който се състои в приложение на терапевтично ефективно количество от съединение с формула (I), или негова физиологично приемлива сол, пролекарство, или биологично активни метаболити, върху посочения пациент.

Съгласно друг аспект, настоящето изобретение се отнася до метод за въздействие върху ангиогенезиса у пациент, който се състои в приложение на терапевтично ефективно количество от съединение с формула (I), или негова физиологично приемлива сол, пролекарство, или биологично активни метаболити, върху посочения пациент. Предпочитан метод е, когато съединението, или неговата физиологично приемлива сол, пролекарство, или биологично активен метаболит се прилага в количество, ефективно да подпомогне ангиогенезис, или васкулогенезис. По-предпочитан метод е, когато пациентът страда от анемия, исхемия, инфаркт, отхвърляне на трансплантат, рана, гангрена, или накрозиране.

Съгласно друг аспект, настоящето изобретение се отнася до метод за лечение на една, или повече язви у пациент, който

се състои в приложение на терапевтично ефективно количество от съединение с формула (I), или негова физиологично приемлива сол, пролекарство, или биологично активни метаболити, върху посочения пациент. Предпочитан метод е, когато азвите са предизвикани от бактериална, или гъбична инфекция; или язвите са язви на Mooren; или язвата, или язвите са симптоми на язвен колит.

Съгласно друг аспект, настоящето изобретение се отнася до метод за лечение на състояние у пациент, който се състои в приложение на терапевтично ефективно количество от съединение с формула (I), или негова физиологично приемлива сол, пролекарство, или биологично активни метаболити, върху посочения пациент, когато посоченото състояние е очно заболяване, сърдечносъдово заболяване, раково заболяване, синдром на Crow-Fukase (POEMS), диабетно заболяване, сърповидна анемия, хронично възпаление, системен лупус, гломерулонефрит, синовит (възпаление на синовиалната обвивка), възпалително заболяване на червата, болест на Crohn, гломерулонефрит, ревматоиден артрит, остеоартрит, мултиплена склероза, отхвърляне на трансплантати, болест на Lyme, сепсис, болест на von Hippel Lindau, пемфигоид, псориазис, болест на Paget, полиститно заболяване на бъбреците, фиброза, саркоидоза, цироза, тироидит, синдром на хипервискозитет, болест на Osler-Weber, хронично оклузивно белодробно заболяване, астма, или едем след изгаряне, травма, облъчване удар, хипоксия, исхемия, синдром на хиперстимулиране на яйчниците, преeклампсия, менометрорагия, ендометриоза, или инфекция от херпес симплекс, херпес Зостер, вирус на човешки имунодефицит, парапоксвирус, протозоа, или токсоплазмоза.

Предпочитан метод е, когато очното заболяване е:

вътреочен едем, или едем на макулата, вътреочно неоваскуларно заболяване, склерит, радиална кератотомия, увеит, витрит, миопия, очна дупка, хронично отлепяне на ретината, усложнения след лазерно лечение, конюнктивит, болест на Stsrgsrdt, болест на Eales, ретинопатия, или дегенериране на макулата;

Сърдечносъдовите състояния са:

атеросклероза, рестеноза, исхемия/реперфузионно увреждане, запушване на съдовете, или обструктивно заболяване на каротидната артерия;

раковото заболяване е:

твърд тумор, саркома, фибросаркома, остеома, меланома, ретинобластома, рабдомиосаркома, глиобластома, невробластома, тератокарцином, хематопоетична малигненост, саркома на Капоши, болест на Ходжкин, лимфома, миелома, левкемия, или злокачествен асцит; и

диабетното заболяване е:

инсулин-зависима диабетична глаукома, диабетна ретинопатия, или микроангиопатия.

Съгласно друг аспект, настоящето изобретение се отнася до метод за намаляване на плодовитостта у пациент, като в посоченият метод има етап на приложение върху пациента на терапевтично ефективно количество от съединение с формула (I), или негова физиологично приемлива сол, пролекарство, или биологично активни метаболити.

Съгласно друг аспект, настоящето изобретение се отнася до метод, при който съединението с формула (I), или негова физиологично приемлива сол, пролекарство, или биологично активни метаболит, се прилага в комбинация с про-ангиогенен растежен фактор. Предпочитан метод е, когато про-ангиоген-

ният растежен фактор се избира от групата, състояща се от VEGF, VEGF-B, VEGF-C, VEGF=D, VEGF-E, HGF, FGF-1, FGF-2, негови производни и антибиотични антитела.

ПОДРОБНО ОПИСАНИЕ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Съгласно един вариант за изпълнение, настоящето изобретение предоставя съединения с формула (I), както се дефинират по-горе. Оценките на заместителите в предпочитани групи съединения с формула I са дадени по-долу.

За предпочитане, R_1 се избира от групата, състояща се от F, Cl, Br, I, CH_3, NO_2, OCF_3, OCH_3, CN, CO_2CH_3, CF_3, t-бутил, пиридил, заместен, или незаместен оксазолил, заместен, или незаместен бензил, заместен, или незаместен бензен-сулфонил, заместен, или незаместен фенокси, заместен, или незаместен фенил, заместен, или незаместен амино, карбоксил, заместен, или незаместен тетразолил, заместен, или незаместен стирил, заместен, или незаместен арилтио, заместен, или незаместен тиоалкокси, заместен, или незаместен хетероарилтио; CH_2OR_c, където R_c е водород, или заместен, или незаместен алкил, или арил; и $-W-CH_2)_t-NR_dR_e$, където t е цяло число от приблизително 1 до 6; W е директна връзка, O, S, S(O), $S(O)_2$, или NR_f, където R_f е H, или алкил, а R_d и R_e са независимо H, алкил, алканоил, или SO_2-алкил; или R_d и R_e и азотния атом, към който те са прикрепени, заедно образуват пет-, или шест-членен хетероциклен пръстен.

За предпочитане R_a се избира от групата, състояща се от F, Cl, Br, I, CH_3, NO_2, OCF_3, OCH_3, CN, CO_2CH_3, CF_3, t-бутил, пиридил, заместен, или незаместен оксазолил, заместен, или незаместен бензил, заместен, или незаместен бензен-сулфонил, заместен, или незаместен фенокси, заместен, или

незаместен фенил, заместен, или незаместен амино, заместен, или незаместен тиоалкокси, карбоксил, заместен, или незаместен тетразолил, заместен, или незаместен стирил, заместен, или незаместен арилтио, заместен, или незаместен хетероарилтио; CH_2OR_c, където R_c е водород, или заместен, или незаместен алкил, или арил; и $-W-CH_2)_t-NR_dR_e$, където t е цяло число от приблизително 1 до 6; W е директна връзка, O, S, S(O), $S(O)_2$, или NR_f, където R_f е H, или алкил, а R_d и R_e са независимо H, алкил, алканоил, или SO_2-алкил; или R_d и R_e и азотния атом, към който те са прикрепени, заедно образуват пет-, или шест-членен хетероциклен пръстен.

Съединенията с формула (I) могат да съществуват като соли с фармацевтично приемливи киселини. Настоящето изобретение включва такива соли. Примерите за такива соли включват хидрохлориди, хидробромиди, сулфати, метансулфонати, нитрати, малеати, ацетати, цитрати, фумарати, тартарати, [eg (+)-тартарати, (-)-тартарати, или техни смеси, включително рацематни смеси], сукцинати, бензоати и соли с аминокиселини, такива като глутаминова киселина. Тези соли могат да се получат чрез методи, известни на специалистите в областта на техниката.

Някои съединения с формула (I) могат да съществуват като соли с фармацевтично приемливи основи. Настоящето изобретение включва такива соли. Примерите за такива соли включват натриеви соли, калиеви соли, соли на лизина и соли на аргинина. Тези соли могат да се получат чрез методи, известни на специалистите в областта на техниката.

Някои съединения с формула (I) могат да съществуват в повече от една кристална форма, и настоящето изобретение включва всички кристални форми и техни смеси.

Някои съединения с формула (I) могат да съществуват под формата на солвати, например хидрати, и настоящето изобретение включва всички солвати и техни смеси.

Някои съединения с формула (I) могат да съдържат един, или повече хирални центрове, и съществуват в различни оптично активни форми. Когато съединения с формула I съдържат един хирален център, съединенията съществуват в две енантиомерни форми, и настоящето изобретение включва и двата енантиомера, и смеси от енантиомерите, такива като рацемични смеси. Енантиомерите могат да се разделят чрез методи, известни на специалистите в областта на техниката, например, чрез образуване на диастереоизомерни соли, които могат да бъдат разделени, например, чрез изкристализиране; образуване на диастереоизомерни производни, или комплекси, които могат да бъдат разделени, например, чрез изкристализиране, газово-течна, или течна хроматография; селективна реакция на един енантиомер с енантиомер-специфичен реактив, например, ензимно естерифициране; или газово-течна, или течна хроматография в хирална среда, например, на хирална подложка, например, силициев диоксид с прикрепена хирална лиганда, или в присъствието на хирален разтворител. Трябва да се разбере, че когато желаният енантиомер се конвертира в друга химична цялост чрез една от процедурите на разделяне, описани по-горе, в другия етап е необходимо да се освободи желаната енантиомерна форма. Алтернативно, специфични енантиомери могат да се синтезират чрез асиметрично синтезиране, използвайки оптично активни реактиви, субстрати, катализатори, или разтворители, или чрез конвертиране на един енантиомер в друг, посредством асиметрично трансформиране.

Когато съединение с формула I съдържа повече от един хирален център, то може да съществува в две енантиомерни форми. Диастереомерните чифтове могат да се разделят чрез методи, известни на специалистите в областта на техниката, например, чрез хроматография, или чрез изкристализиране, и отделните енантиомери във всеки чифт могат да бъдат разделени, както се описва по-горе. Настоящето изобретение включва и всички диастереомери на съединения с формула I, и техни смеси.

Някои съединения с формула (I) могат да съществуват като различни тавтомерни форми, или като различни геометрични форми, и настоящето изобретение включва всички тавтомерни/или геометрични изомери на съединения с формула (I), и техни смеси.

Някои съединения с формула (I) могат да съществуват като различни стабилни конформационни форми, които могат да са разделими. Торзионална асиметрия, дължаща се на ограничено завъртане около една асиметрична единична връзка, например, например, поради пространствена пречка за деформация на пръстена, може да позволи разделяне на различни конформационни форми. Настоящето изобретение включва всички конформационни изомери на съединения с формула (I), и техни смеси.

Някои съединения с формула (I) могат да съществуват като амфотерна форма, и настоящето изобретение включва всички амфотерни форми на съединения с формула (I), и техни смеси.

Хетероароматни групи, каквито се използват тук, включват пръстенови системи (например, с цел показване на примери, които не трябва да се възприемат като ограничаващи обхвата

на това изобретение: тиенилова, пиридилова, пиразолилова, изоксазолилова, тиадиазолилова, оксадиазолилова, индазолилна, фуранилни, пиролилни, имидазолилни, пиразолни, триазолни, пиримидинови, пиразинови, тиазолови, изотиазолови, оксазолилни, или тетразолилни) и хетероарилови пръстенови системи, в които карбоксилен ароматен пръстен, карбоксилен не-ароматен пръстен, или хетероарилов пръстен, е кондензиран към един, или повече други хетероарилови пръстени (например, с цел показване на примери, които не трябва да се възприемат като ограничаващи обхвата на това изобретение: бензо(b)тиенилов, бензимидазолилов, бензоксазолилов, бензотиазолилов, бензотиадиазолилов, бензоксадиазолилов, индолов, тетрахидроиндолов, азаиндолов, индазолов, хинолинов, имидазопиридинов, хиназолин пуринов, пироло[2,3-d]-пиримидинов, пиразоло[2,3-d]пиримидинов) и техни N-оксиди. Заместени хетероарилови групи са за предпочитане заместени с един, или повече заместители, всеки един независимо избран от групата, състояща се от халогенна, хидрокси, алкилова, алкокси, алкил-O-C(O)-, алкоксиалкилова, хетероциклоалкилова група, по избор заместена фенилна, нитро, амино, моно-заместена амино, или ди-заместена амино.

Хетероциклена (хетероциклилна) група, така, както се използва тук, се отнася както до хетероарилови групи, така и до хетероциклоалкилови групи.

Хетеробициклена група, така, както се използва тук, се отнася до бициклена група, имаща един, или повече хетероатоми, която е наситена, частично наситена, или ненаситена.

Арилалкилова група, така, както се използва тук, е ароматен заместител, който е свързан със съединение посредством алифатна група, имаща от един до приблизително шест

въглеродни атоми. Предпочитана арилалкилова група е бензилова група.

Хетероаралкилова група, така, както се използва тук, е хетероароматен заместител, който е свързан към съединение посредством алифатна група, имаща от един до приблизително шест въглеродни атоми.

Хетероциклоалкилова група, така, както се използва тук, е не-ароматена пръстенова система, която има 3 до 8 атоми, и включва най-малко един хетероатом, такъв като азот, кислород, или сяра.

Както се използва тук, алифатни групи, или означения, такива като "(C_0-C_6)" включват въглеводороди с права, разклонена, или циклична верига, които са изцяло наситени, или които съдържат една, или повече ненаситени единици. Когато групата е C_0, тя означава, че остатъкът не присъства, или с други думи, е връзка.

Както се използва тук, ароматни групи (или арилови групи) включват ароматни карбоциклени пръстенови системи (например, фенилна), и кондензирани полициклени ароматни пръстенови системи (например, нафтилна, и 1,2,3,4-тетрахидронафтилна).

Както се използва тук, алкокси групи са –OC(O)R.

Както се използва тук, терминът "природна аминокиселина" се отнася до двадесет и трите природни аминокиселини, известни в областта на техниката, които са както следва (отбелязани с техните три-буквени акроними): Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Cys-Cys, Glu, Gln, Gly, His, Hyl, Hyp, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr и Val. терминът не-природна аминокиселина се отнася до съединения с формулата NH_2-$(C(X)_2)_n$-COOH, които са алфа- (когато n е 1), или бета,

(когато n е 2) аминокиселини, където X винаги, когато го има, е независимо какъво и да е остатък от странична верига, познат на специалистите в областта на техниката; примерите за не-природни аминокиселини включват, без да се ограничават от: хидроксипролин, хомопролин, 4-амино-фенилаланин, β-(2-нафтил)аланин, норлевцин, циклохексилаланин, β-(4-пиридинил)аланин, α-аминоизомаслена киселина, уроканова киселина, N,N-тетраметиламидино-хистидин, N-метилаланин, N-метилглицин, N-метилглутаминова киселина, трет-бутил-глицин, α-аминомаслена киселина, трет-бутилаланин, орнитин, α-аминоизомаслена киселина, β-аланин, γ-аминомаслена киселина, 5-аминовалерианова киселина, 12-аминододеканова киселина, 2-аминоиндан-2-карбоксилна киселина, и т. н., и техни производни, по-специално когато аминният азот може да бъде моно-, или ди-алкилиран.

Както се използва тук, много остатъци, или заместители се наричат с термина било "заместен, или незаместен", било "по избор заместен". Когато остатъкът е модифициран посредством един от тези термини, той означава, че която и да е част от остатъка, която е известна на специалистите в областта на техниката, че е подходяща за заместване, може да бъде заместена, което включва един, или повече заместители, където, ако са повече от един заместител, след това всеки заместител се избира независимо. Такива способи за заместване са добре известни в областта на техниката и/или се обясняват в настоящето описание. С цел показване на примери, които не трябва да се възприемат като ограничаващи обхвата на това изобретение, някои примери за групи, които са заместители, са: алкилови групи (като те самите могат също да са заместени, такива като -C_1-C_6-алкилова-OR, -C_1-C_6-алкилова-N$(R)_2$, и –CF_3),

алкокси група (като те самите могат също да са заместени, такива като -O-C_1-C_6-алкилова-OR, -O-C_1-C_6-алкилова-N$(R)_2$, и –OCF_3), халоген, или халогенна група (F, Cl, Br, I), хидрокси, нитро, оксо, CN, COH, COOH, амино, N-алкиламино, N,N-диалкиламино (в която алкиловата група чоже също да е заместена), естери (-C(O)-OR), където R е групи, такива като алкилова, арилова, и т. н., които могат да са заместени), арилова (най-предпочитана е фенилна, която може да е заместена) и арилалкилова (която може да е заместена).

Подходящи синтетични начини за съединения с формула I са показани в Схеми I – XII. Схема I показва конвертирането на 3-халогено-4-хлоропиразолопиримидин, до N1-заместен 3-арил-4-аминопиразолопиримидин. Схема II илюстрира заместване при N-1 на 3-халогено-4-аминопиразолопиримидин, последвано от изместване на халогено с арилова група. Схема III илюстрира заместване при N-1 на 3-арил-4-аминопиразолопиримидин. Схема IV показва конвертиране на 4-хидроксипиразолопиримидин до 1-заместен 3-бромо-4- хлоропиразолопиримидин. Схема V илюстрира образуването на пиразолопиримидинова сърцевина. Схема VI показва образуването на 3-арил-4-аминопиразолопиримидин. Схема VII показва усъвършенстване на N-1-заместител. P представлява подходяща амино защитна група. Схема VIII илюстрира получаването на арилови боронати, използвани в схема I. Схеми IX и X показват модифицирането на N-1-заместител. Схема XI илюстрира функционализирането на 3-ариловата група. В схеми I – XI, някои реакции могат да изискват подходяща защита/отнемане на защитата на не-участващи функционални групи, такива като известни в областта на техниката.

Съединенията съгласно това изобретение имат антиангиогенни свойства. Тези антиангиогенни свойства се дължат най-малко отчасти на инхибирането на протеин тирозин кинази, есенциални за авгиогенни процеси. Поради това, тези съединения могат да се използват като активни средства срещу такова заболяване като артрит, атеросклероза, рестеноза, псориазис, хемангиоми, миокардна ангиогенеза, коронарен и церебрален колатерали, ангиогенезис на исхемичен крайник, исхемично/реперфузионно увреждане, заздравяване на рани, заболявания, свързани с пептидни язви от хеликобактер, вирусно-индуцирани ангиогенетични смущения, фрактури, синдром на Crow-Fukase (POEMS), преeклампсия, менометрорагия, треска от котешка драскотина, рубеозиснеоваскуларна глаукома и ретинопатии, такива като тези, асоциирани с диабетна ретинопатия, ретинопатия на преждевременно раждане, или свързано с възрастта дегенериране на матикулата. Освен това, някои от тези съединения могат да се използват като активни средства срещу твърди тумори, малигнени асцити, заболяване на von Hippel Lindau, хематопоетични ракови заболявания и хиперпролиферативни смущения, такива като тироидна хиперплазия (по-специално болест на Grave□s), и цистити (такива като хиперваскуларност на яйчниковата строма характерна за полицистичен яйчников синдром (синдром на Stein-Leventhal) и полициститно заболяване на бъбреците.

Освен това, някои от тези съединения могат да се използват като активни средства срещу изгаряния, хронично заболяване на белите дробове, удар, полипи, анафилаксис, хронично и алергично възпаление, забавен тип свръхчувствителност, синдром на свръхстимулиране на яйчниците, церебрален едем асоцииран с мозъчен тумор, високо надморско равнище,

индуциран от травма, или хипоксия церебрален едем, вътреочен, или макуларен едем, асцити, гломерулонефрити и други заболявания, където свръхпропускливост на съдовете, ефузии, ексудати, протениви проникванията извън кръвоносните съдове, или едеми са болестните изразявания. Съединенията също така могат да се използват при лечение на смущения, при които протеинови проникванията извън кръвоносните съдове водят до отлагането на фибрин и екстрацелуларен матрикс, подпомагащ стромалното пролифериране (например, келоид, фиброза, цироза и кесонен карпален синдром (отнасящ се до китката на ръката). Повишено продуциране на VEGF засилва възпалителните процеси, такива като моноцитно възстановяване и активиране. Съединенията съгласно това изобретение също така биха били полезни при лечение на възпалителни заболявания, такива като възпалително заболяване на костите (IBD) и болест на Crohn.

Синтезиране

Съединенията съгласно това изобретение могат да се получат, използвайки методите, начертани в схеми I – XI.

Схема I

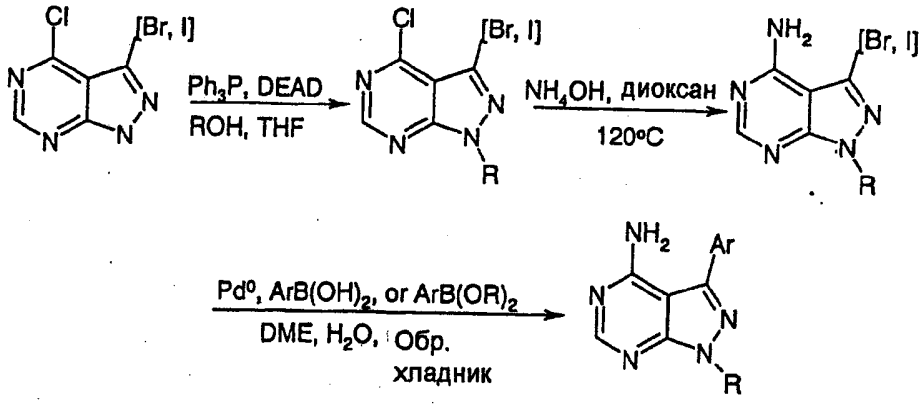


Схема II

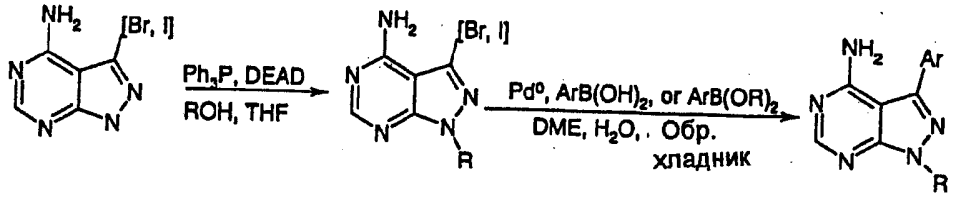


Схема III

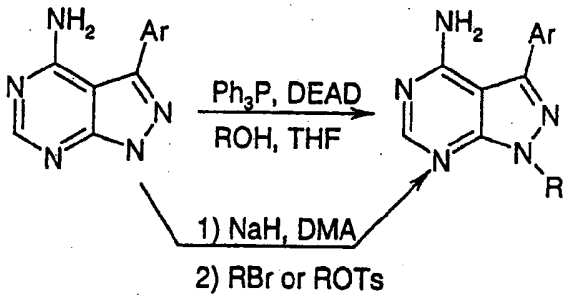


Схема IV

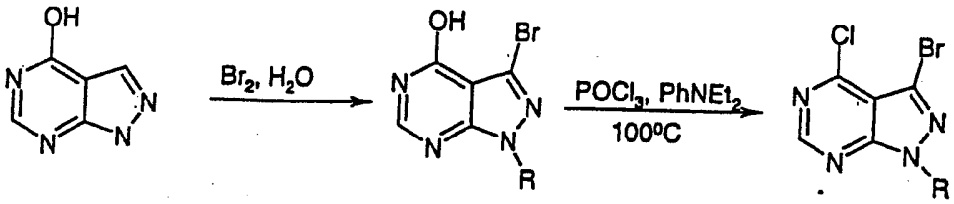


Схема V

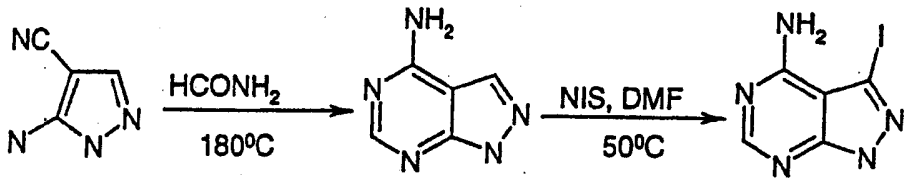


Схема VI

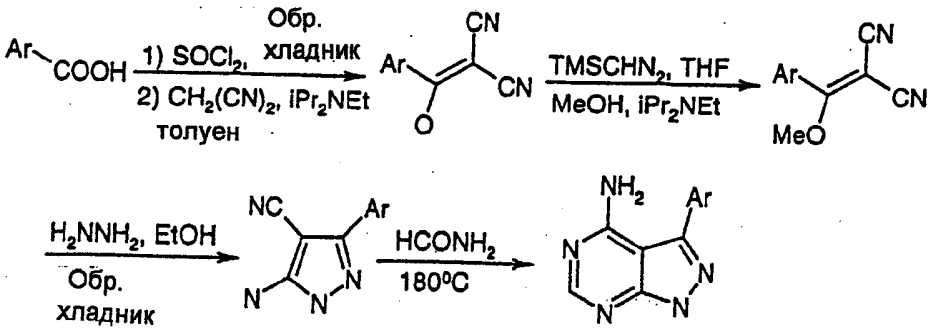


Схема VII

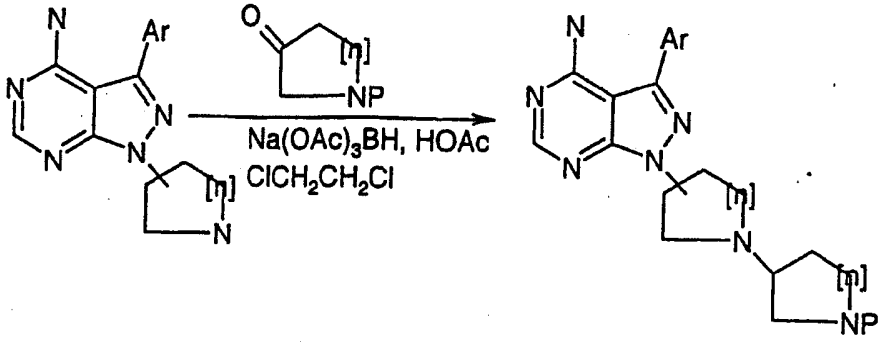


Схема VIII

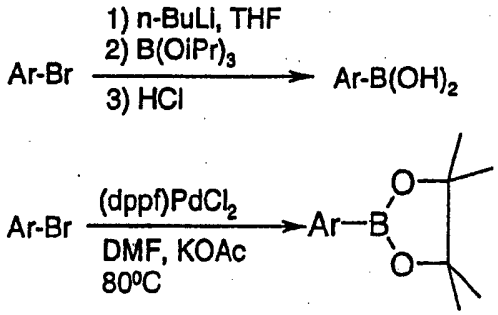


Схема IX

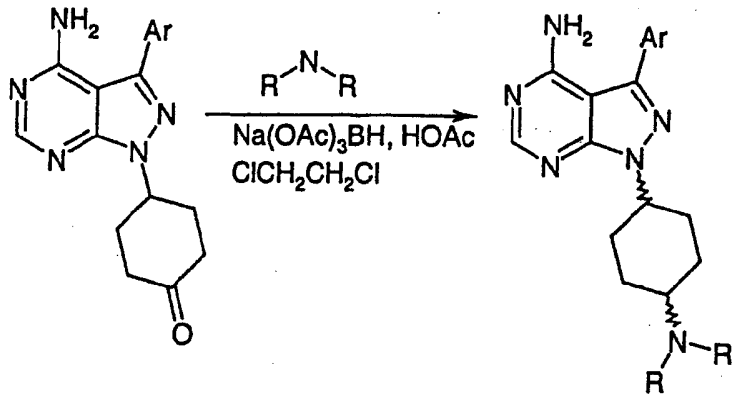


Схема X

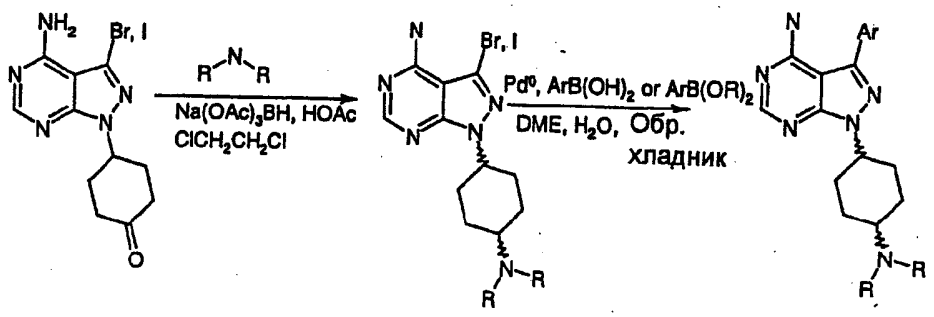
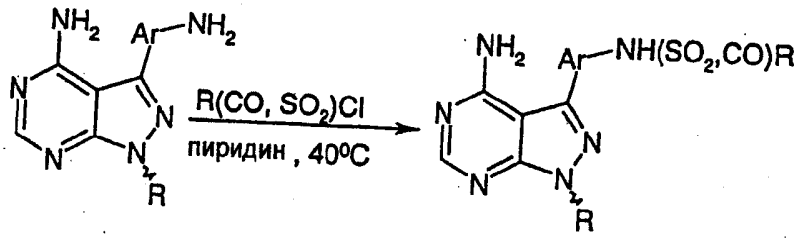
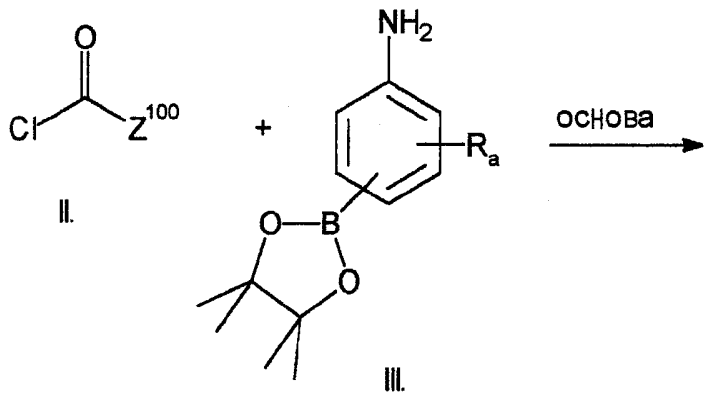
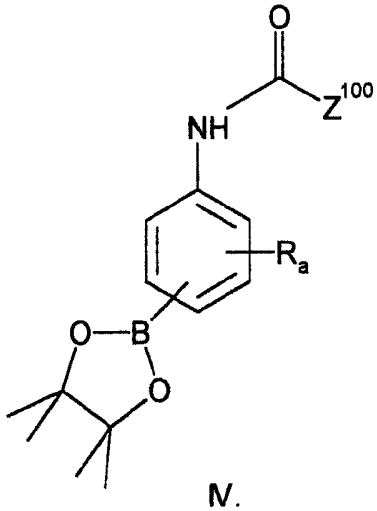


Схема XI



Предпочитан метод за получаване на съединенията съгласно изобретението включва получаване на 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил междинно съединения (IV) (виж схема XII). Методът включва взаимодействие на кисел хлорид (II) с (4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-анилин (III) в присъствието на подходяща основа. Характерно, киселият хлорид (II) и (4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин (III) се разтварят в органичен разтворител в приблизително еквивалентни моларни количества. Приблизително 1 екв. към приблизително 2 екв. От подходяща основа към разтвора. За предпочитане, разтвора се охлажда до приблизително -10°C до приблизително 10°C преди прибавяне на основата, и основата се прибавя на капки към разтвора. След прибавяне на основата, разтворът се оставя, като се разбърква при обикновенна температура, докато реакцията протече до край (както се определя посредством тънкослойна хроматография, BETX, или други стандартни аналитични техники). Характерно, реакцията завършва напълно след приблизително 10 часа, до приблизително 26 часа.





IV.

Схема XII: Метод за получаване на междинно съединение 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил

Междинното съедиенние 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил (IV) може да се използва за получаване на съединения с формула I посредством взаимодействието му с 3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d] пиримидин (V) в присъствието на тетракис-(трифенилфосфин)паладий(0) и натриев карбонат (виж схема XIII). На 3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d] пиримидина (V) в полярен органичен разтворител, такъв като етер, се действа с водна смес от междинно съединение 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил (IV), тетракис(трифенилфосфин)паладий(0) и натриев карбонат. Характерно, междинното съединение 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил присъства в разтвора в приблизително 1 екв. към приблизително 1,5 екв., тетракис-(трифенилфосфин)паладий(0) присъства в приблизително 0,01 екв. към приблизително 0,1 екв., а натриевият карбонат присъства в приблизително 1,5 екв. към приблизително 3 екв., спрямо 3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин (V). Разтвора се загрява до приблизително 50°C до приблизително 100°C. Реакцията се следи посредством тънкослойна хроматография,

BETX, или други стандартни аналитични техники за да се определи, кога реакцията е протекла до край. Характерно, реакцията завършва след приблизително 16 часа, до приблизително 30 часа.

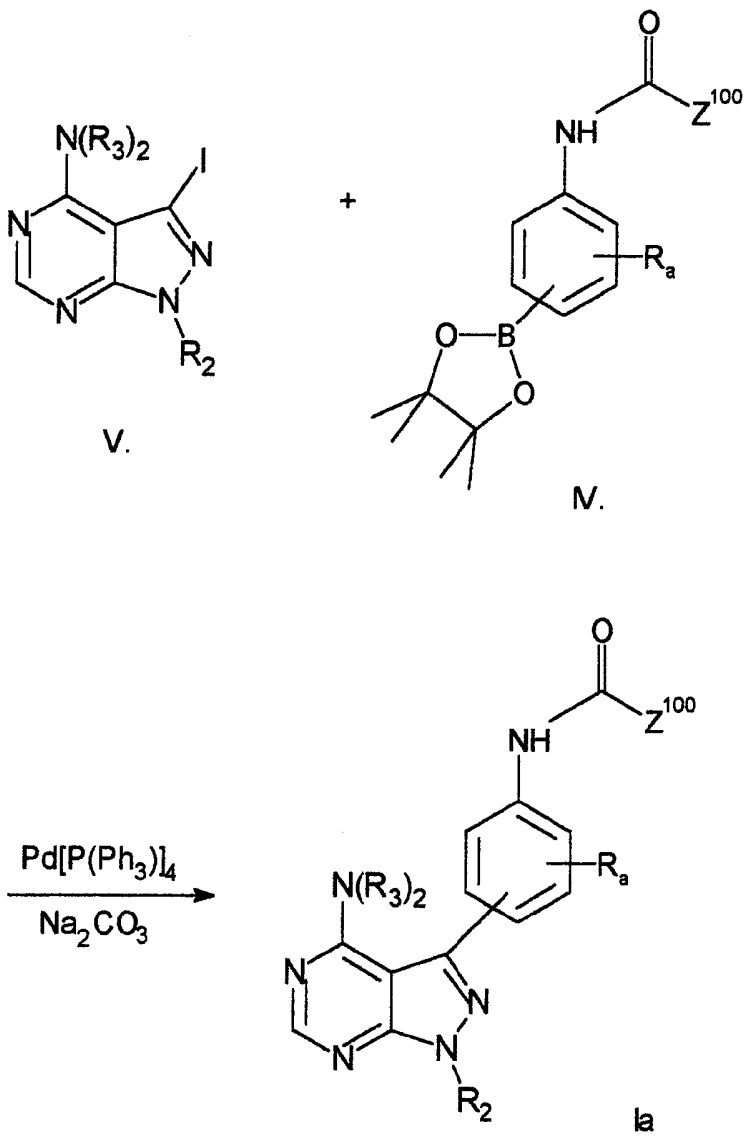
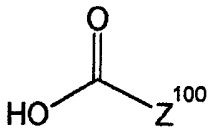


Схема XIII: Метод за получаване на съединения с формула I, в които Z^{110}-A- Z^{111} е –NHC(O)-;

Съединения с формула II могат да се получат чрез взаимодействие на карбоксилна киселина, представена посред-

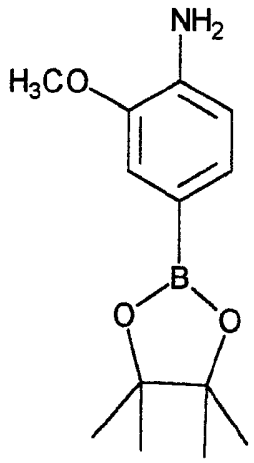
ством формула VI с оксалил хлорид, в присъствието на непротонна основа.



VI.

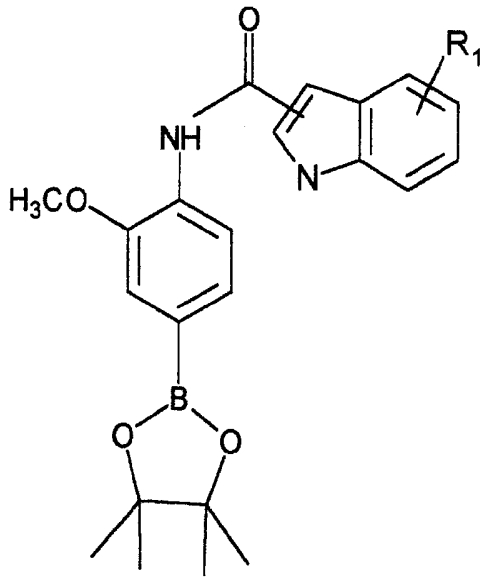
Съгласно предпочитан вариант за изпълнение на изобретението, Z^{100} е индолил, който по желание е заместен с R_1 в методите на схеми XII и XIII, и в метода за получаване на ацид хлорида (II). Съгласно по-предпочитан вариант за изпълнение на изобретението, Z^{100} е 1-метил-индол-2-ил, или 1-метил-индол-3-ил в методите на схеми XII и XIII, и в метода за получаване на ацид хлорида (II).

Съгласно друг предпочитан вариант за изпълнение на изобретението, в методите на схеми XII и XIII 4 методът за получаване на киселия хлорид (II), Z^{100} е индолил, който по желание е заместен с R_1; (4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилинът е представен с формула VII



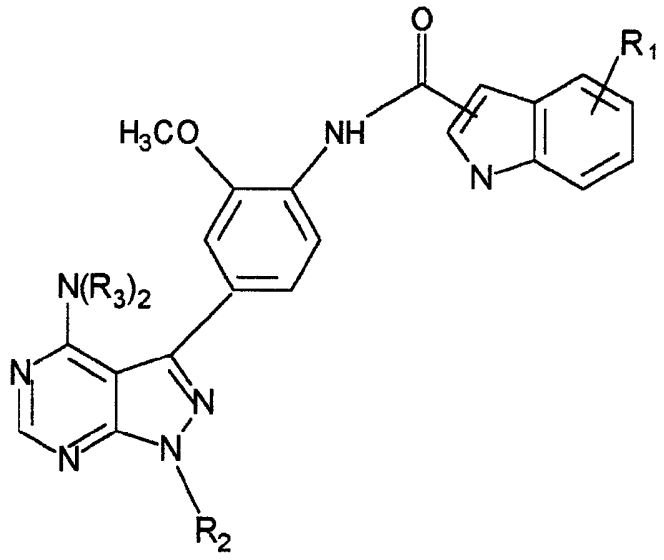
VII.

а междинното съединение 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил е представено с формула VIII



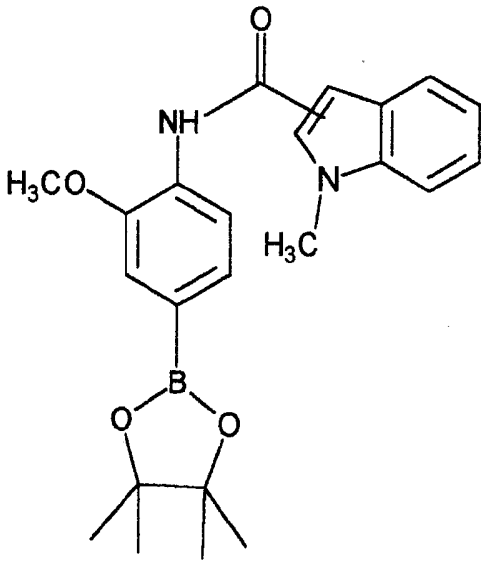
VIII.

а получените съединения съгласно изобретението могат дъ се представят съответно с формула IX



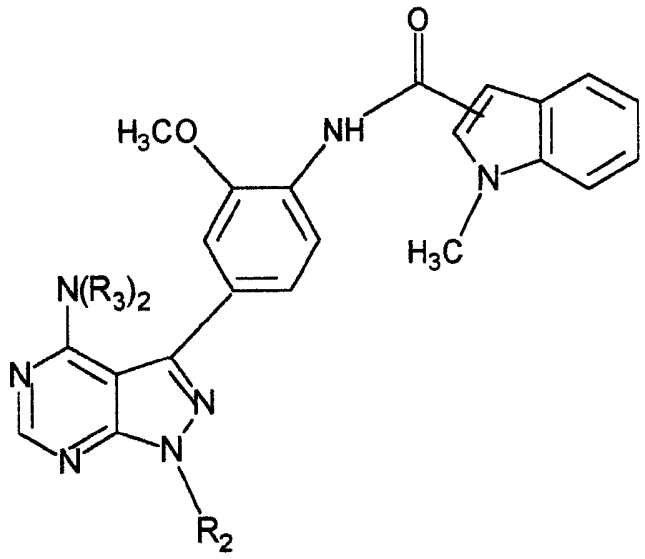
IX.

Съгласно по-предпочитан вариант за изпълнение на изобретението, в методите на схеми XII и XIII 4 методът за получаване на киселия хлорид (II), Z^{100} е 1-метил-индол-2-ил, или 1-метил-индол-3-ил; (4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилинът е представен с формула VII; а междинното съединение 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил е представен с формула X



X.

а получените съединения съгласно изобретението могат дъ се представят съответно с формула XI



XI.

Съгласно по-предпочитан вариант за изпълнение на изобретението, R_2 е 4-(4-метилпиперазино)циклохексил в който и да е от описаните по-горе методи.

VEGF's са единствените, в които те са само ангиогенни растежни фактори, известни, че подпомагат свръхпропускливостта на съдовете, и образуването на едем. Разбира се, свръхпропускливост на съдовете и едем, които са асоциирани с експресирането, или с прилагането на много други растежни фактори, изглежда, че се медиират посредством продуциране на VEGF. Възпалителните цитокини стимулират продуцирането на VEGF. Хипоксията води до отбелязано свръхрегулиране на VEGF в много тъкани, от което следват ситуации, включващи инфаркт, запушване, исхемия, анемия, или циркулационно увреждане, характерно призоваващи VEGF/VPF медиирани отговори. Свръхпропускливост на съдовете, асоциирана с едем, променено трансендотелно разместване и макромолекулен кръвоизлив, който често се придружава от диапедеза, може да доведе до отлагане на матрикс в излишък, грешки в стромалното пролифериране, фибрози, и т.н. От това, следва,

че VEGF-медиирана пропускливаст на съдовете може значително да улеснява смущения с тези етиологични качества.

Поради вграждане на бластоцист, развитието на плацентата и ембриогенезиса са зависими от ангиогенезиса, някои съединения съгласно изобретението са полезни като контрацептивни средства, и като средства срещу плодовитост.

Има се предвид, че изброените по-горе смущения се медиират в значителна степен посредством протеин тирозин киназна активност, включително KDR/VEGFR-2 и/или Flt-1/ VEGFR-1 и/или TIE-2 тирозин кинази. Чрез инхибиране активността на тези тирозин кинази, прогресирането на изброените смущения се инхибира, тъй като ангиогенната компонента, или компонентата на свръхпропускливостта на съдовете за болестното състояние е силно намалена. Действието на някои съединения съгласно това изобретение, поради тяхната селективност за специфични тирозин кинази, води до намаляване до минимум на страничните ефекти, които биха се появили, ако се използват по-малко селективни тирозин киназни инхибитори. Някои съединения съгласно изобретението също така са ефективни инхибитори на FGFR, PDGFR, c-Met и IGF-1-R. Тези рецептори на кинази могат директно, или индиректно да засилват ангиогенните и хиперпролиферативните отговори при различни заболявания, от което следва, че тяхното инхибиране може да забави прогресирането на болестта.

Съединенията съгласно това изобретение имат инхибираща активност срещу протеин кинази. Такаче, тези съединения модулират сигнална трансдукция чрез протеин кинази. Съединения съгласно това изобретение инхибират протеин кинази от класове серин/треонин и тирозин киназа. По-специално, тези съединения селективно инхибират активността на KDR/FLK-

1/VEGFR-2 тирозин кинази. Някои съединения съгласно това изобретение също така инхибират активността на допълнителни тирозин кинази, такива като Flt-1/VEGFR-2, Flt-4, Tie-1, Tie -2, FGFR, PDGFR, IGF-1-R, c-Met, Src-подсемейство кинази, такива като Lck, Src, hck, fgr, fyn, yes, и т.н. Освен това, някои съединения съгласно това изобретение също така инхибират значително серин/треонин кинази, такива като PKC, MAP кинази, erk, CDKs, Plk-1, или Raf-1, които играят съществена роля в клетъчната пролиферация, и в прогресирането на клетъчния цикъл. Силата и специфичността на родовете съединения съгласно това изобретение спрямо специална протеин киназа могат често да се променят и да се оптимизират посредством изменения в природата, броя и подреждането на заместителите (например, R_1, R_2, R_3, A и пръстен 1), и устройствени ограничения. Също така, метаболитите на някои съединения могат също така да притежават значителна протеин киназна инхибираща активност.

Съединенията съгласно това изобретение, когато се прилагат върху индивиди, нуждаещи се от такива съединения, инхибират свръхпропускливостта на съдовете и едем на тези индивиди. Тези съединения действат, както се предполага, чрез инхибиране активността на KDR тирозин киназа, която е въвлечена в процесите на образуване на свръхпропускливостта на съдовете и едем. KDR тирозин киназата може също така да се отнася като FLK-1 тирозин киназа, NYK тирозин киназа, или VEGFR-2 тирозин киназа. KDR тирозин киназата се активира, когато растежен фактор на съдови ендотелни клетки (VEGF), или друга активирана лиганда (такава като VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, или HIV Tat протеин) се свързват към KDR тирозин киназа рецептор, който се свързва върху повърхността

на съдови ендотелни клетки. Поради активиране на такава KDR тирозин киназа, се появява свръхпропускливост на кръвоносните съдове, и флуид се премества от кръвния поток, преминава стените на кръвоносните съдове, в промеждутъчните пространства, като по този начин образува област на едем. Диапедеза също така често придружава този отговор. По подобен начин, излишна свръхпропускливостта на съдовете може да разруши нормалното молекулно разместване през ендотелиума в критични тъкани и органи (например, бели дробове и бъбреци), като с това се предизвиква макромелекулен кръвоизлив и отлагане. След такъв остър отговор към KDR стимулиране, който се предполага, че улеснява следващия ангиогенен процес, продължително стимулиране на KDR тирозин киназа води до пролифериране и хемотаксис на съдови ендотелни клетки, и образуването на нови съдове. Чрез инхибиране на KDR тирозин киназна активност, било посредством блокиране продуцирането на активиращата лиганда, посредством блокиране свързването на активиращата лиганда към рецептора на KDR тирозин киназа, посредством предотвратяване димеризиране и трансфосфорилиране на рецептора, посредством на ензимната активност на KDR тирозин киназа (инхибиране функция за фосфорилиране на ензима), или посредством някой друг механизъм, който прекъсва неговото сигнализиране downstream (D. Mukhopedhyay et al., Cancer Res. 58:1278-1284 (1998) и литературните справки там), свръхпропускливост, така както и асоциирания с нея кръвоизлив, следващо образуване на едем и отлагане на матрикс, и ангиогенни отговори, могат да бъдат инхибирани и сведени до минимум.

Една група предпочитани съединенията съгласно това изобретение имат свойството да инхибират KDR тирозин киназна активност без съществено инхибиране на Flt-1 тирозин киназна активност (Flt-1 тирозин киназа също така се отнася като VEGFR-1 тирозин киназа).

И KDR тирозин киназа, и Flt-1 тирозин киназа, се активират чрез VEGF свързване към рецептори на KDR тирозин киназа и към рецептори на Flt-1 тирозин киназа, съответно. Някои предпочитани съединения съгласно това изобретение са единствени, поради това, че те инхибират активността на един VEGF-рецептор на тирозин киназа (KDR), който се активира чрез активиране на лиганди, но не инхибира други рецептор тирозин кинази, такива като Flt-1, които също така се активират чрез някои активиращи лиганди. По този начин, някои предпочитани съединения съединения съгласно това изобретение, са, поради това, селективни по отношение на тяхната тирозин киназна инхибираща активност.

Съгласно един вариант за изпълнение, настоящето изобретение предоставя метод за лечение на медиирано от протеин киназа състояние у пациент, който се състои в прилагане върху пациента на терапевтично, или профилактично ефективно количество на едно, или повече съединения с формула I.

"Медиирано от протеин киназа състояние", или "състояние, медиирано от протеин киназна активност" е медицинско състояние, такова като заболяване, или друго нежелателно физическо състояние, генезисът, или прогресирането на което зависи, най-малко отчасти, от активността на най-малко една протеин киназа. Протеин киназата може да бъде, например, протеин тирозин киназа, или протеин серин/треонин киназа.

Пациентът, който трябва да бъде лекуван, може да бъде което и да е животно, и за предпочитане е бозайник, такъв като домашно животно, или селскостопански животни. По-предпочитано, пациентът е човек.

"Терапевтично ефективно количество" е количество от съединение с формула I, или комбинация от две, или повече такива съединения, които инхибират, напълно, или частично, прогресирането на състоянието, или облекчава, най-малко частично, един, или повече симптоми на състоянието. Терапевтично ефективно количество може също така да бъде количество, което е профилактично ефективно. Количеството, което е терапевтично ефективно, зависи от едрината на пациента, и от вида, състоянието, което трябва да се лекува, от това колко тежко е състоянието, и от получените резултати. За даден пациент, терапевтично ефективно количество може ба се определи посредством методи, известни на специалистите в областта на техниката.

Методът съгласно настоящето изобретение е полезен при лечението на медиирани от протеин киназа състояния, такива като което и да е от състоянията, описани по-горе. Съгласно един вариант за изпълнение на изобретението, състоянието медиирано от протеин киназа се характеризира чрез нежелателен ангиогенезис, едем, или стромално отлагане. Например, състоянието може да е една, или повече язви, такива като язви, предизвикани от бактериални, или гъбични инфекции, язви на Mooren, и язвуни колити. Състоянието може също така да се дължи на микробна инфекция, такава като лаймска болест, сепсис, септичен шок, или инфекции от херпес симплекс, херпес Зостер, вирес на човешки имунодефицит, протозоа, токсоплазмоза, или парапоксвирус; ангиогенни смущения,

такива като болест на von Hippel Lindau, полициститно заболяване на бъбреците, пемфигоид, болест на Paget и псориазис; репродуктивно състояние, такова като ендометриоза, синдром на хиперстимулиране на яйчниците, прееклампсия, или менометрорагия; фибротично, или едемично състояние, такива като саркоидоза, фиброза, цироза, тироидит, системен хипервискозен синдром, болест на Osler-Weber-Rendu, хронично оклузивно пулмонарно заболяване, аства, и едем вследствие на изгаряния, травма, облъчване, удар, хипоксия, или исхемия; или възпалително/имунологично състояние, такова като системен лупус, хронично възпаление, гломерулонефрит, синовит (възпаление на синовиалната обвивка), възпалително заболяване на червата, болест на Crohn, ревматоиден артрит, остеоартрит, мултиплена склероза, и отхвърляне на трансплантати. Подходящи медиирани от протеин киназа състояния също така включват сърповидна анемия, остеопороза, остеопетроза, индуцирана от тумор хиперкалцемия и метастази в костите. Освен това медиирани от протеин киназа състояния, които могат да се лекуват чрез метода на настоящето изобретение включват вътреочни състояния, такива като вътреочен едем, или едем на макулата, вътреочно неоваскуларно заболяване, склерит, радиална кератотомия, увеит, витрит, миопия, очна дупка, хронично отлепяне на ретината, усложнения след лазерно лечение, конюнктивит, болест на Stsrgsrdt, болест на Eales, допълнител-но към ретинопатия, или дегенериране на макулата.

Съединения съгласно настоящето изобретение също така са полезни при лечението на сърдечносъдови състояния, такива катопатеросклероза, рестеноза, запушване на съдове и каротидно обструктивно заболяване.

Съединения съгласно настоящето изобретение също така са полезни при лечението на свързани с раково заболяване индикации, такива като твърд тумор, саркома (по-специално саркома на Ewing и остеосаркома), ретинобластома, рабдомиосаркома, невробластома, хематопоетична малигненост, включително левкемия и лимфома, индуцирани от тумор плеврална, или перикардиална изливания, и злокачествени асцити.

Съединения съгласно настоящето изобретение също така са полезни при лечението на синдром на Crow-Fukase (POEMS) и диабетни състояния, такива като глаукома, диабетна ретинопатия и микроангиопатия.

Семействата Src, Tec, Jac, Map, Csk, NFkB и Syk на кинази играят основна роля при регулирането на имунна функция. Семейството Src понастоящем включва Fyn, Lck, Fgr, Fes, Lyn, Src, Yrk, Fyk, Yes, Hck, и Blk. За семейството Src обикновенно се разбира, че включва само Zap и Syk. Семейството TEC включва Tec, Btk, Rlk и Itk. Семейството Janus на кинази се включва в трансдукцията на растежен фактор и провъзпалителни цитокинни сигнали посредством многобройни рецептори. Въпреки че BTK и ITK, членове на семейството Tec на кинази, играе по-малко добре изяснена роля в имунобиологията, тяхното модулиране чрез инхибиране може да се докаже терапевтично благоприятно. За семейството Csk понастоящем се разбира, че включва Csk и Chk. Киназите RIP, IRAK-1, IRAK-2, NIK, p38 MAP кинази, Jnk, IKK-1 и IKK-2 се включват в пътечки на сигнална трансдукция за ключови провъзпалителни цитокини, такива като TNF и IL-1. Благодарение на тяхното способност да инхибират една, или повече от тези кинази, съединенията с формула I могат да функционират като

имуномодулаторни средства, полезни за поддържане на алографни, лечението на автоимунни заболявания и лечението на сепсис и септичен шок. Поради тяхната способ-ност да регулират мигрирането, или активирането на Т клетки, В-клет-ки, мастни клетки, моноцити и неутрофили, тези съедине-ния биха могли да се използват за лечение на такива авто-имунни заболявания и сепсис. Предотвратяване на отхвърлянето на трасплантант, било host versus graft за трансплантант на твърд орган, било host versus graft за костен мозък, са ограничени от токсичност на разполагаемите понастоящем имуносупресивни средства и може да се повлияе благоприятно от ефикасно лекарство с подобрени терапевтич-ни показания. Експерименти с гени мишени показват основната роля на Src в биологията на остеокластите, клетките отговорни за резорбиране на костите. Съединенията с формула I, поради тяхната способност да регулират Src, могат също така да бъдат полезни при лечението на остеопороза, остеопетроза, болест на Paget, индуцирана от тумор хиперкалемия и при лечението на метастази в костите.

За голям брой протеин кинази беше демонстрирано, че са протоонкогени. Разкъсване на хромозома (при Itk киназа точка на разкъсване на хромозом 5), транслокиране както в случая с Abl генът с BCR (Philadelphia chromosome), окастряне в примери такива като c-Kit, или EGFR, или мутиране (например, Met) водят до изграждането на нерегулирани протеини, конвертиращи ге от протоонкогенни в онкогенни продукти. В други тумори, онкогенезисът се ръководи от взаимодействия на рецептори на автокринни, или паракринни лиганда/растежен фактор. Членове на src-семейството на киназите характерно се въвличат в downstream сигнална трансдукция, засилвайки с

това онкогенезиса и те самите могат да станат онкогенни чрез свръх-експресиране, или мутиране.

Чрез инхибиране на протеин киназната активност на тези протеини, болестният процес може да се разруши. Съдова рестеноза може да въвлече FGR и/или PDGF-подпомогнато пролифериране на клетки на гладката мускулатура и ендотелни клетки. Лигандното стимулиране на FGR, PDGFR, IGF1-R и c-Met in vivo е проангиогенно, и засилва смущенията, зависещи от ангиогенезиса. Инхибирането на FGFr, PDGFr, c-Met, или IGF1-R киназни активности индивидуално, или в комбинация, може да бъде ефикасна стратегия за инхибиране на тези феномени. Така съединения с формула I, които инхибират киназната активност на нормални, или с отклонения членове на семейството на c-kit, c-met, c-fms, src, EGFr, erbB2, erbB4, BCR-Abl, PDGFr, IGF1-R и други рецепторни, или цитозолни тирозин кинази може да е ценно при лечението на доброкачествени и неопластични пролиферативни заболявания.

При много патологични състояния (например, първични твърди тумори и метастази, саркома на Капоши, ревматоиден артрит, слепота дължаща се на неуместно вътреочно неоваскуларизиране, псориазис, и атеросклероза) прогресирането на болестта е контингент на персистираща ангиогенеза. Полипептидни растежни фактори, често продуцирани от болна тъкан, или асоциирани възпалителни клетки, и съответстващите им специфични рецептори тирозин кинази на ендотелни клетки (например, KDR/VEGFR-2, Flt-1/VEGFR-1, Flt-4, Tie-2/Тек и Tie) са основни за стимулирането на растежа на ендотелни клетки, мигриране, организиране, диференциране и изграждането на необходимата нова функционална съдова система. Като резултат от активността на фактора за пропускливостта на

съдовете на VEGF при медииране на свръхпропускливостта на съдовете, VEGF-стимулиране на VEGFR киназа също така се смята, че играе важна роля при формирането на туморни асцити, церебрални и пулмонарни едеми, плеврални и перикардиални изливания, реакции на свръхчувствителност от забавен тип, едем на тъкан и нарушена функция на орган след травма, изгаряния, исхемия, диабетни усложнения, ендометриоза, синдром на възрастово респираторно страдание (ARDS), хипотенсия и свръхпропускливост свързани със след кардиопулмонарен байпас, и вътреочен едем, водещ до глаукома, или слепота, дължаща се на неуместно неоваскуларизиране. Освен VEGF, напоследък са идентифицирани VEGF-C и VEGF-D, и вирусно кодирани VEGF-E, или HIV-Tat протеин могат също така да предизвикат отговор със свръхпропускливост на съдовете, посредством стимулиране на VEGFR киназа. KDR/VEGFR-2 и/или Tie-2 се експресират също така в избрана популация хематопоетични стволни клетки. Някои членове на тази популация са плурипотентни по природа, и могат да бъдат стимулирани с растежни фактори да се диференциират в ендотелни клетки и участват във васкулогенетични ангиогенни процеси. Поради тази причина, те са наречени Ендотелни прогениторни клетки (Endothelial Progenitor Cells) (EPCs) J. Clin. Investig. 103:1231-1236 (1999)). При някои прогенитори, Tie-2 може да играе роля при тяхното вербуване, прилепване, регулиране и диференциране (Blood, 2317-4326 (1997)). Някои средства съгласно формула I, способни да блокират киназната активност на ендотелни клетки специфични кинази, поради това могат да инхибират прогресиране на заболяване, включващо тези ситуации.

Смята се, че съдовото дестабилизиране на антагонистичната лиганда на Tie-2 (Ang2) индуцира нестабилно "пластично" състояние в ендотелиума. При наличието на високи нива VEGF може да се получи силен ангиогенен отговор; обаче, в отсъствието на VEGF, или VEGF-свързани стимули, пряка регресия на съдовете и ендотелния апоптозис може да се появи (Genes and Devel. 13: 1055-1066 (1999)). По аналогичен начин, Tie-2 киназен инхибитор може да бъде проангиогенен, или антиангиогенен в присъствие, или отсъствие на VEGF-свързани стимули, съответно. От това следва, че Tie-2 инхибитори могат да се използват с подходящ проангиогенен стимул, такъв като VEGF, за да подпомогнат терапевтичен ангиогенезис при ситуации, такива като зарастване на рани, инфаркт и исхемия.

Съединенията с формула I, или техни соли, или фармацевтични състави, съдържащи терапевтично ефективно количество от тях, могат да се използват при лечението на състояния, медиирани от протеин киназа, такива като доброкачествени и неопластични пролиферативни заболявания и смущения на имунната система, както се описва по-горе. Например, такива заболявания включват автоимунни заболявания, такива като ревматоиден артрит, тироидит, диабет тип 1, мултиплена склероза, саркоидоза, възпалително заболяване на червата, болест на Crohn, миастения гравис (тежка псевдопаралитична миастения) и системен еритематозен лупус; псориазис, отхвърляне трансплантати на органи (например, отхвърляне на бъбреци, заболяване на гостоприемника спрямо присадката), доброкачествени и неопластични пролиферативни заболявания, човешки ракови заболявания, такива като рак на белите дробове, рак на гърдата, рак на стомаха, рак на мехура, рак на колона, рак на панкреаса, рак на яйчниците, рак на простатата и рак на

ректума, и хронично възпаление, гломерулонефрит, синовит (възпаление на синовиалната обвивка), ревматоиден артрит, остеоартрит, и. хематопоетични малигнени заболявания (левкемия и лимфома), и заболявания, включващи необикновенно васкуларизиране, например, диабетна ретинопатия, ретинопатия при преждевременно раждане, хороидална неоваскуларизация, дължаща се на свързано с възрастово дегенериране на макулата, и детски хемантиоми у човешки същества. Освен това, такива инхибитори могат да са полезни при лечението на смущения, включващи VEGF-медиирани едем, асцити, изливания, и ексудати, включително, например, едем на макулата, церебрален едем, остро увреждане на белите дробове и синдром на възрастово респираторно страдание (ARDS).

Съединения съгласно настоящето изобретение могат също така да са полезни при профилактиката на посочените по-горе заболявания.

Предполага се, че изброените по-горе смущения се медиират в значителна степен от протеин тирозин киназна активност, увличаща VEGF рецептори (например, KDR, Flt-1 и/или Tie-2). Като се инхибира активността на тези рецептор тирозин кинази, прогресирането на изброените смущения се инхибира, понеже ангиогенната компонента на болестното състояние силно се намалява. Действието на съединенията съгласно това изобретение, чрез тяхната селективност за специфични тирозин кинази, води до намаляване до минимум на страничните ефекти, които биха могли да се появят, ако се използват по-малко селективни инхибитори на тирозин киназа.

Съгласно друг аспект, настоящето изобретение предоставя съединения с формула I, както се дефинират в началото по-

горе, за използване като медикаменти, по-специално като инхибитори на протеин киназна активност за, например, тирозин киназна активност, серин киназна активност и треонин киназна активност. И съгласно още един друг аспект, настоящето изобретение осигурява използването на съединения с формула I, както се дефинират в началото по-горе, за получаването на медикамент за използване при инхибирането на протеин киназна активност.

Съгласно това изобретение, използват се следните дефиниции:

"Физиологично приемливи соли" се отнася до тези соли, които запазват биологичната ефективност и свойства на свободните основи, и които се получават чрез взаимодействие с минерални киселини, такива като солна киселина, бромоводородна киселина, сярна киселина, азотна киселина, фосфорна киселина, или органични киселини, такива като сулфонова киселина, карбоксилна киселина, органофосфорна киселина, метансулфонова киселина, етансулфонова киселина, р-толуенсулфонова киселина, салицилова киселина, млечна киселина, винена киселина, и други подобни.

Фармацевтични форми

Съединения съгласно това изобретение могат да се прилагат върху пациент човек самостоятелно, или под формата на фармацевтични състави, където те са смесени с подходящи носители, или инертен(ни) пълнител(и) в дози, които да лекуват, или да подобряват свръхпропускливост на съдовете, едем и асоциирани с тях смущения. Смеси от тези съединения могат, също така, да се прилагат върху пациент като обикновенни смеси, или под формата на подходящи фармацевтични състави като лекарствени форми. Терапевтично ефективна доза също

така се отнася до това количество от съединението, или съединенията, достатъчно, за да доведе до предотвратяването, или смекчаване на неуместното неоваскуларизиране, прогресиране на хиперпролиферативни смущения, едем, VEGF-асициирана свръхпропускливост и/или свързана с VEGF хипотензия. Техниките за получаването на лекарствените форми и за приложението на съединенията съгласно настоящето описание могат да се намерят в "Remington's Pharmaceutical Sciences$, Mack Publishing Co., Easton, PA, latest edition.

Начини на приложение

Подходящите начини на приложение могат, например, да включват орално приложение, очни капки, ректално, трансмускулно, местно, или интестинално приложение; парентерално доставяне, включително интрамускулно, подкожно, интрамедуларни инжекции, така както и вкарване на лекарство в гръбначномозъчния канал, директно интравентрикулно, интравенозно, интраперитонеално, вътреносово, или вътреочно инжектиране.

Алтернативно, някой може да прилага съединението по локален, по-скоро отколкото по системен начин, например, посредством инжектиране на съединението директно в едематозната област, често под формата на депо, или на лекарствена форма със забавено отделяне.

Освен това, някой може да прилага лекарството под формата на система с насочено доставяне на лекарството, например, в липозомма обвита с ендотелно клетъчно-специфично антитяло.

Състав/Лекарствена форма

Фармацевтичните състави съгласно настоящето изобретение могат да се получат по начин, който е известен, напри-

мер, посредством процеси на конвенционално смесване, разтваряне, гранулиране, правене на дражета, седиментиране, емулгиране, капсулиране, затваряне, или лиофилизиране.

Фармацевтичните състави за използване съгласно настоящето изобретение могат така да се приготвят под формата на лекарствени форми по конвенционален начин, използвайки един, или повече приемливи носители, съдържащи инертни пълнители и добавки, които улесняват обработването на активните съединения в състави, които могат да се използват фармацевтично. Подходящата лекарствена форма зависи от начина на приложение, който е избран.

За инжектиране, средствата съгласно изобретението могат да се обработят като лекарствена форма във водни разтвори, за предпочитане във физиологично съвместими буфери, такива като разтвор на Hanks, Рингеров разтвор, или буферен физиологичен разтвор. За трансмукозно приложение, подходящи средства проникващи през бариерата, които са позволени, се използват за лекарствената форма. Такива проникващи средства обикновенно са известни известни в областта на техниката.

За орално приложение, съединенията могат да се приготвят като лекарствени форми лесно, чрез комбиниране на активните съединения с фармацевтично приемливи носители, добре известни в областта на техниката. Такива носители, даващи възможност на съединенията съгласно изобретението да бъдат приготвени като лекарствени форми като таблетки, пилюли, дражета, капсули, течности, гелове, сиропи, мътилки, суспензии, и други подобни, за орално усвояване от пациент, който трябва да се лекува. Фамацевтични състави за орално използване могат да се получат чрез комбиниране на активно съеди-

нение с твърд инертен пълнител, по избор смилайки получената смес, и обработвайки сместа в гранули, след като се прибавят подходящи помощни средства, при желание, да се получат сърцевини на таблетки, или дражета. Подходящи инертни пълнители са, по-специално, пълнители, такива като захари, включващи лактоза, захароза, манитол, или сорбитол; целулозни състави, такива като, например, царевично нишесте, пшенично нишесте, оризено нишесте, картофено нишесте, желатин, смола трагакант, метил целулоза, хидроксипропилметил-целулоза, натриева карбоксиметилцелулоза, и/или поливинилпиролидон (PVP). При желание, могат да се прибавят дезинтегриращи средства, такива като поливинил пиролидон с напречни връзки, агар-агар, или алгинова киселина, или нейни соли, такива като натриев алгинат.

Сърцевини за дражета се осигуряват с подходящо покритие. За тази цел могат да се използват концентрирани захарни разтвори, които могат по избор да съдържат гумиарабика, талк, поливинил пиролидон, карбопол гел, полиетилен гликол, и/или титанов диоксид, глазиращи разтвори, и подходящи органични разтворители, или смеси от разтворители. Багрила, или пигменти могат да се прибавят към обвивките на таблетките, или драже-тата, за идентифициране, или за характеризиране на различни комбинации от дозите на активното съединение.

Фармацевтични състави, които могат да се използват орално включват капсули с избутване (push-fit), направени от желатин, така както и меки, запечатани капсули, направени от желатин и пластификатор, такъв като глицерол, или сорбитол. Капсулите с избутване могат да съдържат активните съставни части размесени с пълнител, такъв като лактоза, свързващи средства, такива като нишесте, и/или омазняващи средства,

такива като талк, или магнезиев стеарат, и, по избор, стабилизатори. В меките капсули активните съставни части могат да са разтворени, или суспендирани в подходящи течности, такива като мастни масла, течен парафин, или течни полиетилен гликоли. Освен това, могат да се прибавят стабилизатори. Всички лекарствени форми за орално приложение трябва да бъдат в дози, подходящи за такова приложение.

За приложение в устната кухина, съставите могат да са под формата на таблетки, или на бонбони за смукане, приготвени като лекарствени форми по конвенционален начин.

За приложение чрез инхалиране, съединенията за използване съгласно настоящето изобретение, се доставят съответно под формата на аерозолни пулверизиращи форми от опаковки под налягане, или пулверизатор, с използването на подходящ пропелент, например, дихлородифлуорометан, трихлорофлуорометан, дихлоротетрафлуороетан, въглероден диоксид, или друг подходящ газ. В случаите на аерозол под налягане, единичната доза за еднократно приложение може да се определи, като се предостави клапа за доставяне на отмерено соличество. Могат да се приготвят капсули и патрони например от желатин, за използване в инхалатор, или инсуфлатор, съдържащи праховидна смес от съединение и подходяща праховидна база, такава като лактоза, или нишесте.

Съединенията могат да се приготвят като лекарствени форми за парентерално приложение чрез инжектиране, например, голяма инжекция, или непрекасната инфузия. Лекарствените форми за инжектиране могат да се представят като единични форми за еднократно дозиране, например, ампули, или като контейнери с много дози, с прибавен консервант. Съставите могат да са под формите на суспензии, разтвори, или

емулсии в маслени, или водни вехикулуми, и могат да съдържат средства за образуване на лекарствената форма, такива като суспендиращи, стабилизиращи и/или диспергиращи средства.

Фармацевтичните лекарствени форми за парентерално приложение вкрючват водни разтвори на активните съединения във водо-разтворима форма. Освен това, суспензии от активните съединения могат да се получат като подходящи маслени инжекционни суспензии. Подходящите липофилни разтвори, или вехикулуми включват мастни масла, такива като сусамово масло, или синтетични мастни кисели естери, такива като етил олеат, или триглицериди, или липозоми. Водните инжекционни суспензии могат да съдържат вещества, които повишават вискозитета на суспензията, такива като натриева карбоксиметил целулоза, сорбитол, или декстрин. По избор, суспензиите могат също така да съдържат подходящи стабилизатори, или средства, които повишават разтворимостта на съединенията, което да позволи получаването на разтвори с високи концентрации.

Алтернативно, активната съставна част може да е в прахообразна форма за смесване с подходящ вехикулум, например, стерилна безпирогенна вода, преди използване.

Съединенията могат също така да се приготвят под формата на ректални състави, такива като супозитории, или клизми, например, съдържащи конвенционални бази за супозитории, такива като какаово масло, или други глицериди.
Асвен описаните преди това лекарствени форми, съединенията също така могат да се приготвятпод формата на депо състави. Такива лекарствени форми с продължително действие могат да се прилагат посредством имплантиране (например, подкожно,

или интрамускулно, или посредством интрамускулно инжектиране). Така, например, съединенията могат да се приготвят като лекарствени форми с подходящ полимерни, или хидрофобни продукти (например, като емулсии в подходящо масло), или йонообменни смоли, или като умерено разтворими производни, например, като умерено разтворима сол.

Пример за фармацевтичен носител за хидрофобни съединения съгласно изобретението е съразтворител, съдържащ бензилов алкохол, неполярно повърхностно активно вещество, смесваем с вода органичен полимер, и водна фаза. Система от съ-разтворители може да е VPD система от съ-разтворители. VPD е разтвор от 3 % тегло/обем бензилов алкохол, 8 % тегло/обем неполярно повърхностно активен полисорбат 80, и 65 % тегло/обев полиетилен гликол 300, съставено в абсолютен етанол. Системата от съ-разтворители VPD (VPD:5W) се състои от VPD разреден 1:1 с 5 % декстроза във воден разтвор. Системата от съ-разтворители разтваря хидрофобни съединения добре, а тя самата продуцира ниска токсичност при системно прилагане. Естествено, пропорциите на системата съразтворители може да варира значително, без да се нарушават нейните характеристики на разтворимост и токсичност. Също така, идентичността на съставните части в съ-разтворителите може да варира: например, други ниско токсични неполярни повърхностно активни вещества могат да се използват, вместо полисорбат 80; фракционният размер на полиетилен гликола може да варира; други биосъвместими полимери могат да заместят полиетилен гликола, например, поливинил пиролидон; и други захари, или полизахариди могат да заместят декстрозата.

Алтернативно, могат да се използват други доставящи системи за хидрофобни фармацевтични съединения. Липозоми и емулсии са добре известни примери за доставящи вехикулуми, или носители за хидрофобни лекарства. Някои органични разтворители, такива като диметисулфоксид също така могат да се използват, обаче обикновенно с цената на по-висока токсичност. Освен това, съединенията могат да се доставят, използвайки система със забавено отделяне, такива като полупропускливи форми на твърди хидрофобни полимери, съдържащи терапевтично средство. Различни продукти със забавено отделяне са създадени, и са добре известни на специалистите в областта на техниката. Капсулите със забавено отделяне могат, в зависимост от тяхната химична природа, да отделят съединенията в продължение на няколко седмици до повече от 100 дни. в зависимост от химичната природа и биологичната стабилност на терапевтичния реактив, могат да се използват допълнителни стратегии за стабилизиране на протеина.

Фармацевтичните състави също така могат да съдържат подходящи носители, или инертни пълнители в твърда, или гелни фаза. Примерите за такива носители, или инертни пълнители включват, но без да се ограничават от, калциев карбонат, калциев фосфат, различни захари, нишесте, целулозни производни, желатин, и полимери, такива като полиетилен гликоли.

Много от съединенията съгласно изобретението могат да се осигурят като соли с фармацевтично съвместими противоположно натоварени йони. Фармацевтично съвместими соли могат да се образуват с много киселини, включително, но без да се ограничават от, солна, сярна, оцетна, млечна, винена,

ябълчна, янтърна, и т.н. киселини. Солите имат тенденция да са по-разтворими във водни, или други протонни разтворители, отколкото са в съответните форми на свободна основа.

Ефективно дозиране

Фармацевтични състави, подходящи за използване съгласно настоящето изобретение включват състави, в които активните съставни части се съдържат в ефективно количество, за да се постигне предназначената за тях цел. По-специално, терапевтично ефективно количество означава количество, ефективно да предотврати развитието на, или да облекчи съществуващите симптоми на субекта, който трябва да се лекува. Определянето на ефективните количества е във възможностите на специалистите в областта на техниката.

За всяко съединение, използвано съгласно метода на изобретението, терапевтично ефективната доза може да се оцени инициално от клетъчно изследване. Например, доза може да се приготви като лекарствена форма в клетъчни и животински модели, за постигане на повтарящ се обхват от концентрация, който включва IC_{50}, както се определя в клетъчния анализ (например, концентрацията на изследваното съединение, което достига половин-максимално инхибиране на дадена протеин киназна активност). В някои случаи е уместно да се определи IC_{50}, в присъствие на 3 до 5 % серумен албумин, тъй като такова определение е приблизително до свързващите ефекти на плазмен протеин на съединението. Такава информация може да се използва за по-сигурно определяне на полезните дози у човек. Освен това, най-предпочитаните съединения за системно приложение ефективно инхибират протеин киназно сигнализиране в незасегнати клетки на нива, които се достигат сигурно в плазмата.

Терапевтична доза е това количество от съединението, което води до подобряване на симптомите у пациент. Токсичност и терапевтична ефективност на такива съединения може да се определи посредством стандартни фармацевтични процедури в клетъчни култури, или експериментални животни, например, за определяне максимално толерираната доза (MTD) и ED_{50} (ефективна доза за 50 % максимален отговор). Съотношението на дозите между ефектите на токсичност и терапевтичност е терапевтичният индекс и може да се изрази като съотношение между MTD и ED_{50}. Съединения, които показват високи терапевтични индекси са предпочитани. Данните, получени от тези изследвания на клетъчни култури и изследвани животни, могат да се използват за формулиране на обхват на дозиране за използване при човек. Дозирането на такива съединения лежат за предпочитане в гравиците на циркулиращи концентрации, които включват ED_{50} с ниска, или никаква токсичност. Дозирането може да варира в тези граници, в зависимост от използваната единична форма за еднократно дозиране, и от използвания начин на приложение. Точната лекарствена форма, начина на приложение и дозирането могат да се изберат от всеки лекар с оглед състоянието на пациента. (виж, например, Fingl et al., 1975, in "The Pharmdcological Basis of Therapeutics", Ch. 1 p1). При лечението по време на кризи, приложението на силен болус, или инфузия, достигаща MTD, може да е необходимо, за да се получи бълз отговор.

Дозираното количество и интервалите могат да се нагласят индивидуално, за да се осигурят плазмени нива от активната част, които са достатъчни да поддържат киназа модулиращите ефекти, или минимална ефективна концентрация (MEC). MEC варира за всяко съединение, но може да се оцени от дан-

ни in vitro; например, концентрацията, необходима за осъществяване на 50 – 90 % инхибиране на протеин киназа, като се използва изследването, описано тук. Дозите, необходими за осъществяване на МЕС зависят от индивидуалните характеристики и начина на приложение. Обаче, изследване с BETX, или биологично изследване, могат да се използват, за определяне на плазмени концентрации.

Интервалите на дозиране могат също така да се определят, като се използва стойността на МЕС. Съединенията трябва да се прилагат, като се използва схема, която поддържа плазмени нива над МЕС за 10 – 90 % от времето, за предпочитане между 30 – 90 %, и най-предпочитано между 50 – 90 %, докато се осъществи желаното подобрение на симптомите. В случаите на локално приложение, или селективно извличане, ефективната локална концентрация на лекарството може да не се сварзва с плазмена концентрация.

Количеството приложен съста, разбира се, зависи от субекта, сойто трябва да се лекува, от теглото на субекта, от това колко тежко е засегнат, от начина на прилагане, и от преценката на лекаря.

Опаковка

Съставите могат, при желание, да се предлагат в опаковка, или дозиращо устройство, което може да съдържа една, или повече единични форми за еднократно дозиране, съдържащи активната съставни част. Опаковката може, например, да съдържа метално, или пластмасово фолио, такова като блистерна опаковка. Опаковката, или дозиращото устройство могат да се придружават от инструкции за приложение. Състави, съдържащи съединения съгласно изобретението, като лекарствена форма в съвместим фармацевтичен носител могат

също така да се получат, поставени в подходящ контейнер, и с маркировка за лечение на посоченото състояние.

При някои лекарствени форми може да е благоприятно да се използват съединения съгласно настоящето изобретение под формата на частички с много малки размери, например, както се получават при смилане с флуидна енергия.

Използването на съединения съгласно настоящето изобретение при получаването на фармацевтични състави се илюстрира посредством следващото описание. Съгласно това описание, терминът "активна съставна част" означава което и да е съединение съгласно изобретението, а по-специално което и да е съединение, което е крайният продукт на един от предхождащите примери.

a) Капсули

При получаването на капсули, 10 тегловни части активно съединение и 240 тегловни части лактоза могат да се деагрегират и да се смесят. Сместа може да се пълни в твърди желатинови капсули, като всяка една капсула съдържа единична доза за еднократно дозиране, или част от единична доза за еднократно дозиране на активното съединение.

b) Таблетки

Таблетки могат да се получат от следващите съставни части.

Тегловни части	
Активна съставна част	10
Лактоза	190
Царевично нишесте	22
Поливинилпиролидон	10
Магнезиев стеарат	3

Активното съединение, лактозата и малко от нишестето могат да се де-агрегират, да се размесят, и получената смес може да се гранулира с разтвор на поливинил-пиролидона в етанол. Сухият гранулат може да се смеси с магнезиевия стеарат и остатъка от нишестето. След това сместа се пресова в машина за таблетиране, при което се получават таблетки, всяка една от които съдържа единична доза за еднократно дозиране, или част от единична доза за еднократно дозиране на активното съединение.

c) Таблетки с покритие за разтваряне в червата

Таблетките могат да се получат чрез метод, описан в (b) по-горе. Таблетките могат да се покрият посредством конвенционален начин, използвайки разтвор от 20 % целулозен ацетат фталат и 3 % диетил фталат в етанол: дихлорметан (1:1).

d) Супозитории

При получаването на супозитории, 100 тегловни части активно съединение могат да се инкорпорират с 1300 тегловни части триглицеридна база за супозитории, и сместа се приготва като лекарствена форма супозитории, всеки един от които съдържа терапевтично ефективно количествоот активната съставна част.

В съставите съгласно настоящето изобретение активното съединение може, при желание, да се асоциира с други фармакологично съвместими активни съставни части. Например, съединенията съгласно това изобретение могат да се прилагат в комбинация с удно, или повече допълнителни фармацевтични средства, които инхибират, или предотвратяват продуцирането на VEGF, или ангиопоетини, смекчават интрацелуларните отговори към VEGF, или ангиопоетини, блок-

ират интрацелуларната сигнална трансдукция, инхибират свръхпропускливостта на съдовете, намаляват възпалението, или инхибират, или предотвратяват образуването на едем, или неоваскуларизиране. Съединенията съгласно изобретението могат да се прилагат преди, след, илиедновременно с допълнителното фармацевтично средство, чийто курс на приложение е подходящ. Допълнителното фармацевтично средство включва, но не се ограничава от, стероиди против едем, NSAIDS, ras инхибитори, анти-TNF средства, анти-IL1 средства, антихистамини, PAF-антагонисти, COX-1 инхибитори, COX-2 инхибитори, NO синтетаза инхибитори, Akt/PTB инхибитори, IGB-1R инхибитори, PKC инхибитори, и PI3 киназа инхибитори. Съединенията съгласно изобретението и допълнителните фармацевтични средства действат или адитивно, или самозасилващо се. Така, прилагането на такава комбинация от вещества, които инхибират ангиогенезис, свръхпропускливост на съдове и/или инхибират образуването на едем, могат да осигурят по-голямо облекчение от вредните ефекти на хиперпролиферативното смущение, ангиогенезис, свръхпропускливост на съдове, или едем, отколкото прилагането на което и да е вещество самостоятелно. При лечението на злокачествени смущения комбинации с антипролиферативни, или цитотоксични химиотерапии, или облъчване, се предвиждат.

Нястоящето изобретение също така съдържа използването на съединение с формула I като медикамент.

Друг аспект на настоящето изобретение предоставя използването на съединение с формула I, или негова сол за получаването на медикамент за лечение на свръхпропускливост на съдове, зависими от ангиогенеза смущения,

пролиферативни заболявания и/или смущения на имунната система у бозайници, по-специално у човек.

Настоящето изобретение също така предоставя метод за лечение на свръхпропускливост на съдове, неподходящо неоваскуларизиране, пролиферативни заболявания и/или смущения на имунната система, който се състои в прилагане на терапевтично ефективно количество от съединение с формула I върху бозайник, по-специално у човек, който се нуждае от това.

Силата in vitro на съединения да инхибират тези протеин кинази може да се определи посредством методики, описани подробно по-долу.

Силата in vitro на съединенията може да се определи посредством количеството инхибиране на фосфорилирането на екзогенен субстрат (например, синтетичен пептид (Z. Songyang et al., Nature. 373:536-539) посредством изследвано съединение спрямо контрола.

Получаване на KDR тирозин киназа, използвайки система от бакуловирус:

Кодиращата последователност за човешки KDR интрамолекулен домен (aa789-1354) се генерира посредством PCR, използвайки сДНК, изолирана от клетки HUVEC. Поли-His6 последователност се вкарва на N-терминала на този протеин. Този фрагмент се клонира в трансфекционен вектор pVL1393 при Xba 1 и Not 1 сайт. Рекомбинантен бакуловирус (BV) се генерира посредством съ-трансфектиране, използвайки реактив BaculoGold Transfection (PharMingen). Рекомбинантен BV е плака пречистена и се проверена посредством Western анализ. За продуциране на протеин, клетки SF-9 прораствт в среда SF-900-II при 2 x 106/ml, и се инфектират при 0,5 плаки,

образувайки единици за клетка (MOI). Клетките се обират 48 часа след инфектирането.

Пречистване на KDR

Клетки SF-9 експресиращи $(His)_6$KDR(aa789-1354) се лизират, като се прибавят 50 ml Triton X-100 лизисен буфер (20 mM Tris, pH 8,0, 137 mM NaCl, 10 % глицерол, 1 % Triton X-100, 1 mM PMSF, 10 μg/ml леупептин) спрямо клетъчен пелет от 1L на клетъчна култура. Лизатът се центрофугира при 19,000 rpm в Sorval-34 rotor в продължение на 40 минути при 4E C. Клетъчният лизат се прилага към 5 mk $NiCl_2$образуваща хелатно съединение сефарозна колона, калибрира се с 50 mM HEPES, pH 7,5, 0,3 M NaCl. KDR се елуира, използвайки същия буфер, съдържащ 0,25 M имидазол. Фракциите от колоната се анализират, използвайки изследване SDS-PAGE и ELISA (по-долу), което измерва киназна активност. Пречистеният KDR претърпява обменна реакция в 25 mM HEPES, pH 7,5, 25 mM NaCl, 5 mM DTT буфер и се съхранява на склад при –80EC.

Получаване и пречистване на човешка Tie-2 киназа

Кодиращата последователност за човешки Tie-2 интрацелуларен домен (aa775-1124) се генерира посредством PCR, използвайки сДНК, изолирана от човешка плацента като матрица. Поли-His_6 последователност се вкарва на N-терминала и тази конструкция се клонира в трансфекционен вектор pVL 1939 на Xba 1 и Not 1 сайт. Рекомбинантен BV се генерира просредством съ-трансфектиране, използвайки реактива BaculoGold Transfection (PharMingen). Рекомбинантен BV се пречиства от плаки и се проверява посредством анализ Western. За продуциране на протеин, SF-9 клетки от инсекти прораства на среда SF-900 при 2 x 106/ml, и се заразяват при

MOI с 0:5. Пречистването на His-белязаната киназа използвано при скриниране, е аналогично на това, описано за KDR.

Продуциране и пречистване на човешка Flt-1 тирозин киназа

Използва се бакуловирусен експресионен вектор pVL1393 (Phar Mingen, Los Angeles, CA). Нуклеотидна последователност кодираща поли-His6 се поставя 5' спрямо нуклеотидната област кодираща целият интрацелуларен домен на човешки Flt-1 (амино киселини 786-1338). Нуклеотидната последователност кодираща киназния домен се генерира посредством PCR, използвайки сДНК библиотеки, изолирани от клетки HUVEC. Хистидиновите остатъци способни да да се пречистят афинитетно пречистване на протеина като аналогичен начин на този за KDR и ZAP70. SF-9 клетки от инсекти се инфектират при 0,5 мултиплицитност и се събират 48 часа след посяването.

Източник на EGFR тирозин киназа

EGFR се купува от Sigma (Cat # E-3641; 500единици/50 μl), а EGF лиганда се доставя от Oncogene Research Products/Calbiochem (Cat # PF011-100).

Експресиране на ZAP70

Използва се бакуловирусен експресионен вектор pVL1393 (Pharmingen, Los Angeles, CA). Нуклеотидна последователност кодираща амино киселини M(H)6 $LVPR_9S$ се поставя 5' спрямо нуклеотидната област кодираща цяластния интрацелуларен ZAP70 (амино киселини 1-619). Нуклеотидната последователност кодираща ZAP70 областта се генерира посредством PCR, използвайки сДНК библиотеки, изолирани от Jurkat имуртализирани Т-клетки. Хистидиновите остатъци са способни на афинитетно пречистване на протеина (vide infra). Мостът $LVPR_9S$ съставя последователност за разпознаване на протеолитично разцепване чрез тромбин, способен да отдели афинитетния tag

(опашка) от ензима. SF-9 клетки от инсекти се заразяватфекции при 0,5 и се събират 48 часа след инфектирането.

Екстрахиране и пречистване на ZAP70

SF-9 клетки се лизират в буфер, състоящ се от 20 mM Tris, pH 8,0, 137 mM NaCl, 10 % глицерол, 1 % Triton X-100, 1 mM PMSF, 1 μg/ml леупептин, 10 μg/ml апротинин и 1 mM натриев ортованадат. Разтворимият лизат се нанася върху колона с хелатообразуваща сефароза HiTrap (Pharmacia) калибрирана в 50 mM HEPES, pH 7,5, 0,3 M NaCl. Слят протеин се оценява с 250 mM имидазол. Ензима се съхранява в буфер, съдържащ 50 mM HEPES, pH 7,5, 50 mM NaCl и 5 mM DTT.

Източник на протеин киназа

Lck, Fyn, Src, Blk, Csk, и Lyn, и техните окастрени форми могат да се получат посредством търговската мрежа (например, Upstate Biotechnology Inc. (Saranac Lake, N. Y) and Santa Cruz Biotechnology Inc. (Santa Cruz, Ca.)), или пречистен от известни природни, или рекомбинантни източници, използвайки конвенционални методи.

Изследване на ензимно свързан имуносорбент (ELISA) For PTKs

Изследване на ензимно свързан имуносорбент (ELISA) се използва за откриване и измерване на наличието на коназна активност. ELISA се провежда съгласно известни протоколи, които са описани, например, във Voler, et al., 1980, "Enzyme-Linked Immunosorbent Assay", In: Manual of Clinical Immunology, 2d ed., edited by Rose and Friedman, pp 359-371 Am. Soc. Of Microbiology, Washington, D. C.

Описаният протокол е адаптиран за определяне активност като се има предвид специфична PTK. Например, предпочита-

ни протоколи за провеждане на експерименти ELISA се предоставят по-долу. Адаптирането на тези протоколи за определяне активността на съединения за други членове от семейството на рецептор РТК, така както и не-рецептор на тирозин киназа тирозин кинази, са в способностите на специалистите в областта на техниката. За целите на определянето на инхибиращата активност, се използва универсален РТК субстрат (например, случаен съполимер на поли(Glu_4 Tyr), 20,000-50,000 MW), заед-но с ATP (характерно 5 μM) при концентрации приблизително двукратни на очевидно Km в изследването.

Следващите процедури се използват за изследване инхибиращия ефект на съединения съгласно това изобретение върху KDR, Flt-1, Flt-1/VEGFR-3, Tie-1, Tie-2, EGFR, FGFR, PDGFR, IGF-1-R, c-Met, Lck, Blk, Csk, Src, Lyn, Fyn и ZAP70 тирозин киназна активност:

Буфери и разтвори:

PGTPoly (Glu, Tyr) 4:1

Съхраняван прах при -20°C. Разтваря се прах във фосфатно буфериран физиологичен разтвор (PBS) за разтвор 50 mg/ml. Съхранява се 1 ml аликвотни части при – 20°C. Когато се приготвят блюда, разрежда се до 250 μg/ml в Gibco PBS.

Реакционен буфер: 100 mM Hepes, 20 mM $MgCl_2$, 4 mM $MnCl_2$, 5 mM DTT, 0,02 % BSA, 200 μM $NaVO_4$, pH 7,10.

ATP: Съхранявани аликвотни части от 100 mM при -20°C. Разрежда се до 20 μM във вода.

Буфер Washington: PBS с 0,1 % Tween 20.

Антитяло разтварящ буфер: 0,1 % говежди серум албумин (BSA) в PBS.

TMB субстрат: смесва се TMB субстрат и пероксиден разтвор 9:1 непосредствено преди използавенот, или се използва K-Blue Substrate от Neogen

Стоп разтвор: 1M фосфорна киселина

Процедура

1. Получаване на посявка в петриево блюдо

Разрежда се PGT изходен продукт (50 mg/ml, замразен) в PBS до 250 μg/ml. Прибавят се 125 μl на ямка Corning мозифицирана за плоскодънни блюда за ELISA (Corning #25805-96). Прибавят се 125 μl PBS към празни ямки. Покрива се със запечатваща лента и се инкубира в продължение на една нощ при 37°C. Промива се 1 x с 250 μl промиващ буфер и се суши в продълже-ние на 2 часа при 37°C в сух инкубатор. Съхраняват се покри-тите блюда в затворена камера при 4°C до използването.

2. Реакция за тирозин киназа:

- получаване на инхибиращи разтвори при 4x концентрации в 20 % DNSO във вода.

- получаване на реакционен буфер

- получаване на ензимен разтвор по такъв начин, че желаните единици да са в 50 μl, например, за KDR се прави до 1 ng/μl общо 50 ng за ямка в реакциите. Съхранява се в лед.

- Прави се 4x ATP разтвор до 20 μM от 10mM изходен продукт във вода. Съхранява се в лед.

- Прибавят се 50 μl ензимен разтвор на ямка (характерно 5 – 50 ng ензим/ямка в зависимост от специфичната активност на киназата)

- Прибавят се 25 μl 4x инхибитор

- Прибавят се 25 μl 4x ATP за изследване на инхибитор

- Инкубира се в продължение на 10 минути на стайна температура

- спира се реакцията, като се прибавят 50 μl 0,05 N HCl на ямка

- Промива се блюдото

** Крайна концентрация за реакцията: 5 μM ATP, 5 % DMSO

3. Свързване на антитяло

- разрежда се 1 mg/ml аликвотна част PY20-HRP (Pierce) антитяло (фосфотирозин антитяло) до 5 ng/ml в 0,1 % BSA I PBS в разреждане на два етапа (100x, след това 200x)

- Прибавят се 100 μl Ab на пямка. Инкубира се в продължение на 1 час при стайна температура. Инкубира се 1 час при 4C.

- Промива се 4x блюдото.

4. Цветна реакция

- получава се TMB субстрат и се прибавят 100 μl на ямка

- Контролира се OD при 650 nm докато 0,6 взаимодейства

- спирасе с 1M фосфорна киселина. Разклаща се на брояч за блюда.

- отчита се OD веднага на 450 nm.

Оптимално време за инкубиране и условия за реагиране на ензима варират леко в получаванията на ензима и се определят емпирично за всяка партида.

За Lck, използваният реакционен буфер е 10 mM MOPSO, pH 6,5, 4 mM $MnCl_2$, 20 mM $MgCl_2$, 5 mM DTT, 0,2 % BSA, 200 mM $NaVO_4$ при аналогични условия на изследване.

Съединенията с формула I могат да имат терапевтично използване при лечението на заболявания, обхващащи и идентифицирани, включващи такива, които не са посочени тук, както

и все още неидентифицирани протеин кинази, които се инхибират от съединения с формула I. Всички съединения дадени като примери тук инхибират значително FGDR, PDGFR, KDR, Tie-2, Lck, Fyn, или Src в 50 микромоларни концентрации, или по-ниски. Някои съединения съгласно това изобретение също така инхибират значително други тирозин кинази, или серин/треонин кинази, такива като cdc2 (cdk1) в 50 микромоларни концентрации, или по-ниски.

Източник на Cdc

Човешкият рекомбинантен ензим и буфер за изследване могат да се получат чрез търговската мрежа (New England Biolab, Beverly, MA. USA), или да се пречистят от известни природни и рекомбинантни източници, използвайки конвенционални методи.

Изследване Cdc

Използваният протокол е този, който предоставя с търговските реактиви с незначителни модификации. Накратко, реакцията протича в буфер, съдържащ 50 mM Tris pH 7,5, 100 mM NaCl, 1 mM EGTA, 2 mM DTT, 0,01 % Brij, 5 % DMSO и 10 mM $MgCl_2$ (търговски буфер) с добавка от свеж 300 μM ATP (31 μCi/ml) и 30 μg/ml хистон вид IIIss крайна концентрации. Реакционнен обем от 80 μB, съдържащ единици ензим, се върти в продължение на 20 минути при 25 градуса C в присъствието, или в отсъствието на инхибитор. Реакцията се спира, като се прибавят 120 μL 10 % оцетна киселина. Субстрата се отделя от некорпорираната маркировка чрез накапване на сместа върху фосфоцелулозна хартия, последвано от 3 промивания от по 5 минути всяко едно, с 75 mM фосфорна киселина. Измерва се броенето с бетаброяч в присъствие на течно сцинтилиращо средство.

Някои съединения съгласно това изобретение инхибират значително cdc2 в концентрации по-ниски от 50 uM.

Източник на PKC киназа

Каталитичвата подединица на PKC може да се получи чрез търговската мрежа (Calbiochem).

PKC киназа изследване

Каталитичната подединица на PKC може да се получи посредством търговската мрежа (Calbiochem).

PKC киназна активност

Изследване на радиоактивна киназа се използва съгласно публикувана методика (Yasuda, I., kirahimoto, A., Tanaka, S., Tominaga, M., Sakurai, A., Nishizuka, Y. Biochemical and Biophysical Research Communication 3&166, 1220-1227 (1990)). Накратко, всички реакции се осъществяват в киназен буфер, състоящ се от 50 mM Tris-HCl, pH 7,5, 10 mM $MgCl_2$, 2 mM DTT, 1 mM EGTA, 100 μM ATP, 8 μM пептид, 5 % DMSO и ^{33}P ATP (8Ci/mM). Съединението и ензима се смесват в реакционния съд и реакцията се инициира посредством прибавяне на ATP и субстратна смес. След спиране на реакцията чрез прибавяне на 10 μL спиращ буфер (5 mM ATP в 75 mM фосфорна киселина), част от сместа се накапва върху фосфоцелулозни филтри. Накапаните проби се промиват 3 пъти в 75 mM фосфорна киселина при стайна температура в продължение на 5 до 15 минути. Инкорпорирането на радиоактивен маркер се отчита качествено чрез отчитане на сцинтилирането в течност.

Източник на ензим Erk2

Рекомбинантният миши ензим и буфер на изследването могат да се получат чрез търговската мрежа (New England Biolab, Beverly, MA. USA), или да се пречистят от известни

природни и рекомбинантни източници, използвайки конвенционални методи.

Изследване за ензим Erk2

Накратко, реакцията се провежда в буфер, състоящ се от 50 mM Tris pH 7,5, 1 mM EGTA, 2 mM DTT, 0,01 % Brij, 5 % DMSO и 10 mM $MnCl_2$, (буфер посредством търговската мрежа), обогатен със свеж 100 μM ATP (31 μCi/ml) и 30 μM миелинов базичен протеин в условията, препоръчани от доставчика. Реакционните обеми и методът на изследване на инкорпорираната радиоактивност са описани за РКС изследване (по-горе).

in vitro модели за Т-клетъчна активност

След активиране посредством митоген, или антиген, Т-клетки се индуцират да секретират IL-2, растежен фактор, който поддържа тяхната следваща фаза на пролифериране. Ето защо, някой може да измерва или продуцирането на IL-2 от, или клетъчното пролифериране на, първични Т-клетки, или подходящи Т-клетъчни линии като сурогати на Т-клетъчна активност. И двете изследвания са добре описани в литературата и техните параметри са добре документирани (в Current Protocol in Immunology, Vol 2, 7.10.1-7.11.2).

Накратко, Т-клетки могат да се активират посредством съвместна култура с алогенни стимулаторни клетки, метод наречен еднопосочна реакция на смесени лимфоцити. Отговарящите и стимулиращи периферни кръвни мононуклеарни клетки се пречистват чрез Ficoll-Hypaque градиент (Pharmacia) по наставленията на производителя. Стимулиращи клетки са митотично инактивирани, като им се действа с митомицин С (Sigma), или гама лъчение. Отговарящите и стимулиращи клетки се съ-култивират при съотношение две към едно в присъствието, или отсъствието на изследваното съединение.

Характерно, 10^5 отговарящи се смесват с 5 x 10^4 стимулиращи, и се посяват (200 μl обем) в U-дънно микротитърно блюдо (Costar Scientific). Клетките се култивират в RPMI 1640, обогатена или с топлинно инактивиран говежди заросишен серум (Hyclon Laboratories), или обединен човешки AB серум от мъжки донори, 5 x 10^{-5} M 2меркаптоетанол и 0,5 % DMSO, културите се пулсират с 0,5 μCi ^{3}H тимидин (Amersham) един ден преди да се съберат (характерно на третия ден). Културите се събират (Betaplate harvester, Wallac) и се изследва извличането на изотоп чрез сцинтилиране в течност (Betaplate, Wallac).

Същата културална система може да се използва за изследване на Т-клетъчно активиране, като се измерва продуцирането на IL-2. ОИсемнадесет, до двадесет и четири часа след иницииране на културата, супернатантите се отстраняват, и концентрацията на IL-2 се измерва посредством ELISA (R и D системи), съгласно наставленията на производителя(

Модели на Т-клетъчна активност in vivo

Ефикасността на съединенията in vivo може да се изследва в известни животински модели, за директно измерване на Т-клетъчна активност, или за които Т-клетките са доказани ефектори. Т-клетките могат да се активират in vivo чрез свързване на константна част от Т-клетъчен рецептор с моноклонално анти-CD3 антитяло (Ab). При този модел, на мишки BALB/c си дават 10 μg анти-CD3 Ab интраперитонеално два часа преди обезкръвяването. Животните, които трябва да получат изследваното лекарство предварително се лекуват с единична доза от съединението един час преди прилагането на анти-CD3 Ab. Серумните нива на проивъзпалителните цитокини интерферон-γ (IFN-γ) и тумор некрозис фактор-α (TNF-α), индикатори за Т-клетъчно активиране, се измерват посредством

ELISA. Подобен модел използва in vivo Т-клетка зареждаща със специфичен антиген, такъв като keyhole lymet хемоцианин (KLH) последвано от вторично in vitro пониквване на изтощени клетки от лимфни ядра със същия антиген. Както преди това, измерването на продуцирането на цитокини се използва за оценяване състоянието на активност на култивирани клетки. Накратко, мишки C57BL/6 се имунизират подкожно с 100 μg KLH емулгиран в цялостна добавка на Freund (CFA) на ден нула. Животните се лекуват предварително със съединението един ден преди имунизирането и след това в ден първи, втори и трети след имунизирането. Изтощените лимфни ядра се събират на ден 4, и техните клетки се култивират при 6 x 10^6 на ml в среда от тъканна култура (RPMI 1640 обогатена с топлинно инактивиран говежди зародишен серум (Hyclone Laboratories) 5 x 10^{-5} M 2-меркаптоетанол и 0,5 % DMSO) и за двадесет и четвъртия, и за давадесет и осмия час. Културалните супернатанти след това се оценяват за автокринен Т-клетъчен растежен фактор интерлевкин-2 (IL-2) и/или IFN-γ нива посредством ELISA.

Водещи съединения също се изследват в животински модели от човешко устройство. Те са с примери от експериментални автоимунни енцефаломиелити (EAE) и колаген-индуцирани артрити (CIA). Моделите EAE, които наподобяват аспекти от човешка мултиплена склероза са описани и при плъхове, и при мишки (литературна справка FASEB J. 5:2560-2566, 1991; миши модел: Lab. Invest. 4(3):278, 1981; модел на гризачи: J. Immunol 146(4): 1163-8, 1991). Накратко, мишки, или плъхове се имунизират с емулсия от миелинов базичен протеин (MBP), или неговиневрогенни пептидни производни, и CFA. Остро заболяване може да се индуцира с прибавяне на бактериални

токсини, такива като bordetelld pertussis. Влошаващо/отслабващо заболяване се индуцира посредством адоптивен трансфер на Т-клетки от MBP/пептид имунизирани животни.

CIA може да се индуцира посредством мишки DBA/1 чрез имунизиране с тип II колаген (J. Immunol:142(7):2237-2243). Мишките развиват признаци на артрит както по-рано, така и десет дни след антиген предизвикването, и могат да се пресметнат до деветия ден след имунизирането. И при EAE, и при CVA моделите, съединението може да се ложи или профилактично, или по време на началото на заболяването. Ефикасните лекарства трябва да намалят остротата и/или сферата на действието.

Някои съединения съгласно това изобретение инхибират един, или повече ангиогенни рецептори РТК, и/или протеин киназа, такива като Iск ,увлечени в медииране на възпалителни отговори, могат да намалят остротата и сферата на действие на артрит в тези модели.

Съединенията могат също така да се изследват в алографтни миши модели, било кожа (reviewed in Ann. Rev. Immunol., 10:333-58, 1992; Transplantation: 57(12): 1701-17D6, 1994), или heart(Am. J. Anat.:113-273, 1963). Накратко, цяла дебелина на присадки от кожа се трансплантират от мишки C57BL/6 върху мишки BALB/c. Присадките могат да се изследват всеки ден, като се започне от шестия ден, за явно отхвърляне. При модел за трансплантиране сърце на новородени мишки, сърцата на новородени се трансплантират ектопично от мишки C57BL/6 върху ушната мида на възрастни мишки CBA/J. Сърцата започват да пулсират четири до седем дни след трансплантирането, и отхвърлянето може да се оцени визуал-

но, използвайки дисекционен микроскоп, за да се види спирането на пулсирането.

Изследване клетъчен рецептор РТК

Следващото клетъчно изследване се използва за определяне нивото на активност и ефекта на различните съединения съгласно настоящето изобретение на KDR/VEGFR2. Подобно изследване на рецептор РТК, използващо специфични лигандни стимули може да се проектира заедно със същите линии за други тирозин кинази, използвайки техники, добре известни в областта на техниката.

VEGF-индуцирано KDR фосфорилиране в човешки ендотелни клетки от пъпна вена (HUVEC) както са измерени посредством Western Blots:

1. Клетки HUVEC (от обединени донори) се доставят от Clonetics (San Diego, CA) и се култивират съгласно описанията на производителя. За това изследване се използват само ранните пасажи (3 –8). Клетките се култивират в 100 mm панички (Falcon за тъканна култура; Bectin Dickinson; Plymouth, England), използвайки пълна среда EBM (Clonetics).

2. За оценяване инхибиращата активност на съединенията, клетките се обработват с трипсин при 0,5 – 1,0 x 10^5 клетки/ямка във всяка ямка на 6-ямкови блюда (Costar; Cambridge, MA).

3. 3-4 дни след посяването, блюдата се сливат 90-100 %. Средата се отстранява от всичките ямки, клетките се изплакват с 5 – 10 ml PBS, и се инкубират 18 – 24 часа с 5 ml EBM основна среда без добавки (тоест, серумен глад).

4. Серийни разреждания на инхибитори се прибавят в 1 ml среда EBM (25 μM, 5 μM, или 1 μM крайна концентрация за клетки, и се инкубират в продължение на един час при 37°C.

След това във всички ямки се прибавя човешки рекомбинантен $VEGF_{165}$ (R & D системи) в 2 ml среда EBM с срайна концентрация 50 ng/ml, и се инкубират при 37°C. в продължение на 10 минути. Само контролни клетки, лекувани, или нелекувани с VEGF се използват за оценяване фоновото фосфорилиране и фосфорилирането от инкубирането с VEGF.

След това всички ямки се изплакват с 5 – 10 ml студен PBS, съдържащ 1 mM натриев ортованадат (Sigma), и клетките се лизират и се събират с остъргване в 200 μl буфер RIPA (50 mM Tris-HCl), pH 7, 150 mM NaCl, 1 % NP-40, 0q25 % натриев деоксихолат, 1 mM EDTA), съдържащ протеазни инхибитори (PMSF 1 mM, апротинин 1 μg/ml, пепстатин 1 Φg/ml, леупептин 1 μg/ml, Na ванадат 1 mM, Na флуорид 1 mM), и 1 μg/ml Dnase (всички химикали от Sigma Chemical Company, St Louis, MO). Лизатът се върти при 14,000 rpm в продължение на 30 минути, за да се елиминират ядрата.

След това равни количества протеини се утаяват чрез прибавяне на студен (-20°C) етанол (2 обема) най-малко в продължение на 1 час, или най-много в продължение на една нощ. Пелетите се възстановяват в буфер Laemli, съдържащ 5 % -меркаптоетанол (BioRad; Hercules, CA), и се кипят в продължение на 5 минути. Протеините се разтварят отново чрез полиакриламид гелна електофореза (6 %, 1,5 mm Novex, San Diego, CO), и се трансферират в нитроцелулозна мембрана, използвайки системата Novex. След блокиране с говежди серум албумин (3 %), протеините се изследват в продължение на една нощ с анти-KDR поликлонално антитяло (C20, Santa Cruz Biotechnology; Santa Cruz, CA), или с анти-фосфотирозин моноклонално антитяло (4G10, Upstate Biotechnology, Lake Placid, NY) при 4°C. След промиване и инкубиране в продължение на 1

час с HRP-конюгиран $F(ab)_2$ от кози анти-заек, или кози-анти-миши IgG, ивиците стават видими, използвайки система за хемилуминесцентно излъчване (ECL) (Amersham Life Sciences, Arlington Height, IL). Някои примери съгладно настоящето изобретение инхибират значително клетъчно VEGF-индуцирано KDR тирозин киназно фосфорилиране при концентрации по-малки от 50 μM.

Модел на едем на матката in vivo

Това изследване измерва капацитета на съединения да инхибират остро покачване теглото на матката при мишки, което се появява в първите няколко часа след стимулиране с естроген. Тази ранна атака от повишаване теглото на матката е известно, че се дължи на едем, предизвикан от повишена пропускливост на съдовата система на матката. Cullinan-Bove и Koss (Endocrinology (1993), 133M829-837) демонстрират силна времева зависимост на естрогенно-стимулиран едем на матката с повишено експресиране на VEGF mRNA в матката. Тези резултати се потвърждават от използването на неутрализиращо моноклонално антитяло за VEGF, което значително понижава острото повишаване теглото на матката след естрогенно стимулиране (WO 97/42187). От това следва, че тази система може да служи като модел за in vivo инхибиране на VEGF сигнализиране, и асоцииранатa свръхпропускливост и едем.

Продукти: Всички хормони се предоставят от Sigma (St. Louis, MO), или Cal Biochem (La Jolla, CA), под формата на лиофилизирани прахове, и се получават съгласно инструкциите на доставчика.

Компоненти вехикулуми (DMSO, Cremaphor EL) се доставят от Sigma (St. Louis, MO).

Мишки (Balb/c, на възраст 8 – 12 седмици) се доставят от Taconic (Germantown, NY), и се помещават в свободни от патогени животински удобства в съгласие с изискванията на Animal Care and Use Committee Guidelines.

Метод:

Ден 1: На мишки Balb/c се прави интраперитонеално (например) инжектиране на 12,5 единици гонадотропин (PMSG) от серум на бременна кобила.

Ден 3: Мишките получават 15 единици човешки хорионален гонадотропин (hCG) i. P.

Ден 4: Мишките се рандомизират и се разделят на групи от 5 – 10. Изследваните съединения се прилагат посредством I. P., i. V. или p. o. Начини, в зависимост от разтворимостта и вехикулума, при дози в границите от 1 – 100 mg/kg. Контролната група вехикулум получава само вехикулум, а две групи се оставят без да им се действа.

Тридесет минути по-късно, експериментално, на вехикулумната, и на 1 от групите, на които не е действано, се дава i. p. инжекция от 17 –естрадиол (500 g/kg) След 2 – 3 часа, животните се умъртвяват чрез инхалиране на CO_2. След инцизия по средната линия, всяка матка се изолира, и се отстранява чрез отрязване чак под маточната шийка, и при съединяването на матката с фалопиевата тръба. Мастната и съединителната тъкан се отстранява внимателно, за да не се наруши целостта на матката преди претеглянето (мокро тегло). Матките се попиват, за да се отстрани флуида , като се натиска между два листа филтърна хартия с еднолитрова бутилка, пълна с вода. Матките се претеглят след изстискването (изстискано тегло). Разликата между мокрото и изстисканото тегло се взима като съдържание не флуид в матката. Средно

съдържание на флуид на групи, на които е действано, се сравнява с това на групи, на които не е действано, или на групата , на която е действано с вехикулум. Значителност се определя чрез изследване. Не-стимулирана контролна група се използва за контролиране естрадиолния отговор.

Резултатите показват, че някои съединения съгласно настоящето изобретение инхибират образуването на едем, когато се прилагат системно посредством различни начини.

Някои съединения съгласно това изобретение, които са инхибинори на ангиогенни рецептор тирозин кинази могат също така да покажат активност в Matrigel имплантиран модел на неоваскуларизиране. Моделът на Matrigel на неоваскуларизиране обхваща образуването на нови кръвоносни съдове в прозрачната мраморoподобна структура на екстрацелуларния матрикс, имплантиран подкожно, който се индуцира чрез присъствието на проангиогенен фактор продуциращи туморни клетки (например, виж: Passanti, A., et al, Lab. Investig. (1992), 67(4(, 519-528; Anat. Rec. (1997), 249(1), 63-73; Int. J. Cancer (1995), 63(5), 694-701; Vasc. Biol. (1995), 15(11), 187-6). За предпочитане моделът се държи в продължение на повече от 3 – 4 дни, и крайните точки включват макроскопско визуално/картинно отбелязване на неоваскуларизирането; микроскопско определяне плътността на микросъдове, и качествено определяне на хемоглобин (метод Drabkin), след отстраняване на имплантата към контролите от животните, на които не е действано с инхибитори. Моделът може алтернативно да използва bFGF, или HGF като стимули.

Някои съединения съгласно това изобретение инхибират един, или повече онкогенни, протоонкогенни, или зависещи от пролиферирането протеин кинази, или ангиогенни рецептори

РТК също инхибират растежа на първичен миши, на плъх, или човешки тумори в мишки, или инхибират метастази в миши модели.

ПРИМЕРИ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Междинно съединение 1:

4-(4-амино-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-бензалдехид

Смес от 3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (3,00 g, 11,5 mmol) и натриев хидрид (60 %, 0,506 g, 12,6 mmol) в DMF (50 mL) се разбърква при обикновенна температура в продължение на 1 час, след това се прибавя 4-флуоробензалдехид (1,36 mL, 12,6 mmol). Реакционната смес се нагрява при 100°C в продължение на 21 часа. Реакционната смес се охлажда до обикновенна температура, и утайката се събира чрез филтруване, промива се с DMF (30 mL) и етер (30 mL), и се суши, при което се получава 4-(4-амино-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)бензалдехид, под формата на червенокафяв твърд продукт (2,80 g, 7,60 mmol): ^{1}H NMR (d_6-DMSO, 400 MHz): δ H 10,03 (1H, s), 8,46 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,39 (1H, s), 8,09 (2H, d, J = 8,8 Hz); RP-BETX (Hypersil C18,5 μm, 100 Å, 15 cm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат след 15 минути, 1 mL/min) R_t 9,71 мин. MS: MH+ 365,8.

Междинно съединение 2:

N1-{4-[4-амино-1-(4-формил-фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-(трифлуорметил)бензамид

Смес от 4-(4-амино-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)бензалдехид (0,400 g, 1,09 mmol), N1-[2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-2-флуоро-4-(три-

флуорметил)бензамид (0,127 g, 0,110 mmol), и натриев карбонат (0,279 g, 2,63 mmol) в DME (10 mL) и вода (10 mL) се нагрява при 85°C в продължение на 1 час. Прибавя се допълнително N1-[2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-2-флуоро-4-трифлуорметил)-бензамид (0,026 g, 0,059 mmol), и реакционната смес се нагрява при 85°C в продължение на 4 часа. Реакционната смес се охлажда до обикновенна температура и се филтрува. Остатъчният твърд продукт се промива с метанол (50 mL) и DMF (50 mL), и комбинираните филтрати се концентрират, при което се получава N1-{4-[4-амино-1-(4-формилфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-(трифлуорметил)бензамид, под формата на бежов твърд продукт (0,402 g, 7,30 mmol): ^{1}H NMR (d_6-DMSO, 400 MHz): δ H 10,05 (1H, s), 9,96 (1H, d, J = 4,0 Hz), 8,62 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,46 (1H, s), 8,39 (1H, d, J = 6,8 Hz), 8,12 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,02 – 8,03 (1H, m),7,84 – 8,00 (1H, m), 7,75 – 7,77 (1H, m), 7,51 (1H, s), 7,43 (1H, d, J = 8,0 Hz), 3,97 (3H, s); RP-BETX (Hypersil C18,5 μm, 100 Å, 15 cm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат след 15 минута, 1 mL/min) R_t 12,46 мин. MS: MH+ 551,2.

Междинно съединение 3:

2-(4-амино-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-етанол

Към разтвор на 3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (5,00 g, 19,1 mmol) в DMF (10 mL) се прибавя натриев хидрид (60 %, 1,53 g, 38,3 mmol) и реакционната смес се разбърква в продължение на 20 минути. Прибавя се 2-брометанол (1,50 mL, 21,1 mmol), и реакционната смес се нагрява при 50°C в продължение на 18 часа. Реакционната смес се охлажда до обикновенна температура и се концентрира, при

което се получава кафява мътилка. Прибавя се ледена вода (50 mL), и получената утайка се събира чрез филтруване, изплаква се с вода (50 mL) и етер (50 mL), и се суши във вакуум, при което се получава 2-(4-амино-3-йодо-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-етанол, под формата на бежов твърд продукт (4,30 g, 14,1 mmol): ^{1}H NMR (d_6-DMSO, 400 MHz): δ H 8,19 (1H, s), 4,84 (1H, t, J = 5,8 Hz), 4,30 (1H, t, J = 5,8 Hz), и 3,77 (2H, app q, J = 5,6 Hz); RP-BETX (Hypersil C18,5 μm, 100 Å, 15 cm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат след 15 минути, 1 mL/min) R_t 7,35 мин.

Междинно съединение 4:

2-[4-амино-3-(3-метокси-4-{[(1-метил-1H-2-индолил)карбонил]-амино}фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]етил метансулфонат

При 0°C към смес от N2-{4-[4-амино-(2-хидроксиетил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-2-метоксифенил}-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид (0,343 g, 0,750 mmol) и пиридин (7,5 mL) се прибавя метансулфонил хлорид (0,14 mL, 1,8 mmol) на капки в продължение на 30 секунди. Реакционната смес се разбърква при 0°C в продължение на 2 часа, след това се прибавя вода (10 mL). Утайката се събира чрез филтруване, и се суши във вакуум, при което се получава 2-[4-амино-3-(3-метокси-4-{[(1-метил-1H-2-ивдолил)карбонил]амино}фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]етил метансулфонат, под формата на бежов твърд продукт (0,268 g, 0,500 mmol): ^{1}H NMR (d_6-DMSO, 400 MHz): δ H 9,44 (1H, s), 8,30 (1H, s), 8,13 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,70 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,31 – 7,38 (4H, m), 7,15 (1H, t, J = 7,6 Hz), 4,70 (3H, s), 4,03 (3H, s), 3,96 (3H, s), 3,37 (2H, затъмнен от воден пик), и 3,12 (2H, s); RP-BETX (Hypersil C18,5 μm, 100 Å, 15 cm; 5 % - 100 % ацетонитрил –

0,1 M амониев ацетат след 15 минута, 1 mL/min) R_t 11,22 мин. MS+ 536,2.

Пример 1:

N1-(4-{4-амино-1-[4-(морфолинометил)фенил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-2-флуоро-4-(трифлуорометил)бензамид

Смес от N1-{4-[4-амино-1-(4-формилфенил)-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-(трифлуорметил)бензамид (междинно съединение 2) (0,075 g, 0,14 mmol), морфолин (0,024 mL, 0,27 mmol) и натриев триацетоксиборохидрид (0,087 g, 0,409 mmol) в дихлоретан (1,4 mL) се разклаща при обикновенна температура в продължение на 16 часа. Прибавят се допълнителни части от морфолин (0,012 mL, 0,14 mmol), натриев триацетоксиборохидрид (0,043 g, 0,20 mmol) и оцетна киселина (0,016 mL), и реакционната смес се разбърква при обикновенна температура в продължение на 24 часа. Прибавя се 1N NaOH (1 mL), и реакционната смес се филтрува, при което се получава сив твърд продукт, който се пречиства посредством препаративна RP-BETX (Rainin C18, 8 μm, 300 Å, 25 cm; 10 – 60 % ацетонитрил 0,05 M амониев ацетат след 25 минута, 21 mL/min); фракцията се елуира от 21-23 минута и се събира, концентрира, и се лиофилизира, при което се получава N1-(4-{4-амино-1-[4-(морфолинометил)-фенил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-2-флуоро-4-(трифлуорометил)бензамид, под формата на бял твърд продукт (0,007 g, 0,011 mmol): ^{1}H NMR (d_6-DMSO, 400 MHz): δ H 9,93 (1H, s), 8,34 – 8,37 (2H, m), 8,14 – 8,18 (2H, m), 7,97 – 8,08 (1H, m), 7,87 – 7,91 (1H, m), 7,73 - 7,76 (1H, m), 7,45 - 7,51 (2H, m), 7,44 (1H, s), 7,38 – 7,43 (1H, m), 3,41 - 3,59

(8H, m), и 3,36 (2H, s); RP-BETX (Hypersil C18,5 μm, 100 Å, 15 cm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат след 15 минута, 1 mL/min) R_t 11,72 мин. MS: MH+ 622,2.

Пример 2:

N1-[4-(4-амино-1-{4-[(4-хидроксипиперидино)метил]фенил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-2-метоксифенил]-2-флуоро-4-(трифлуорометил)бензамид моноацетат

Смес от N1-{4-[4-амино-1-(4-формилфенил)-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-(три-флуорметил)бензамид (междинно съединение 2) (0,075 g, 0,14 mmol), 4-хидроксипиперидин (0,028 mL, 0,27 mmol) и натриев триацетоксиборохидрид (0,087 g, 0,41 mmol) в дихлор-етан (1,4 mL) се разклаща при обикновенна температура в продължение на 16 часа. Прибавят се допълнителни части от 4-хидроксипиперидин (0,028 mL, 0,27 mmol), и оцетна киселина (0,016 mL), и реакционната смес се разбърква при обикновенна температура в продължение на 24 часа. Прибавят се още 4-хидроксипиперидин (0,033 mL, 0,33 mmol), и натриев триацет-оксиборохидрид (0,040 g, 0,19 mmol), и реакционната смес се разклаща при обикновенна температура в продължение на 72 часа. Прибавя се 1N NaOH (1,5 mL), и жълто-кафявата утайка се събира чрез филтруване, и се пречиства посредством препаративна RP-BETX (Rainin C18, 8 μm, 300 Å, 25 cm; 10 – 60 % ацетонитрил, 0,05 M амониев ацетат след 25 минута, 21 mL/min); фракцията се елуира от 21-23 минута и се събира, концентрира, и се лиофилизира, при което се получава N1-[4-(4-амино-1-{4-[(4-хидроксипиперидино)метил]фенил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-2-метоксифенил]-2-флуоро-4-(трифлуорометил)бензамид моноацетат, под формата на бял твърд продукт (0,025 g, 0,039 mmol): ^{1}H NMR (d_6-DMSO,

400 MHz): δ H 9,95 (1H, s), 8,35 – 8,99 (2H, m), 8,14 – 8,19 (2H, m), 7,99 – 8,03 (1H, m), 7,89 – 7,93 (1H, m), 7,75 - 7,80 (1H, m), 7,39 - 7,51 (4H, m), 4,55 (1H, s), 3,96 (3H, s), 3,80 (2H, s), 2,68 – 2,71 (3H, m), 2,04 – 2,11 (2H, m), 1,85 (3H, s), 1,71 – 1,76 (2H, m) и 1,39 – 1,45 (2H, m); RP-BETX (Hypersil C18,5 μm, 100 Å, 15 cm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат след 15 минута, 1 mL/min) R_t 10,56 мин. MS: MH+ 636,2.

Пример 3:

N1-{4-[4-амино-1-(4-{[4-(2-хидроксиетил)пиперазино]метил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-(трифлуорметил)бензамид

Смес от N1-{4-[4-амино-1-(4-формилфенил)-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-(три-флуорметил)бензамид (междинно съединение 2) (0,075 g, 0,14 mmol), N-(2-хидроксиетил)пиперазин (0,035 mL, 0,27 mmol) и натриев триацетоксиборохидрид (0,087 g, 0,41 mmol) в дихлоретан (1,4 mL) се разклаща при обикновенна температура в продължение на 14 часа. Прибавят се допълнително N-(2-хидроксиетил)пиперазин (0,010 mL, 0,077 mmol), и натриев триацетоксиборохидрид (0,020 g, 0,094 mmol), и реакционната смес се разклаща в продължение на 16 часа. Прибавя се 1N NaOH (1,5 mL), и утайката се събира чрез филтруване, и се пречиства посредством препаративна RP-BETX (Rainin C18, 8 μm, 300 Å, 25 cm; 10 – 60 % ацетонитрил . 0,05 M амониев ацетат след 25 минута, 21 mL/min); фракцията се елуира от 21,9 – 22,9 минута и се събира, концентрира, и се лиофилизира, при което се получава N1-{4-[4-амино-1-(4-{[4-(2-хидроксиетил)пиперазино]метил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-(трифлуорметил)бензамид, под формата на бял твърд продукт (0,034 g, 0,051 mmol): ^{1}H NMR

(d_6-DMSO, 400 MHz): δ H 9,94 (1H, s), 8,35 – 8,37 (2H, m), 8,15 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,00 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,90 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,49 (1H, s), 7,46 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,40 (1H, d, J = 8,4 Hz), 3,96 (3H, s), 3,51 (2H, s), 3,46 – 3,49 (4H, m), и 2,35 – 2,44 (8H, m); RP-BETX (Hypersil C18,5 μm, 100 Å, 15 cm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат след 15 минута, 1 mL/min) R_t 10,92 мин. MS: MH+ 664,7.

Пример 4:

N1-{4-[4-амино-1-(4-{[4-(2-хидроксиетил)пиперидино]метил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-(трифлуорметил)бензамид диацетат

Смес от N1-{4-[4-амино-1-(4-формилфенил)-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-(три-флуорметил)бензамид (0,075 g, 0,14 mmol), 4-пиперидинетанол (0,035 mL, 0,27 mmol), натриев триацетоксиборохидрид (0,087 g, 0,41 mmol) и дихлоретан (1,4 mL) се разклаща при стайна температура в продължение на 16 часа. Прибавят се допълнителни части от 4-перидинетанол (0,040 mL, 0,31 mmol), и натриев триацетоксиборохидрид (0,053 g, 0,25 mmol), и реакционната смес се разклаща в продължение на 4 дни. Прибавя се 1N NaOH (1 mL), и утайкта се събира чрез филтруване, и се пречиства посредством препаративна RP-BETX (Rainin C18, 8 μm, 300 Å, 25 cm; 10 – 60 % ацетонитрил. 0,05 M амониев ацетат след 25 минута, 21 mL/min); фракцията, елуирана от 21,1 – 23,5 минута се събира, концентрира, и се лиофилизира, при което се получава N1-{4-[4-амино-1-(4-{[4-(2-хидроксиетил)-пиперидино]метил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-мет-оксифенил}-2-флуоро-4-(трифлуорметил)бензамид диацетат, под формата на бял твърд продукт (0,015 g, 0,023 mmol):

^{1}H NMR (d_6-DMSO, 400 MHz): δ H 9,94 (1H, s), 8,18 – 8,39 (2H, m), 8,14 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,99 – 8,02 (1H, m), 7,90 (1H, d, J = 108,4 Hz), 7,75 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,39 - 7,48 (4H, m), 4,31 - 3,96 (3H, s), 3,37 (2H, s),3,37 – 3,50 (3H, m), 2,80 – 2,83 (2H, m), 1,91 (6H, m), 1,61 – 1,64 (2H, m) 1,35 – 1,37 (3H, m), и 1,15 – 1,18 (2H, m); RP-BETX (Hypersil C18,5 μm, 100 Å, 15 cm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат след 15 минута, 1 mL/min) R_t 10,71 мин. MS: MH+ 664,2.

Пример 5:

N1-{4-[4-амино-1-(4-{[3-(хидроксиметил)пиперидино]метил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-(трифлуорметил)бензамид моноацетат

Смес от N1-{4-[4-амино-1-(4-формилфенил)-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-(три-флуорметил)бензамид (междинно съединение 2) (0,075 g, 0,14 mmol), 3-пиперидинметанол (0,031 mL, 0,27 mmol), и натриев триацетоксиборохидрид (0,087 g, 0,41 mmol) в дихлор-етан (1,4 mL) се разклаща при стайна температура в продълже-ние на 16 часа. Прибавят се допълнителни 3-перидинметанол (0,045 mL, 0,39 mmol), и натриев триацетоксиборохидрид (0,090 g, 0,42 mmol), и реакционната смес се разклаща при обикновенна температура в продължение на 16 часа. Прибавя се 1N NaOH (1 mL), и утайкта се събира чрез филтруване, и се пречиства посредством препаративна RP-BETX (Rainin C18, 8 μm, 300 Å, 25 cm; 10 – 60 % ацетонитрил, 0,05 M амониев ацетат след 25 минута, 21 mL/min); фракцията, елуирана от 21 – 23 минута се събира, концентрира, и се лиофилизира, при което се получава N1-{4-[4-амино-1-(4-{[3-(хидроксиметил)-пиперидино]метил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-трифлуорметил)бензамид моноаце-

тат, под формата на бял твърд продукт (0,007 g, 0,11 mmol): ^{1}H NMR (d_6-DMSO, 400 MHz): δ H 9,95 (1H, s), 8,35 – 8,39 (2H, m), 8,14 – 8,17 (2H, m), 8,01 – 8,03 (1H, m), 7,89 – 7,93 (1H, m), 7,75 – 7,78 (1H, m), 7,40 - 7,50 (4H, m), 4,39 – 4,42 (1H, m), 3,97 (3H, s), 3,39 – 3,53 (3H, m), 3,01 – 3,21 (1H, m), 2,87 – 2,89 (1H, m), 2,75 – 2,77 (1H, m), 1,91 (3H, s), 1,61 – 1,65 (4H, m) 1,47 – 1,52 (1H, m), и 0,89 – 0,92 (1H, m); RP-BETX (Hypersil C18,5 μm, 100 Å, 15 cm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат след15 минута, 1 mL/min) R_t 10,73 мин. MS: MH+ 650,2.

Пример 6:

N1-{4-[4-амино-1-(4-{[2-(хидроксиметил)пиперидино]метил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-(трифлуорметил)бензамид моноацетат

Смес от N1-{4-[4-амино-1-(4-формилфенил)-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-(три-флуорметил)бензамид (0,075 g, 0,14 mmol), 2-пиперидин-метанол (0,031 mL, 0,27 mmol), и натриев триацетоксибо-рохидрид (0,087 g, 0,41 mmol) в дихлоретан (1,4 mL) се разклаща при стайна температура в продължение на 16 часа. Прибавят се допълнителни части от 2-перидинметанол (0,031 mL, 0,27 mmol), и натриев триацетоксиборохидрид (0,087 g, 0,41 mmol), и реакционната смес се разклаща в продължение на 16 часа. Отново се прибавят 2-перидинметанол (0,030 mL, 0,26 mmol), и натриев триацетоксиборохидрид (0,073 g, 0,34 mmol), след това и оцетна киселина (0,1 mL). Реакцион-ната смес се разклаща в продължение на 5 дни. Прибавя се 1N NaOH (1 mL), и реакционната смес се концентрира във вакуум, за да се отстрани дихлоретана. Остатъка се разтваря в DNF (2 mL), филтрува се през филтър от вида Acrodisc syringe, и се пречиства посредством препаративна RP-BETX (Rainin

C18, 8 μm, 300 Å, 25 cm; 10 – 60 % ацетонитрил, 0,05 M амониев ацетат след 25 минута, 21 mL/min); фракцията, елуирана от 14,6 – 17,0 минута се събира, концентрира, и се лиофилизира, при което се получава N1-{4-[4-амино-1-(4-{[2-(хидроксиметил)-пиперидино]метил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-(трифлуорметил)бензамид моно-ацетат, под формата на бял твърд продукт (0,026 g, 0,040 mmol): ^{1}H NMR (d_6-DMSO, 400 MHz): δ H 9,91 (1H, s), 8,33 – 8,37 (2H, m), 8,09 – 8,14 (2H, m), 7,96 – 8,00 (1H, m), 7,86 – 7,89 (1H, m), 7,71 – 7,74 (1H, m), 7,37 - 7,52 (4H, m), 4,46 (1H, bs), 4,10 – 4,15 (1H, m), 3,94 (3H, s), 3,64 – 3,67 (1H, m), 3,44 – 3,48 (1H, m), 2,64 – 2,69 (2H, m), 2,00 – 2,07 (1H, m), 1,94 (3H, s), 1,60 – 1,89 (2H, m), и 1,20 – 1,40 (4H, m); RP-BETX (Hypersil C18,5 μm, 100 Å, 15 cm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат след 15 минута, 1 mL/min) R_t 10,59 мин. MS: MH+ 649,7.

Пример 7:

N1-{4-[4-амино-1-(4-{[2-(морфолиноетил)амино]метил}фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-(трифлуорметил)бензамид

Смес от N1-{4-[4-амино-1-(4-формилфенил)-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-(три-флуорметил)бензамид (междинно съединение 2) (0,075 g, 0,14 mmol), N-(2-аминоетил)морфолин (0,035 mL, 0,27 mmol), и натриев триацетоксиборохидрид (0,087 g, 0,41 mmol) в дихлор-етан (1,4 mL) се разклаща в продължение на 16 часа при стайна температура. Прибавят се допълнителни части от N-(2-аминоетил)морфолин (0,030 mL, 0,23 mmol), и натриев три-ацетоксиборохидрид (0,087 g, 0,41 mmol), и реакционната смес се разклаща в продължение на 4 дена. Прибавя се 1N NaOH

(1 mL), и утайката се събира чрез филтруване, и се пречиства посредством препаративна RP-BETX (Rainin C18, 8 μm, 300 Å, 25 cm; 20 – 80 % ацетонитрил,. 0,05 M амониев ацетат след 25 минута, 21 mL/min); фракцията, елуирана от 16,6 – 19,0 минута се събира, концентрира, и се лиофилизира, при което се получава N1-{4-[4-амино-1-(4-{[2-(морфолиноетил)амино]-метил}фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метокси-фенил}-2-флуоро-4-(трифлуорметил)бензамид, под формата на бял твърд продукт (0,014 g, 0,021 mmol): ^{1}H NMR (d_6-DMSO, 400 MHz): δ H 9,88 (1H, s), 8,29 – 8,93 (2H, m), 8,11 – 8,17 (2H, m), 7,92 – 7,97 (1H, m), 7,83 – 7,86 (1H, m), 7,68 – 7,72 (1H, m), 7,46 - 7,51 (2H, m), 7,39 (1H, s), 7,34 – 7,38 (1H, m), 3,90 (3H, s), 3,50 – 3,52 (4H, m), 2,61 – 2,62 (2H, m), 2,40 – 2,50 (2H, затъмнено от DNSO пик), и 2,27 – 2,40 (6H, m); RP-BETX (Hypersil C18,5 μm, 100 Å, 15 cm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат след 15 минута, 1 mL/min) R_t 10,96 мин. MS: MH+ 665,2.

Пример 8:

N1-{4-[4-амино-1-(4-{[4-(хидроксиметил)пиперидино]метил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-(трифлуорметил)бензамид диацетат

Смес от N1-{4-[4-амино-1-(4-формилфенил)-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-(три-флуорметил)бензамид (0,075 g, 0,14 mmol), 4-пиперидинетанол (0,031 mL, 0,27 mmol), и натриев триацетоксиборохидрид (0,087 g, 0,41 mmol) в дихлоретан (1,4 mL) се разклаща при стайна температура в продължение на 3 дена. Прибавят се допълнителни части от 4-перидинетанол (0,096 mL, 0,83 mmol), и натриев триацетоксиборохидрид (0,085 g, 0,40 mmol), а след това и оцетна киселина (0,1 mL). Реакционната смес се

концентрира, разтваря се в DMF (2 mL), филтрува се през филтър от типа Acrodisc, след това се пречиства посредством препаративна RP-BETX (Rainin C18, 8 μm, 300 Å, 25 cm; 20 – 80 % ацетонитрил. 0,05 M амониев ацетат след 25 минута, 21 mL/min); фракцията, елуирана от 17,2 – 18,3 минута се събира, концентрира, и се лиофилизира, при което се получава N1-{4-[4-амино-1-(4-{[4-(хидроксиметил)пиперидино]метил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-(трифлуорметил)бензамид диацетат, под формата на бял твърд продукт (0,018 g, 0,028 mmol): ^{1}H NMR (d_6-DMSO, 400 MHz): δ H 9,94 (1H, s), 8,35 – 8,37 (2H, m), 8,14 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,00 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,90 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,39 - 7,64 (4H, m), 4,38 – 4,41 (1H, m), 3,96 (3H, s), 3,50 (2H, s), 2,83 (2H, d, J = 10,8 Hz), 1,90 (6H, s), 1,63 (2H, d, J = 11,6 Hz), 1,34 - 1,35 (2H, m), и 1,12 – 1,19 (2H, m); RP-BETX (Hypersil C18,5 μm, 100 Å, 15 cm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат след 15 минута, 1 mL/min) R_t 10,41 мин. MS: MH+ 650,2.

Пример 9:

N1-{4-[4-амино-1-(4-{[2-(метаксиетил)пиперазино]метил}фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-(трифлуорметил)бензамид

Смес от N1-{4-[4-амино-1-(4-формилфенил)-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-(три-флуорметил)бензамид (междинно съединение 2) (0,075 g, 0,14 mmol), 1-(2-метоксиетил)-пиперазин (0,039 mL, 0,27 mmol), и натриев триацетоксиборохидрид (0,087 g, 0,41 mmol) в дихлоретан (1,4 mL) се разклаща при стайна температура в продължение на 3 дена. Прибавят се допълнителни части от 1-(2-метоксиетил)-пиперазин (0,10 mL, 0,23 mmol), и натриев

триацетоксиборохидрид (0,089 g, 0,41 mmol), и реакционната смес се разклаща в продължение на 16 часа. Прибавя се 1N NaOH (1 mL), и полученият разтвор се екстрахира с две части дихлорметан (от по 2 mL всяка една). Комбинираните органични части се концентрират, при което се получава кафяв твърд продукт, който се пречиства посредством препаративна RP-BETX (Rainin C18, 8 μm, 300 Å, 25 cm; 20 – 80 % ацетонитрил - 0,05 M амониев ацетат след 25 минута, 21 mL/min); фракцията, елуирана от 16,9 – 20,2 минута се събира, концентрира се, и се лиофилизира, при което се получава N1-{4-[4-амино-1-(4-{[2-(метаксиетил)пиперазино]-метил}фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метокси-фенил}-2-флуоро-4-(трифлуорметил)бензамид, под формата на бял твърд продукт (0,021 g, 0,321 mmol): ^{1}H NMR (d_6-DMSO, 400 MHz): δ H 9,94 (1H, s), 8,34 – 8,37 (2H, m), 8,14 – 8,17 (2H, m), 7,98 - 8,02 (1H, m), 7,89 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,74 – 7,76 (1H, m), 7,34 - 7,64 (6H, m), 3,96 (3H, s), 3,51 (2H, s), 3,31 – 3,43 (2H, m), 3,22 (3H, s), и 2,41 – 2,45 (10H, m); RP-BETX (Hypersil C18,5 μm, 100 Å, 15 cm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат след 15 минута, 1 mL/min) R_t 11,24 мин. MS: MH+ 678,7.

Пример 10:

N1-{4-[4-амино-1-(4-{[(3R)-3-(хидрокситетрахидро)-1H-1-пиролил]метил}фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-(трифлуорметил)бензамид

Смес от N1-{4-[4-амино-1-(4-формилфенил)-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-(три-флуорметил)бензамид (0,075 g, 0,14 mmol), (S)-3-хидрокси-пиролидин (0,024 mL, 0,27 mmol), и натриев триацетоксибо-рохидрид (0,087 g, 0,41 mmol) в дихлоретан (1,4 mL) се разклаща

при стайна температура в продължение на 3 дни. Прибавят се допълнителни части от (S)-3-хидроксипиролидин (0,1 mL), и натриев триацетоксиборохидрид (0,084 g, 0,40 mmol), и реакционната смес се разклаща в продължение на 3 дена. Прибавя се оцетна киселина (0,1 mL), и реакционната смес се разклаща в продължение на 4 дена. Прибавя се 1N NaOH (1 mL), и реакционната смес се концентрира във вакуум. Остатъкът се разтваря в DMF (2 mL), филтрува се през филтър тип спринцовка Acrodisc, и се пречиства посредством препаративна RP-BETX (Rainin C18, 8 μm, 300 Å, 25 cm; 20 – 80 % ацетонитрил - 0,05 M амониев ацетат след 25 минута, 21 mL/min); фракцията, елуирана от 16,5 – 18,4 минута се събира, концентрира, и се лиофилизира, при което се получава N1-{4-[4-амино-1-(4-{[(3R)-3-(хидрокситетрахидро)-1H-1-пиролил]метил}-фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-(трифлуорметил)бензамид, под формата на бял твърд продукт (0,027 g, 0,043 mmol): ^{1}H NMR (d_6-DMSO, 400 MHz): δ H 9,89 (1H, s), 8,30 – 8,33 (2H, m), 8,13 – 8,14 (2H, m), 7,90 – 7,80 (1H, m), 7,84 (1H, d, J = 10,8 Hz), 7,70 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,35 – 7,59 (41H, m), 4,64 (1H, bs), 4,14 – 4,23 (1H, m), 3,91 (3H, s), 3,62 (2H, s), 2,61 – 2,62 (2H, m), 2,27 – 2,28 (2H, m), 2,02 (1H, m) и 1,60 (1H, m); RP-BETX (Hypersil C18, 5 μm, 100 Å, 15 cm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат след 15 минута, 1 mL/min) R_t 10,41 мин. MS: MH+ 622,2.

Пример 11:

N1-{4-[4-амино-1-(4-{[(3R)-3-(хидрокситетрахидро)-1H-1-пиролил]метил}фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-(трифлуорметил)бензамид

Смес от N1-{4-[4-амино-1-(4-формилфенил)-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-(три-

флуорметил)бензамид (междинно съединение 2) (0,075 g, 0,14 mmol), (R)-(+)-3-пиролидинол (0,024 mL, 0,27 mmol), и натриев триацетоксиборохидрид (0,087 g, 0,41 mmol) в дихлоретан (1,4 mL) се разклаща при стайна температура в продължение на 3 дни. Прибавят се допълнителни части от (R)-(+)-3-пиролидинол (0,1 mL), и натриев триацетоксиборохидрид (0,084 g, 0,40 mmol), и реакционната смес се разклаща в продължение на 16 часа. Прибавя се 1N NaOH (1 mL), и утайката се събира чрез филтруване, и се комбинира с остатъка, получен от екстрахирането на водния слой с една част дихлорметан (20 mL). Суровата смес се пречиства посредством препаративна RP-BETX (Rainin C18, 8 μm, 300 Å, 25 cm; 20 – 80 % ацетонитрил - 0,05 M амониев ацетат след 25 минута, 21 mL/min). Подходящата фракция се събира, концентрира, и се лиофилизира, при което се получава N1-{4-[4-амино-1-(4-{[(3R)-3-(хидрокситетрахидро)-1H-1-пиролил]метил}фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-(трифлуорметил)бензамид, под формата на бял твърд продукт (0,034 g, 0,055 mmol): ^{1}H NMR (d_6-DMSO, 400 MHz): δ H 9,93 (1H, s), 8,34 – 8,37 (2H, m), 8,15 – 8,19 (2H, m), 7,98 - 8,01 (1H, m), 7,85 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,48 – 7,54 (2H, m), 7,44 (1H, s), 7,40 (2H, d, J = 8,4 Hz), 4,70 (1H, bs), 4,22 (1H, s), 3,96 (3H, s), 3,63 (2H, s), 2,49 – 2,72 (3H, m), 2,13 – 2,41 (1H, m), 1,91 – 2,06 (1H, m) и 1,53 – 1,61 (1H, m); RP-BETX (Hypersil C18, 5 μm, 100 Å, 15 cm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат след 15 минута, 1 mL/min) R_t 10,53 мин. MS: MH+ 622,2.

Пример 12:

N1-(4-{4-амино-1-[4-{([3-1H-1-имидазолил)пиролил]-амино}метил)фенил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-(трифлуор-метил)бензамид

Смес от N1-{4-[4-амино-1-(4-формилфенил)-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-(три-флуорметил)бензамид (междинно съединение 2) (0,075 g, 0,14 mmol), 1-(3-аминопропил)имидазол (0,034 mL, 0,27 mmol), и натриев триацетоксиборохидрид (0,087 g, 0,41 mmol) в дихлоретан (1,4 mL) се разклаща при стайна температура в продължение на 3 дни. Прибавят се допълнителни части от 1-(3-аминопропил)имидазол (0,1 mL), и натриев триацетоксиборохидрид (0,086 g, 0,40 mmol), и реакционната смес се разклаща в продължение на 3 дни. Прибавя се оцетна киселина (0,1 mL), и реакционната смес се разклаща в продължение на 4 дни. Прибавя се 1N NaOH (1 mL), и реакционната смес се концентрира, разтваря се в DMF (2 mL), филтрува се през филтър тип спринцовка Acrodisc, и се пречиства посредством препаративна RP-BETX (Rainin C18, 8 μm, 300 Å, 25 cm; 20 – 80 % ацетонитрил - 0,05 M амониев ацетат след 25 минута, 21 mL/min); фракцията, елуирана от 14,0 – 15,7 минута се събира, концентрира, и се лиофилизира, при което се получава N1-(4-{4-амино-1-[4-{([3-1H-1-имидазолил)пиролил]амино}-метил)фенил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метокси-фенил}-2-флуоро-4-(трифлуорметил)бензамид, под формата на бял твърд продукт (0,040 g, 0,061 mmol): ^{1}H NMR (d_6-DMSO, 400 MHz): δ H 9,94 (1H, s), 8,35 – 8,40 (2H, m), 8,16 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,99 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,89 (1H, d, J = 10,0 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,59 (1H, s), 7,52 (2H, d, J = 3,8 Hz), 6,45 (1H, s), 7,40 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,16 (1H, s), 6,87 (1H, s), 4,04 (2H,

t, J = 7,0 Hz), 3,96 (3H, s), 3,77 (2H, s), 2,45 – 2,46 (2H, m), 1,91 (3H, s), и 1,86 – 1,90 (2H, m); RP-BETX (Hypersil C18, 5 μm, 100 Å, 15 cm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат след 15 минута, 1 mL/min) R_t 10,28 мин. MS: MH+ 660,2.

Пример 13:

N1-{4-[4-амино-1-(4-{[(4-хидроксибутил)амино]метил}фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-(трифлуорметил)бензамид

Смес от N1-{4-[4-амино-1-(4-формилфенил)-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-(три-флуорметил)бензамид (междинно съединение 2) (0,075 g, 0,14 mmol), 4-амино-1-бутанол (0,024 mL, 0,27 mmol), и натриев триацетоксиборохидрид (0,087 g, 0,41 mmol) в дихлоретан (1,4 mL) се разклаща в продължение на 3 дни. Прибавят се допълнителни части от 4-амино-1-бутанол (0,1 mL), и натриев триацетоксиборохидрид (0,089 g, 0,42 mmol), и реакционната смес се разклаща в продължение на 3 дни. Прибавя се оцетна киселина (0,1 mL), и реакционната смес се разклаща в продължение на 7 дни. Прибавя се допълнителна порция натриев триацетоксиборохидрид (0,098 g, 0,46 mmol), и реакционната смес се разклаща в продължение на 16 часа. Прибавя се 1N NaOH (1 mL), и реакционната смес се концентрира, разтваря се в DMF (2 mL), филтрува се през филтър тип спринцовка Acrodisc, и се пречиства посредством препаративна RP-BETX (Rainin C18, 8 μm, 300 Å, 25 cm; 20 – 80 % ацетонитрил - 0,05 M амониев ацетат след 25 минута, 21 mL/min); фракцията, елуирана от 12,5 – 14,8 минута се събира, концентрира, и се лиофилизира, при което се получава N1-{4-[4-амино-1-(4-{[(4-хидроксибутил)амино]метил}фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-(трифлуорметил)-

бензамид, под формата на бял твърд продукт (0,030 g, 0,048 mmol): ^{1}H NMR (d_6-DMSO, 400 MHz): δ H 9,94 (1H, d, J = 4,4 Hz), 8,35 – 8,40 (2H, m), 8,17 (2H, d, J = 8,0 Hz), 8,00 (2H, t, J = 7,4 Hz), 7,90 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,75 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,53 - 7,57 (2H, m), 7,45 (1H, s), 7,40 (2H, d, J = 8,8 Hz), 3,96 (3H, s), 3,83 (2H, s), 3,39 (2H, t, J = 6,2 Hz), 2,4 – 2,50 (2H, m), и 1,45 – 1,51 (4H, m); RP-BETX (Hypersil C18, 5 μm, 100 Å, 15 cm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат след 15 минута, 1 mL/min) R_t 9,93 мин. MS: MH+ 624,3.

Пример 14:

N1-{4-[4-амино-1-(4-{[(3-метоксипропил)амино]метил}фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-(трифлуорметил)бензамид

Смес от N1-{4-[4-амино-1-(4-формилфенил)-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-(три-флуорметил)бензамид (междинно съединение 2) (0,075 g, 0,14 mmol), 3-метоксипропиламин (0,024 mL, 0,27 mmol), и натриев триацетоксиборохидрид (0,087 g, 0,41 mmol) в дихлор-етан (1,4 mL) се разклаща в продължение на 3 дни. Прибавят се допълнителни части от 3-метоксипропиламин (0,1 mL, 1 mmol), и натриев триацетоксиборохидрид (0,085 g, 0,402 mmol), и реакционната смес се разклаща в продължение на 3 дни. Прибавя се оцетна киселина (0,1 mL), и реакционната смес се разклаща в продължение на 4 дни. Прибавя се допълнителна порция натриев триацетоксиборохидрид (0,100 g, 0,470 mmol), и реакционната смес се разклаща в продължение на 16 часа. Прибавя се 1N NaOH (1 mL), и реакционната смес се концентрира, разтваря се в DMF (2 mL), филтрува се през филтър тип спринцовка Acrodisc, и се пречиства посредством препаративна RP-BETX (Rainin C18, 8 μm, 300 Å, 25 cm;

20 – 80 % ацетонитрил - 0,05 М амониев ацетат след 25 минута, 21 mL/min); фракцията, елуирана от 18,0 – 19,7 минута се събира, концентрира, и се лиофилизира, при което се получава N1-{4-[4-амино-1-(4-{[(3-метоксипропил)амино]метил}фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-(трифлуорметил)бензамид, под формата на бял твърд продукт (0,009 g, 0,014 mmol): ^{1}H NMR (d_6-DMSO, 400 MHz): δ H 9,93 (1H, s), 8,33 – 8,38 (2H, m), 8,18 – 8,20 (2H, m), 7,97 – 8,01 (1H, m), 7,87 – 7,91 (1H, m), 7,73 - 7,76 (1H, m), 7,54 – 7,64 (5H, m), 7,31 – 7,45 (2H, m), 3,95 (3H, s), 3,85 – 3,89 (2H, m), 3,38 (2H, s), 2,55 – 2,68 (2H, m), и 1,70 – 1,74 (2H, m); RP-BETX (Hypersil C18, 5 μm, 100 Å, 15 cm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,1 М амониев ацетат след 15 минута, 1 mL/min) R_t 10,58 мин. MS: MH+ 624,2.

Пример 15:

N1-(4-{4-амино-1-[4-{([3-(диметиламино)пиролил]амино}-метил)фенил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-(трифлуорметил)бензамид моноацетат

Смес от N1-{4-[4-амино-1-(4-формилфенил)-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-(трифлуорметил)бензамид (междинно съединение 2) (0,075 g, 0,14 mmol), N,N-диметил-1,3-пропан диамин (0,028 mL, 0,27 mmol), и натриев триацетоксиборохидрид (0,087 g, 0,41 mmol) в дихлоретан (1,4 mL) се разклаща при стайна температура в продължение на 3 дни. Прибавят се допълнителни части от 1 N,N-диметил-1,3-пропан диамин (0,1 mL), и натриев триацетоксиборохидрид (0,085 g, 0,40 mmol), и реакционната смес се разклаща в продължение на 3 дни. Прибавя се оцетна киселина (0,1 mL), и реакционната смес се разклаща в продължение на 4 дни. Прибавя се натриев триацетоксиборо-

хидрид (0,096 g, 0,45 mmol), и сместа се разклаща в продължение на 16 часа. Прибавя се 1N NaOH (1 mL), и реакционната смес се концентрира, разтваря се в DMF (2 mL), филтрува се през филтър тип спринцовка Acrodisc, и се пречиства посредством препаративна RP-BETX (Rainin C18, 8 μm, 300 Å, 25 cm; 20 – 80 % ацетонитрил - 0,05 M амониев ацетат след 25 минута, 21 mL/min); фракцията, елуирана от 14,30 – 14,9 минута се събира, концентрира, и се лиофилизира, при което се получава N1-(4-{4-амино-1-[4-{([3-(диметиламино)пиролил]амино}-метил)-фенил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-(трифлуорметил)бензамид моноацетат, под формата на бял твърд продукт (0,020 g, 0,031 mmol): ^{1}H NMR (d_6-DMSO, 400 MHz): δ H 9,93 (1H, s), 8,34 – 8,37 (2H, m), 8,13 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,00 (2H, t, J = 7,2 Hz), 7,89 (1H, d, J = 10,0 Hz), 7,75 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,49 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,44 (1H, s), 7,39 (1H, d, J = 8,0 Hz), 3,96 (3H, s), 3,74 (2H, s), 2,21 – 2,25 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,09 (6H, s), 2,08 (3H, s), 1,86 – 1,87 (4H, m) и 1,54 – 1,58 (2H, t, J = 7,2 Hz); RP-BETX (Hypersil C18, 5 μm, 100 Å, 15 cm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат след 15 минута, 1 mL/min) R_t 10,85 мин. MS: MH+ 637,3.

Пример 16:

Метил(2S)-2-({4-[4-амино-3-(4-{[2-флуоро-4-(трифлуорметил)-бензоил]амино}-3-метоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил]бензил}амино)-3-(4H-4-имидазолил)пропаноат

Смес от N1-{4-[4-амино-1-(4-формилфенил)-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-(три-флуорметил)бензамид (междинно съединение 2) (0,075 g, 0,14 mmol), L-хистидин метилов естер дихидрохлорид (0,046 mL, 0,27 mmol), и натриев триацетоксиборохидрид (0,087 g, 0,41 mmol) в дихлоретан (1,4 mL) се разклаща при

стайна температура в продължение на 3 дни. Прибавят се допълнителни части от), L-хистидин метилов естер дихидрохлорид (0,100 mL, 0,59 mmol), и натриев триацетоксиборохидрид (0,085 g, 0,40 mmol), и реакционната смес се разклаща в продължение на 2 дена. Прибавя се 1N NaOH (1 mL), и кафявата утайка се събира чрез филтруване. Филтратът се екстрахира с дихлорметан (5 mL), и органичния екстракт се концентрира и се комбинира с посочения по-горе кафяв твърд продукт. Суровата смес се пречиства посредством препаративна RP-BETX (Rainin C18, 8 μm, 300 Å, 25 cm; 20 – 80 % ацетонитрил - 0,05 M амониев ацетат след 25 минута, 21 mL/min); фракцията, елуирана от 18,9 – 20,5 минута се събира, концентрира се, и се лиофилизира, при което се получава метил(2S)-2-({4-[4-амино-3-(4-{[2-флуоро-4-(трифлуорметил)бензоил]амино}-3-метоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил]бензил}амино)-3-(4H-4-имидазолил)пропаноат, под формата на бял твърд продукт (0,029 g, 0,041 mmol): ^{1}H NMR (d_6-DMSO, 400 MHz): δ H 9,94 (1H, s), 8,35 – 8,38 (2H, m), 8,13 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,99 - 8,02 (1H, m), 7,90 (1H, d, J = 10,8 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,51 (1H, s),7,44 (1H, s), 7,39 – 7,45 (5H, m), 6,78 (1H, bs), 3,96 (3H, s), 3,82 (1H, d, J = 14,0 Hz), 3,59 (3H, s), 3,47 (1H, t, J = 6,4 Hz), 2,80 – 2,89 (2H, m), и 1,91 (3H, s); RP-BETX (Hypersil C18, 5 μm, 100 Å, 15 cm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат след 15 минута, 1 mL/min) R_t 11,5 мин. MS: MH+ 704,2.

Пример 17:

N1-{4-амино-1-(4-{[(2-(метоксиетил)амино]метил}фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-(трифлуорметил)бензамид

Смес от N1-{4-[4-амино-1-(4-формилфенил)-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-(три-флуорметил)бензамид (междинно съединение 2) (0,075 g, 0,14 mmol), 2-метоксиетиламин (0,018 mL, 0,24 mmol), и натриев триацетоксиборохидрид (0,106 g, 0,500 mmol) в дихлоретан (1,4 mL) се разклаща при стайна температура в продължение на 24 часа. Прибавя се 1N NaOH (1 mL), и реакционната смес се концентрира, разтваря се в DMF (2 mL), филтрува се през филтър тип спринцовка Acrodisc, и се пречиства посредством препаративна RP-BETX (Rainin C18, 8 μm, 300 Å, 25 cm; 20 – 80 % ацетонитрил - 0,05 M амониев ацетат след 25 минута, 21 mL/min); фракцията, елуирана от 15,0 – 16,2 минута се събира, концентрира, и се лиофилизира, при което се получава N1-{4-амино-1-(4-{[(2-(метоксиетил)амино]метил}фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-(трифлуорметил)бензамид, под формата на бял твърд продукт (0,010 g, 0,016 mmol): ^{1}H NMR (d_6-DMSO, 400 MHz): δ H 9,94 (1H, d, J = 4,0 Hz), 8,35 – 8,37 (2H, m), 8,16 (2H, d, J = 8,0 Hz), 8,01 (2H, t, J = 7,4 Hz), 7,90 (1H, d, J = 10,0 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,45 (1H, s), 7,40 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,96 (3H, s), 3,80 (2H, s), 3,42 – 3,45 (2H, m), и 2,70 – 2,71 (2H, m); RP-BETX (Hypersil C18, 5 μm, 100 Å, 15 cm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат след 15 минута, 1 mL/min) R_t 10,23 мин. MS: MH+ 610,2.

Пример 18:

N1-(4-{4-амино-1-(4-{([2-(диметиламино)етил]амино}метил)-фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-(трифлуорметил)бензамид

Смес от N1-{4-[4-амино-1-(4-формилфенил)-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-(три-флуорметил)бензамид (междинно съединение 2) (0,080 g, 0,14 mmol), N,N-диметиламиноетиламин (0,3 mL), и натриев триацетоксиборохидрид (0,100 g, 0,472 mmol) в дихлоретан (1,4 mL) се разклаща при стайна температура в продължение на 24 часа. Прибавя се 1N NaOH (1 mL), и реакционната смес се концентрира, разтваря се в DMF (2 mL), филтрува се през филтър тип спринцовка Acrodisc, и се пречиства посредством препаративна RP-BETX (Rainin C18, 8 μm, 300 Å, 25 cm; 20 – 80 % ацетонитрил - 0,05 M амониев ацетат след 25 минута, 21 mL/min); фракцията, елуирана от 16,5 – 17,8 минута се събира, концентрира, и се лиофилизира, при което се получава N1-(4-{4-амино-1-(4-{([2-(диметиламино)етил]амино}метил)-фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-(трифлуорметил)бензамид, под формата на бял твърд продукт (0,020 g, 0,032 mmol): ^{1}H NMR (d_6-DMSO, 400 MHz): δ H 9,94 (1H, d, J = 4,4 Hz), 8,35 – 8,37 (2H, m), 8,15 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,01 (2H, t, J = 7,8 Hz), 7,90 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,75 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,45 (1H, s), 7,40 (1H, d, J = 8,0 Hz), 3,96 (3H, s), 3,77 (2H, s), 2,59 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,35 (2H, t, J = 6,6 Hz), и 2,12 (6H, s); P-BETX (Hypersil C18, 5 μm, 100 Å, 15 cm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат след 15 минута, 1 mL/min) R_t 10,85 мин. MS: MH+ 623,2.

Пример 19:

N1-{4-[4-амино-1-(2-хидроксиетил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-(трифлуорметил)бензамид

Смес от 2-(4-амино-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-етанол (междинно съединение 3) (0,120 g, 0,393 mmol), N1-[2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-фенил]- 2-флуоро-4-(трифлуорметил)бензамид (0,190 mL, 0,433 mmol), паладиев тетракис(трифенилфосфин) (0,045 g, 0,039 mmol) и натриев карбонат (0,100 g, 0,943 mmol) в DMF (3,9 mL) и вода (3,9 mL) се нагрява при 85°C в продължение на 3 часа. Реакционната смес се охлажда до обикновенна температура и органичния разтворител се отстранява във вакуум. Утайката се събира чрез филтруване, изплаква се с вода (20 mL) и етер(20 mL), и се суши във вакуум, при което се получава N1-{4-[4-амино-1-(2-хидроксиетил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-(трифлуорметил)бензамид, под формата на кафяв твърд продукт (0,010 g, 0,016 mmol): ^{1}H NMR (d_6-DMSO, 400 MHz): δ H 9,89 (1H, d, J = 4,0 Hz), 8,31 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,25 (1H, s), 7,99 (2H, t, J = 7,4 Hz), 7,89 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,34 (1H, s), 7,31 (1H, d, J = 8,4 Hz), 4,89 (1H, s), 4,40 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,94 (3H, s), и 3,86 (2H, t, J = 5,6 Hz); RP-BETX (Hypersil C18, 5 μm, 100 Å, 15 cm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат след 15 минута, 1 mL/min) R_t 9,85 мин. MS: MH+ 491.

Пример 20:

N2-{4-[4-амино-1-(2-хидроксиетил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-1-метил-1H-2-индол-карбоксамид

Смес от 2-(4-амино-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-етанол (междинно съединение 3) (0,364 g, 1,19 mmol), N2-[2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-фенил]-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид (0,485 g, 1,19 mmol), паладиев тетракис(трифенилфосфин) (0,138 g, 0,119 mmol) и натриев карбонат (0,303 g, 2,86 mmol) в DMF (12 mL) и вода (12 mL) се нагрява при 85°C в продължение на 4 часа, след това се охлажда до обикновенна температура. DMF се отстранява във вакуум, и получената утайка се събира чрез филтруване, изплаква се с вода (50 mL) и етер (50 mL), и се суши във вакуум, при което се получава N2-{4-[4-амино-1-(2-хидроксиетил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метокси-фенил}-1-метил-1H-2-индол-карбоксамид, под формата на червеникавокафяв твърд продукт (0,459 g, 1,0 mmol): ^{1}H NMR (d_6-DMSO, 400 MHz): δ H 9,44 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,12 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,70 (2H, t, J = 8,0 Hz), 7,59 (1H, d, J = 840 Hz), 7,29 - 7,41 (6H, m), 7,15 (2H, t, J = 7,4 Hz), 4,90 (2H, t, J = 5,86 Hz), 4,41 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,04 (3H, s), 3,96 (3H, s), и 3,86 (2H, q, J = 5,9 Hz); RP-BETX (Hypersil C18, 5 μm, 100 Å, 15 cm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат след 15 минута, 1 mL/min) R_t 10,52 мин. MS: MH+ 458,2.

Пример 21:

N2-(4-{4-амино-1-[2-(4-(метилпиперазино)етил]-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид трималеат

Смес от 2-[4-амино-3-(3-метокси-4-{[(1-метил-1H-2-индолил)карбонил]амино}фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]етил метансулфонат (междинно съединение 4) (0,265 g, 0,495 mmol), N-метилпиперазин (0,065 g, 0,58 mmol), и триетиламин (0,10 mL, 0,74 mmol)в DMF (5 mL) се нагрява при 70°C в продължение на 20 часа. Получената смес се охлажда до обикновенна температура, и разтворителят се отстранява във вакуум. Прибавя се вода (25 mL), и получената утайка се събира чрез филтруване, промива се с вода (25 mL) и етер (50 mL), и се суши във вакуум, при което се получава кафяв твърд продукт, който се пречиства посредством хроматографска колона със силика гел. Подходящите фракции се събират и се концентрират, при което се получава N2-(4-{4-амино-1-[2-(4-(метилпиперазино)етил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид, под формата на бежов твърд продукт (0,084 g, 0,16 mmol): ^{1}H NMR (d_6-DMSO, 400 MHz): δ H 9,44 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,11 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,70 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,29 - 7,35 (4H, m), 7,15 (2H, t, J = 7,4 Hz), 4,46 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,04 (3H, s), 3,96 (3H, s), 2,80 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,49 – 2,50 (2H, затъмнено от DMSO пик), 2,23 – 2,26 (4H, m), 2,12 (3H, s), и 0,97 – 0,99 (2H, m); RP-BETX (Hypersil C18,5 μm, 100 Å, 15 cm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат след 15 минута, 1 mL/min) R_t 10,24 мин. MS: MH+ 540,3.

Към смес от N2-(4-{4-амино-1-[2-(4-(метилпиперазино)-етил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-

метил-1H-2-индолкарбоксамид (0,082 g, 0,15 mmol) в горещ етил ацетат (2 mL) се прибавя разтвор на малеинова киселина (0,053 g, 0,46 mmol) в горещ етил ацетат (1 mL). Веднага се образува утайка. Реакционната смес се оставя да се охлади до обикновенна температура, и утайката се събира чрез филтруване, промива се с етил ацетат (5 mL), и се суши във вакуум, при което се получава N2-(4-{4-амино-1-[2-(4-(метилпиперазино)етил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид трималеат под формата на бежов твърд продукт (0,090 g, 0,10 mmol): ^{1}H NMR (d_6-DMSO, 400 MHz): δ H 9,45 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,12 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,71 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,29 - 7,36 (4H, m), 7,15 (2H, t, J = 7,4 Hz), 6,17 (6H, s), 4,50 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,04 (3H, s), 3,96 (3H, s), 3,10 – 3,20 (4H, m), 2,90 – 2,95 (4H, m), 2,80 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,49 – 2,50 (2H, затъмнено от DMSO пик), 2,74 (3H, s), и 2,32 – 2,37 (2H, m); RP-BETX (Hypersil C18,5 μm, 100 Å, 15 cm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат след 15 минута, 1 mL/min) R_t 10,48 мин. MS: MH+ 450,3

Пример 22:

N2-{4-[4-амино-1-(2-морфолиноетил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-1-метил-1H-2-индол-карбоксамид дималеат

Към смес от 2-[4-амино-3-(3-метокси-4-{[(1-метил-1H-2-индолил)карбонил]амино}фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил]етил метансулфонат (междинно съединение 4) (0,200 g, 0,373 mmol), триетиламин (0,052 mL, 0,37 mmol) и натриев йодид (0,056 g, 0,37 mmol) в DMF (5 mL) се прибавя морфолин (0,039 g, 0,45 mmol). Реакционната смес се нагрява при 60°C в продължение на 60 часа. Прибавя се морфолин (0,100 mL, 1,15 mmol), и реакционната смес се нагрява при 80°C

в продължение на 30 часа. Реакционната смес се охлажда до обикновенна температура, и се концентрира във вакуум. Прибавя се вода (5 mL), и получената утайка се събира чрез филтруване, промива се с вода (5 mL) и етер (10 mL), и се суши във вакуум, при което се получава червеникавокафяв твърд продукт, който се пречиства двукратно посредством хроматография със силика гел (елуиране с 20 % MEOH-CH_2Cl_2); подходящите фракции се комбинират и се концентрират, при което се получава бежов твърд продукт, който се разпрашава с етер и се суши във вакуум, при което се получава N2-{4-[4-амино-1-(2-морфолиноетил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид, под формата на бял твърд продукт (0,048 g, 0,054 mmol): ^{1}H NMR (d_6-DMSO, 400 MHz): δ H 9,44 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,11 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,70 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,58 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,29 - 7,35 (4H, m), 7,15 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,48 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,04 (3H, s), 3,96 (3H, s), 3,50 – 3,53 (4H, m), 2,82 (2H, t, J = 6,2 Hz), и 2,47 – 2,51 (4H, m); RP-BETX (Hypersil C18,5 μm, 100 Å, 15 cm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат след 15 минута, 1 mL/min) R_t 10,02 мин. MS: MH+ 527,3,3.

Към смес от N2-{4-[4-амино-1-(2-морфолиноетил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид (0,048 g, 0,091 mmol) в горещ етил ацетат (2 mL) се прибавя разтвор на малеинова киселина (0,021 g, 0,18 mmol) в горещ етил ацетат (1 mL). Веднага се образува утайка. Реакционната смес се оставя да се охлади до обикновенна температура, и утайката се събира чрез филтруване, промива се с етил ацетат (5 mL), и се суши във вакуум, при което се получава N2-{4-[4-амино-1-(2-морфолиноетил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-1-метил-1H-

2-индол-карбоксамид дималеат, под формата на светло кафяв твърд продукт (0,030 g, 0,039 mmol): ^{1}H NMR (d_6-DMSO, 400 MHz): δ H 9,45 (1H, s), 8,31 (1H, s), 8,15 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,71 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,31 - 7,35 (4H, m), 6,17 (4H, s), 4,72 - 4,73 (2H, m), 4,04 (3H, s), 3,96 (3H, s), 3,72 – 3,79 (4H, m), и 3,10 – 3,30 (6H, затъмнено от воден пик); RP-BETX (Hypersil C18,5 μm, 100 Å, 15 cm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат след 15 минута, 1 mL/min) R_t 11,08 мин. MS: MH+ 527,3

Пример 23:

N2-[4-(4-амино-1-{2-[(2-(хидроксиетил)амино]етил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид мономалеат

Смес от 2-[4-амино-3-(3-метокси-4-{[(1-метил-1H-2-индолил)карбонил]амино}фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]етил метансулфонат (междинно съединение 4) (0,080 g, 0,015 mmol), етаноламин (0,05 mL, 0,82 mmol), триетиламин (0,021 mL, 0,15 mmol) и натриев йодид (0,021 g, 0,15 mmol) в DMF (2,5 mL) се нагрява при 70°C в продължение на 15 часа. Реакционната смес се охлажда до обикновенна температура; прибавя се вода (5 mL), и получената утайка се събира чрез филтруване, и се промива с вода (5 mL). Суровия твърд продукт се пречиства посредством хроматографска колона със силика гел (елуира се с 20 % MEOH-CH_2Cl_2). Подходящите фракции се комбинират, и разтворителят се отстранява във вакуум, при което се получава N2-[4-(4-амино-1-{2-[(2-(хидроксиетил)амино]етил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид, под формата на бял твърд продукт (0,009 g, 0,02 mmol). RP-BETX (Hypersil C18,5 μm, 100 Å, 15 cm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,1 M

амониев ацетат след 15 минута, 1 mL/min) R_t 9,39 мин. MS: MH+ 501,3.

Към горещ разтвор на N2-[4-(4-амино-1-{2-[(2-(хидроксиетил)амино]етил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид (0,009 g, 0,02 mmol) в етил ацетат (2 mL) се прибавя разтвор на малеинова киселина (0,005 g, 0,04 mmol) в етил ацетат (0,5 mL). Реакционната смес се оставя да се охлади до обикновенна температура, и утайката се събира чрез филтруване, и се суши във вакуум, при което се получава N2-[4-(4-амино-1-{2-[(2-(хидроксиетил)амино]етил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид мономалеат, под формата на бял твърд продукт (0,009 g, 0,014 mmol): ^{1}H NMR (d_6-DMSO, 400 MHz): δ H 9,45 (1H, s), 8,69 – 8,74 (2H, bs), 8,31 (1H, s), 8,14 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,71 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,59 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,32 - 7,36 (4H, m), 7,15 (1H, t, J = 7,4 Hz), 6,07 (2H, s), 5,28 (1H, t, J = 4,2 Hz), 4,71 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,04 (3H, s), 3,96 (3H, s), 3,65 – 3,67 (2H, m), 3,50 – 3,60 (2H, m), и 3,10 – 3,20 (2H, m); RP-BETX (Hypersil C18,5 μm, 100 Å, 15 cm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат след 15 минута, 1 mL/min) R_t 9,97 мин. MS: MH+ 501,3

Пример 24:

N2-(4-{4-амино-1-[2-(диметиламино)етил]-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид мономалеат

Смес от 2-[4-амино-3-(3-метокси-4-{[(1-метил-1H-2-индолил)карбонил]амино}фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]етил метансулфонат (междинно съединение 4) (0,080 g, 0,15 mmol), диметиламин (2,0 M в THF, 0,07 mL, 0,15 mmol),

триетиламин (0,021 mL, 0,15 mmol) и натриев йодид (0,021 mL, 0,15 mmol) в DMF (2,5 mL) се нагрява в запечатана епруветка при 70°C в продължение на 15 часа. Прибавя се допълнително разтвор на диметиламин (0,10 mL), и реакционната смес се нагрява при 70°C в продължение на 20 часа. Реакционната смес се охлажда до обикновенна температура, и се концентрира във вакуум. Прибавя се вода (5 mL), и получената утайка се събира чрез филтруване, промива се с вода (25 mL) и получената утайка се събира чрез филтруване, и се пречиства посредством хроматографска колона със силика гел (елуира се с 20 % MEOH-CH_2Cl_2 към 10:30:60 Et_3N:MeOH:CH_2Cl_2); подходящите фракции се комбинират, и се концентрират във вакуум, при което се получава, N2-(4-{4-амино-1-[2-(диметиламино)-етил]-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид, под формата на бял твърд продукт (0,009 g, 0,02 mmol). RP-BETX (Hypersil C18,5 μm, 100 Å, 15 cm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат след 15 минута, 1 mL/min) R_t 10,52. MS: MH+ 485,2.

Към горещ разтвор на N2-(4-{4-амино-1-[2-(диметиламино)етил]-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид (0,009 g, 0,02 mmol) в етил ацетат (2 mL) се прибавя разтвор на малеинова киселина (0,005 g, 0,04 mmol) в етил ацетат (1 mL). Реакционната смес се оставя да се охлади до обикновенна температура, и утайката се събира чрез филтруване, и се суши във вакуум, при което се получава N2-(4-{4-амино-1-[2-(диметиламино)етил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид моноолеат, под формата на бял твърд продукт (0,005 g, 0,008 mmol): ^{1}H NMR (d_6-DMSO, 400 MHz): δ H 9,46 (1H, s), 8,32 (1H, s), 8,15 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,71 (1H, d,

J = 7,6 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,32 - 7,35 (4H, m), 7,16 (1H, t, J = 7,4 Hz), 6,06 (2H, s), 4,75 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,04 (3H, s), 3,96 (3H, s), 3,65 (1H, t, J = 5,6 Hz), и 2,88 (6H, s); RP-BETX (Hypersil C18,5 μm, 100 Å, 15 cm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат след 15 минута, 1 mL/min) R_t 10,08 мин. MS: MH+ 485,2

Пример 25:

N2-(4-{4-амино-1-[2-(диметиламино)етил]-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-2-индол-карбоксамид мономалеат

Смес от 2-[4-амино-3-(3-метокси-4-{[(1-метил-1H-2-индолил)карбонил]амино}фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]етил метансулфонат (междинно съединение 4) (0,080 g, 0,15 mmol), имидазол (0,011 g, 0,15 mmol), триетиламин (0,021 mL, 0,15 mmol) и натриев йодид (0,021 mL, 0,15 mmol) в DMF (2,5 mL) се нагрява при 70°C в продължение на 15 часа. Прибавя се имидазол (0,011 g, 0,15 mmol), и реакционната смес се нагрява при 70°C в продължение на 60 часа. Реакционната смес се охлажда до обикновенна температура, и се концентрира във вакуум. Прибавя се вода (5 mL), и получената утайка се събира чрез филтруване, при което се получава бежов твърд продукт, който се разтваря в горещ етил ацетат, след това се оставя да се охлади до обикновенна температура. Филтрата се концентрира, при което се получава N2-(4-{4-амино-1-[2-(1H-1-имидазолил)етил]-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид (0,034 g, 0,067 mmol): RP-BETX (Hypersil C18,5 μm, 100 Å, 15 cm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат след 15 минута, 1 mL/min) R_t 10,45. MS: MH+ 508,2.

Към горещ разтвор на N2-(4-{4-амино-1-[2-(1H-1-имидазолил)етил]-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид (0,034 g, 0,067 mmol) в етил ацетат (2 mL) се прибавя разтвор на малеинова киселина (0,016 g, 0,13 mmol) в етил ацетат (1 mL); Веднага се получава бяла утяйка. Реакционната смес се оставя да се охлади до обикновенна температура, и утайката се събира чрез филтруване, и се суши във вакуум, при което се получава N2-(4-{4-амино-1-[2-(1H-1-имидазолил)етил]-1H-пиразоло-[3,4-d]-пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-2-индол-карбоксамид трималеат, под формата на жълт твърд продукт (0,011 g, 0,011 mmol): ^{1}H NMR (d_6-DMSO, 400 MHz): δ H 9,44 (1H, s), 8,90 (1H, s), 8,20 (1H, s), 8,12 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,71 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,58 – 7,63 (3H, m), 7,32 - 7,36 (2H, m), 7,24 – 7,26 (2H, m), 7,16 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,18 (6H, s), 4,85 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,71 (2H, t, J = 5,2 Hz), 4,04 (3H, s), и 4,00 (3H, s); RP-BETX (Hypersil C18,5 μm, 100 Å, 15 cm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат след 15 минута, 1 mL/min) R_t 10,35 мин. MS: MH+ 508,2

Пример 26:

N1-{4-[4-амино-1-(4-оксоциклохексил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-трифлуорметилбензамид

Смес от 2-флуоро-4-4-трифлуорметил-1-бензенкарбонил хлорид (0,87 g, 3,83 mmol) в дихлорметан (5 mL) се прибавя към смес от пиридин (15 mL) и 4-[4-амино-3-(4-амино-3-метоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-циклохексанон (1,00 g, 2,56 mmol), в дихлорметан (5 mL) при 0°C в продължение на 10 минути, и при обикновенна температура в продължение на една нощ. Остатъка се разделя между вода и дихлор-

метан. Дихлорметановия слой се промива двукратно с наситен воден разтвор на амониев хлорид, и наситен воден разтвор на натриев хлорид, суши се над магнезиев сулфат, филтрува се и се изпарява при понижено налягане, при което се получава суров продукт. Суровиат продукт се пречиства посредством флаш колонна хроматография със силициев диоксид, използвайки система Isco, при което се получава N1-{4-[4-амино-1-(4-оксоциклохексил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-трифлуорметилбензамид (0,95 g, 1,76 mmol), под формата на бял твърд продукт: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ H 9,90 (dd, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,99 (t, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,90 (br, 2H), 5,27 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,70 (m, 21H), 2,47 (m, 4H), 2,17 (m, 2H); RP-BETX (Hitachi HPLC, Hypersil C18, 5 μm, 100 Å, 15 cm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат след 15 минута, 1 mL/min) R_t 9,23 мин. MS: MH+ 543.

Пример 27:

Цис-N1-{4-[4-амино-1-(4-морфолиноциклохексил)-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-трифлуорметилбензамид: и

Пример 28:

Транс-N1-{4-[4-амино-1-(4-морфолиноциклохексил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-трифлуорметилбензамид

Морфолин (0,08 mL, 0,93 mmol) се прибавят към смес от N1-{4-[4-амино-1-(4-оксоциклохексил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-трифлуорметилбензамид (0,42 g, 0,78 mmol) и оцетна киселина (0,11 mL 1,86 mmol) в дихлорметан (25 mL). Сместа се разбърква при обикновенна температура в продължение на 10 минути. Приба-

вя се натриев триацетоксиборохидрид (0,23 g, 1,09 mmol), и сместа се разбърква при обикновенна температура в продължение на една нощ. Прибавя се вода (6 mL), а след това и натриев бикарбонат (0,38 g, 4,53 mmol). Сместа се разбърква в продължение на 1 час, и органичния слой се отделя. Водния слой се екстрахира с дихлорметан (20 mL). Комбинираните органични продукти се сушат над магнезиев сулфат, филтруват се, и се изпаряват при понижено налягане, при което се получава суров продукт. Суровият продукт се пречиства посредством флаш колонна хроматография на силика гел, използвайки система Isco, при което се получават цис-N1-{4-[4-амино-1-(4-морфолиноциклохексил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-трифлуорметил-бензамид (0,23 g, 0,37 mmol) и транс-N1-{4-[4-амино-1-(4-морфолиноциклохексил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-трифлуорметилбензамид (0,09 g, 0,14 mmol), под формата на бели твърди продукти.

Данни за цис-N1-{4-[4-амино-1-(4-морфолиноциклохексил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-трифлуорметилбензамид: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ H 9,91 (dd, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,90 (br, 2H), 4,83 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,62 (br, 4H), 1,57 - 2,55 (m, 10H); MS: MH^+ 614.

Данни за транс-N1-{4-[4-амино-1-(4-морфолиноциклохексил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-трифлуорметилбензамид: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ H 9,90 (dd, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,99 (t, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,29 (d, 1H), 4,67

(m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,59 (br, 4H), 1,48 - 2,69 (m, 10H); MS: MH^+ 614.

Пример 29:

Цис-етил3-({4-[4-амино-3-(4-{[2-флуоро-4-трифлуорметил-бензоил]амино}-3-метоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил]циклохексил}амино)пропаноат; и

Пример 30:

Транс-етил 3-({4-[4-амино-3-(4-{[2-флуоро-4-трифлуорметил-бензоил]амино}-3-метоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил]циклохексил}амино)пропаноат

Подобна методика за получаването на Цис-N1-{4-[4-амино-1-(4-морфолиноциклохексил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-трифлуор-метилбензамид и транс-N1-{4-[4-амино-1-(4-морфолиноцикло-хексил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-трифлуорметилбензамид води до получаването на цис-етил 3-({4-[4-амино-3-(4-{[2-флуоро-4-трифлуорметил-бензоил]амино}-3-метоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пирими-дин-1-ил]циклохексил}амино)пропаноат; и транс-етил 3-({4-[4-амино-3-(4-{[2-флуоро-4-трифлуорметил-бензоил]амино}-3-метоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил]цикло-хексил}амино)пропаноат, под формата на бели твърди продукти.

Данни за [ис-етил 3-({4-[4-амино-3-(4-{[2-флуоро-4-трифлуор-метил-бензоил]амино}-3-метоксифенил)-1H-пиразо-ло[3,4-d]-пиримидин-1-ил]циклохексил}амино)пропаноат:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ H 9,90 (dd, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,90 (br, 2H), 4,37 (m, 1H), 4,08 (q, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,76 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,67 (m, 4H), 1,16 (t, 3H);

RP-BETX (Hitachi HPLC, Hypersil C18, 5 μm, 100 Å, 250x4 mm; 25 % - 100 % ацетонитрил – 0,05M амониев ацетат над 10 минута, 1 mL/min) R_t 7,92 мин. MS: MH^+ 644.

Данни за транс-етил 3-({4-[4-амино-3-(4-{[2-флуоро-4-трифлуор-метил-бензоил]амино}-3-метоксифенил)-1H-пиразоло-[3,4-d]-пиримидин-1-ил]циклохексил}амино)пропаноат: ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ H 9,89 (dd, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,29 (d, 1H), 6,90 (br, 2H), 4,68 (m, 1H), 4,08 (q, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,82 (m, 2H), 2,46 (m, 5H), 1,91 – 2,07 (m, 6H), 1,18 (t, 3H); RP-BETX (Hitachi HPLC, Hypersil C18, 5 μm, 100 Å, 250x4 mm; 25 % - 100 % ацетонитрил – 0,05M амониев ацетат над 10 минута, 1 mL/min) R_t 7,69 мин. MS: MH^+ 644.

Пример 31:

Цис-3-({4-[4-амино-3-(4-{[2-флуоро-4-трифлуорметил-бензоил]амино}-3-метоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил]циклохексил}амино)пропионова киселина

Смес от цис-етил 3-({4-[4-амино-3-(4-{[2-флуоро-4-трифлуор-метил-бензоил]амино}-3-метоксифенил)-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-1-ил]циклохексил}амино)пропаноат (0,23 g, 0,36 mmol), p-диоксан (15 mL), калиев хидроксид (0,10 g, 1,81 mmol) и вода (1,5 mL) се нагрява при 80°C в продължение на 3 часа. Разтворителя се изпарява, а остатъка се пречиства посредством препаративна BETX, при което се получава [ис-3-({4-[4-амино-3-(4-{[2-флуоро-4-трифлуорметилбензоил]амино}-3-метоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил]-цикло-хексил}амино)пропионова киселина (0,11 g, 0,18 mmol), под формата на бял твърд продукт: ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ H 9,91 (dd, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,32 (1H, s), 6,89 (br, 2H), 4,79

(m, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,46 – 3,00 (m, 7H), 2,29 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,80 (m, 2H); RP-BETX (Hitachi HPLC, Hypersil C18, 5 μm, 100 Å, 250x4,6 mm; 25 % - 100 % ацетонитрил – 0,05M амониев ацетат над 10 минута, 1 mL/min) R_t 6,06 мин. MS: MH^+ 616.

Пример 32:

Транс-3-({4-[4-амино-3-(3-метокси-4-{[2-метокси-4-трифлуорметилбензоил]амино}фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил]циклохексил}амино)пропионова киселина

Смес от транс-етил 3-({4-[4-амино-3-(4-{[2-флуоро-4-трифлуорметилбензоил]амино}-3-метоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил]циклохексил}амино)пропаноат (0,04 g, 0,06 mmol), р-диоксан (4 mL), калиев хидроксид (0,02 g, 0,31 mmol), следи от метанол и вода (0,4 mL) се нагрява при 80°C в продължение на 1 час. Сместа се разбърква при обикновенна температура в продължение на една нощ, и при 80°C в продължение на 4 часа. Разтворителите се изпаряват, а остатъка се пречиства посредством препаративна BETX, при което се получава транс-3-({4-[4-амино-3-(3-метокси-4-{[2-метокси-4-трифлуорметилбензоил]амино}фенил)-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-1-ил]циклохексил}амино)пропионова киселина (0,04 g, 0,06 mmol), под формата на бял твърд продукт: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ H 10,72 (dd, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,33 (1H, s), 7,29 (d, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,20 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 1,44 – 3,61 (m, 13H); RP-BETX (Hitachi HPLC, Hypersil C18, 5 μm, 100 Å, 250x4 mm; 25 % - 100 % ацетонитрил – 0,05M амониев ацетат над 10 минута, 1 mL/min) R_t 6,36 мин. MS: MH^+ 628.

Пример 33

N1-[4-(4-амино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-2-метоксифенил]-2-флуоро-4-трифлуорметилбензамид

A. N1-[4-(4-амино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-2-метоксифенил]-2-флуоро-4-трифлуорметил-бензамид

Смес от 3-йодо-1-тритил-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин (0,10 g, 0,19 mmol), N1-[2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-2-флуоро-4-(трифлуор-метил-бензамид (0,13 g, 0,29 mmol), тетракис(трифенилфосфин)-паладий (0) (0,01 g, 0,01 mmol) и натриев карбонат монохидрат (0,06, 2,48 mmol) във вода (2 mL) и етилен гликол диметилов етер (4 mL) се нагрява при 85°C в продължение на една нощ. Разтворителите се изпаряват при понижено налягане. Към остатъка се прибавя вода, и сместа се екстрахира с етил ацетат три пъти. Комбинираните органични продукти се промиват с наситен воден разтвор на натриев хлорид, сушат се над магнезиев сулфат, филтруват се, и се изпаряват, при което се получава кафяв твърд продукт, който се пречиства посредством флаш колонна хроматография на силика гел, използвайки система Isco, при което се получава N1-[4-(4-амино-1-тритил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-2-метоксифенил]-2-флуоро-4-трифлуорметилбензамид (0,12 g, 0,17 mmol), под формата на бял твърд продукт: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9,89 (dd, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,24 (m, 15H), 3,90 (s, 3H); MS: MH^+ 689.

B. N1-[4-(4-амино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-2-метоксифенил]-2-флуоро-4-трифлуорметил-бензамид

Смес от N1-[4-(4-амино-1-тритил-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил]-2-флуоро-4-трифлуорметил-бензамид (2,10 g, 1,75 mmol), 6 N воден разтвор на солна киселина (10 mL), p-диоксан (10 mL) и етанол (8 mL) се нагрява при 50°C в продължение на 6 часа. Сместа се филтрува и твърдия продукт се промива с етанол, суши се във вакуумна сушилня в продължение на един уикенд, и се пречиства посредством флаш колонна хроматография на силициев диоксид, при което се получава N1-[4-(4-амино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-2-метоксифенил]-2-флуоро-4-трифлуорметилбензамид (0,35 g, 0,78 mmol). Филтрата се концентрира и се пречиства посредством флаш колонна хроматография на силициев диоксид и препаративна ВЕТХ, при което се получава същият продукт N1-[4-(4-амино-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил)-2-метоксифенил]-2-флуоро-4-трифлуорметил-бензамид (0,67 g, 1,15 mmol), под формата на бял твърд продукт: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 13,58 (s, 1H), 9,90 (dd, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,05 (t, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 3,94 (s, 3H); MS: MH^+ 447.

Пример 34

N1-[4-(4-амино-1-тетрахидро-2H-4-пиранил-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил)-2-метоксифенил]-2-флуоро-4-трифлуорметил-бензамид

Диетилазодикарбоксилат (0,07 mL, 0,45 mmol) се прибавя към смес от N1-[4-(4-амино-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил)-2-метоксифенил]-2-флуоро-4-трифлуорметил-бензамид (0,10 g, 0,22 mmol), трифенилфосфин (0,12 g, 0,45 mmol) и

тетрахидро-4H-пиран-4-ол (0,04 g, 0,34 mmol) в тетрахидроуран (5 mL), и сместа се разбърква при обикновенна температура в продължение на една нощ. Прибавят се тетрахидро-4H-пиран-4-ол (0,01 g, 0,11 mmol), трифенилфосфин (0,04 g, 0,15 mmol) и диетилазодикарбоксилат (0,02 mL, 0,15 mmol), и сместа се разбърква при обикновенна температура в продължение на 5 часа. Разтворителите се изпаряват, и остатъка се пречиства посредством препаративна ВЕТХ, при което се получава N1-[4-(4-амино-1-тетрахидро-2H-4-пиранил-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил)-2-метоксифенил]-2-флуоро-4-трифлуорметил-бензамид, (0,03 g, 0,06 mmol), под формата на бял твърд продукт: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9,91 (dd, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 6,90 br, 2H), 4,95 (m, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,56 (t, 2H), 2,22 (m, 2H), 1,89 (m, 2H); MS: MH^+ 531.

Пример 35

N1-{4-[4-амино-1-(4-хидрокси-2-циклопентенил)-1H-пиразоло-[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-три-флуорметилбензамид

А. 4-(4-амино-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2-циклопентен-1-ол

Смес от тетракис(трифенилфосфин)паладий(0) (0,04 g, 0,03 mmol), 3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (0,30 g, 1,14 mmol) и диметил сулфоксид (3 mL) се разбърква при обикновенна температура на тъмно, в продължение на 2 минути, и се охлажда до 0°C. Разтвор на 2,4a-дихидро-1aH-циклопента[b]оксирен (0,14 g, 1,72 mmol) в тетрахидрофуран (3 mL) се прибавя към сместа при 0°C, и се разбърква при 0°C в продължение на 3 часа. Сместа се разбърква при обикновенна температура в продължение на една нощ, и се пречиства

посредством препаративна BETX, при което се получава 4-(4-амино-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2-цикло-пентен-1-ол (0,24 g, 0,70 mmol), под формата на бял твърд продукт: RP-BETX (Hitachi HPLC, Hypersil C18, 5 μm, 100 Å, 250x4,6 mm; 25 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат над 10 минута, 1 mL/min) R_t 4,23 мин. MS: MH+ 344.

B. N1-{4-[4-амино-1-(4-хидрокси-2-циклопентенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-трифлуорметилбензамид

Смес от 4-(4-амино-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2-циклопентен-1-ол (0,12 g, 0,35 mmol), N1-[2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-2-флуоро-4-трифлуорметилбензамид (0,23 g, 0,53 mmol), тетракис(трифенил-фосфин)паладий(0) (0,02 g, 0,02 mmol) и натриев карбонат монохидрат (0,11 g, 2,88 mmol) се нагрява в смес от етилен гликол диметилов етер (6 mL) и вода (3 mL) при 85°C в продължение на 6 часа в азотна атмосфера. Сместа се оставя да се охлади до обикновенна температура, и разтворителите се изпаряват при понижено налягане. Остатъка се пречиства посредством препаративна BETX, при което се получава N1-{4-[4-амино-1-(4-хидрокси-2-циклопентенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-трифлуор-метилбензамид (0,18 g, 0,34 mmol), под формата на бял твърд продукт: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9,89 (dd, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,29 (d, 1H), 6,90 (br, 2H), 6,09 (d, 1H), 5,93 (d, 1H), 5,76 (m, 1H), 5,31 (m, 1H), 4,74 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,84 (m, 1H), 2,02 (m, 1H); RP-BETX (Hitachi HPLC, Hypersil C18, 5 μm, 100 Å, 250x4,6 mm; 25 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат над 10 минута, 1 mL/min) R_t 8,50мин. MS: MH+ 529.

Пример 36:

N1-{4-[4-амино-1-(3-хидроксициклопентенил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-трифлуор-метилбензамид

Смес от N1-{4-[4-амино-1-(4-хидрокси-2-циклопентенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-трифлуорметилбензамид (0,10 g, 0,19 mmol) и 10 % паладий върху въглен (0,03 g) в етанол (10 mL) се разбърква при обикновенна температура при една атмосфера водород, в продължение на една нощ. Сместа се филтрува и филтрата се пречиства посредством препаративна BETX, при което се получава N1-{4-[4-амино-1-(3-хидроксициклопентенил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-трифлуор-метилбензамид (0,7 g, 0,13 mmol), под формата на бял твърд продукт: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9,91 (dd, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,90 (br, 2H), 5,17 (m, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 1,79 - 2,41 (m, 6H); MS: MH+ 531.

Пример 37:

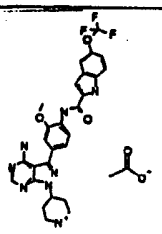
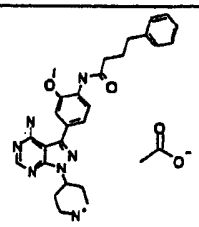
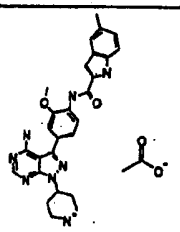
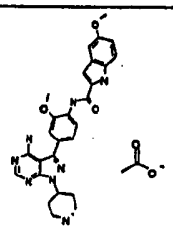
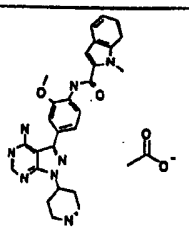
4-(4-амино-3-{4-[(1H-2-индолилкарбонил)-амино]-3-метокси-фенил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)хексахидропиридин ацетат

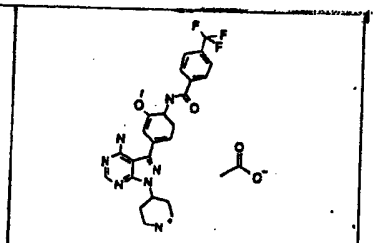
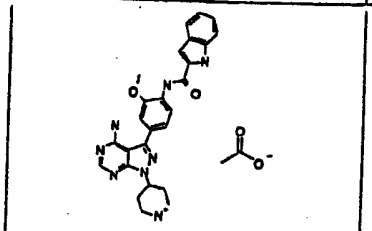
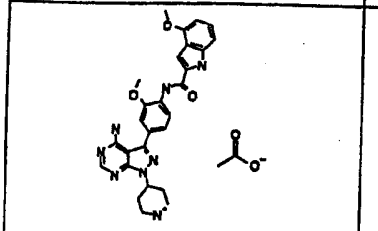
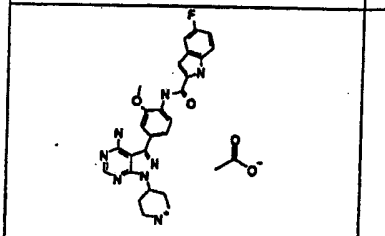
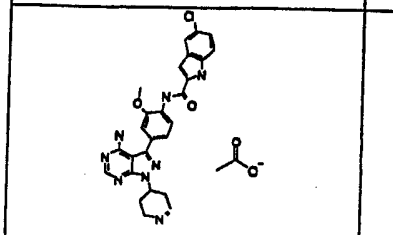
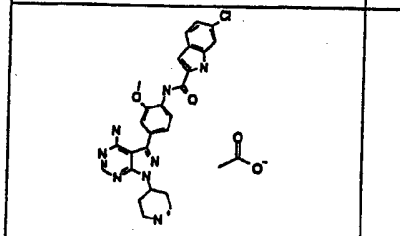
Оксалил хлорид (0,06 g, 0,60 mmol) се прибавя към разтвор на индол-2-карбоксилна киселина (0,88 g, 0,546 mmol) в дихлорметан (5 mL) и тетрахидрофуран (5 mL) при 0°C. Прибавя се N,N-диметилформамид (3 капки от 0,1 mL спринцовка), и сместа се разбърква при 0°C в продължение на 10 минути, и при обикновенна температура в продължение на 20 минути. Разтворителите и излишните реактиви се изпаряват при понижено налягане. Остатъкът се извлича в дихлорметан (2 mL) и

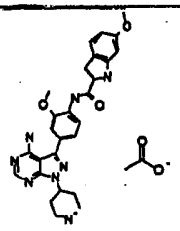
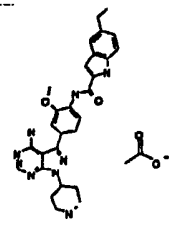
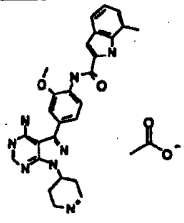
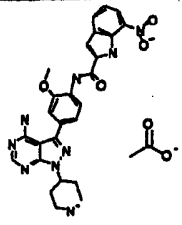
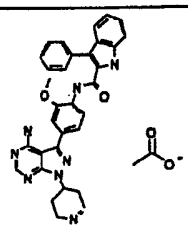
получения разтвор (1,25 mL) се прибавя към разтвор на трет-бутил 4-[4-амино-3-(4-амино-3-метоксифенил)-1H-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидинкарбоксилат (0,12 g, 0,27 mmol) и пиридин (0,4 mL) в дихлорметан (1 mL). Сместа се разбърква при обикновенна температура в продължение на 2 часа. Прибавя се трифлуороцетна киселина (1 mL), и сместа се разбърква при обикновенна температура в продължение на 2 часа. Разтворителите се изпаряват при понижено налягане, а остатъкът се пречиства посредством препаративна ВЕТХ, при което се получава 4-(4-амино-3-{4-[(1H-2-индолилкарбонил)-амино]-3-метоксифенил}-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил)-хексахидропиридин ацетат (0,7 g, 0,14 mmol), под формата на бял твърд продукт: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,85 (br,1H), 9,45 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,09 (t, 1H), 4,77 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,11 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,89 (s, 3H), 1,84 (m, 2H); MS: MH^+ 483.

Пример 38 - 53:

Като се използва същия протокол, който се използва за получаването на 4-(4-амино-3-{4-[(1H-2-индолилкарбонил)-амино]-3-метоксифенил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-хексахидропиридин ацетат, се получават следващите съединения.

Структура	MS: MH^+	BETX Rt(мин) (Hypersil C18, 5μm 100A, 250x4,6 mm; 25%-100% ацето нитрил-0,05M амониев ацета след 10 мин, 1 mL/min)	Пример №
	567	6.97	38
	486	5.89	39
	497	6.28	40
	513	5.61	41
	497	6.39	42

	512	6.22	43
	483	5.73	44
	513	7.78	45
	501	8.23	46
	517	8.7	47
	517	8.73	48

	513	7.83	49
	511	9.07	50
	497	8.37	51
	528	7.9	52
	559	9.5	53

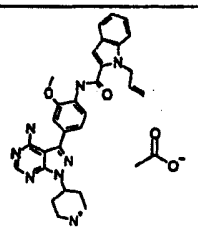
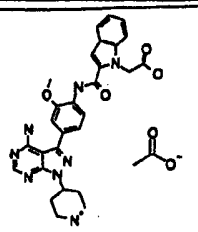
Пример 54:

4-[4-амино-3-(4-{[(1-етил-1H-2-индолил)карбонил]амино}-3-метоксифенил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-хексахидропиридин ацетат

Натриев хидрид, 60 % суспензия в минерално масло (0,06 g, 0,15 mmol) се прибавя към разтвор на N2-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метокси-фенил}-1H-2-индолкарбоксамид (0,08 g, 0,14 mmol) в N,N-диметилформамид (1,0 mL) при 0°C. Сместа се разбърква при 0°C в продължение на 10 минути, и при обикновенна температура в продължение на 20 минути. Към нея се прибавя разтвор на етил йодид (0,02 g, 0,14 mmol) в N,N-диметилформамид (0,5 mL), и сместа се разбърква при обикновенна температура в продължение на една нощ. Към нея се прибавя етил йодид (0,01 g, 0,07 mmol), и сместа се разбърква при обикновенна температура в продължение на една нощ. Прибавя се трифлуороцетна киселина (3 mL), и сместа се разбърква при обикновенна температура в продължение на 24 часа. Разтворителите и излишните реактиви се изпаряват при понижено налягане, и остатъка се пречиства посредством препаративна ВЕТХ, при което се получава 4-[4-амино-3-(4-{[(1-етил-1H-2-индолил)карбонил]-амино}-3-метоксифенил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-хексахидропиридин ацетат (0,05 g, 0,09 mmol), под формата на бял твърд продукт: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9,43 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,34 (s, 2H), 7,31 (t, 2H), 7,15 (t, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,62 (q, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,00 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,33 (t, 3H); MS: MH^+ 511.

Пример 55 и 56:

Като се използва същия протокол, който се използва за получаването на 4-[4-амино-3-(4-{[(1-етил-1H-2-индолил)-карбонил]амино}-3-метоксифенил}-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил]хексахидропиридин ацетат, се получават следващите съединения.

Структура	MS: MH+	BETX Rt(мин) (Hypersil C18, 5μm 100A, 250x4,6 mm; 25%-100% ацетонитрил-0,05M амониев ацетат след 10 мин, 1 mL/min)	Пример №
	523	9.12	55
	540	6.03	56

Пример 57:

1-(1-метил-3-пиперидил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин ацетат

На разтвор на рацемичен 3-йодо-1-(1-метил-3-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (0,050 g, 0,00014 mmol), в диметоксиетан (25 mL) и вода (5 mL) се действа с 4-феноксифенилборна киселина (0,33 g, 0,00015 mmol), натриев карбонат (0,037, 2,00037 mmol) и тетракис(трифенилфосфин)паладий(0) (0,016 g, 0,000014 mmol) при 85°C в продължение на 18 часа. Органичният разтворител се отстранява във вакуум, и суровия продукт се пречиства посредством препаративна RP-BETX (Rainin C18, 8 μm, 300 A, 25 cm; 30 % изократно за пет минути, след това 30 % - 60 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат за 15 мин., 21 mL/min). Ацетонитрила се отстранява във вакуум, и водната смес се лиофилизира, при което се получава 1-(1-метил-3-пиперидил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин ацетат под формата на бял твърд продукт (0,040 g, 0,00009 mmol),:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,24 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,43 (t, 2H), 7,10 – 7,22 (m, 5H), 4,74 – 4,84 (m, 1H), 2,94 (dd, 1H), 2,79 (d, 1H), 2,36 (t, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,86 – 2,01 (m, 3H), 1,76 – 1,84 (m, 1H), 1,60 – 1,75 (m, 1H); RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат над 20 минута, 1 mL/min) R_t 13,74 мин. MS: MH^+ 401.

Пример 58:

1-[1-(2-метоксиеил)-3-пиперидил]-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин ацетат BSF 4058532F.

На разтвор на рацемичен 3-йодо-1-[1-(2-метоксиеил)-3-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (0,050 g, 0,00012 mmol), в диметоксиетан (2,5 mL) и вода (5 mL) се действа с 4-феноксифенилборна киселина (0,029 g, 0,00014 mmol), натриев карбонат (0,033, 2,00031 mmol) и тетракис(трифенилфосфин)паладий(0) (0,014 g, 0,00001 mmol) при 80°C в продължение на 20 часа. Органичният разтворител се отстранява във вакуум, и суровия продукт се пречиства посредством препаративна RP-BETX (Rainin C18, 8 μm, 300 A, 25 cm; 30 % изократно за пет минути, след това 30 % - 60 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат за 15 мин., 21 mL/min). Ацетонитрила се отстранява във вакуум, и водната смес се лиофилизира, при което се получава 1-[1-(2-метоксиеил)-3-пиперидил]-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин ацетат, под формата на бял твърд продукт (0,038 g, 0,00007 mmol); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,24 (s, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,43 (t, 2H), 7,09 – 7,22 (m, 5H), 4,71 – 4,82 (m, 1H), 3,44 (t, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,04 (dd, 1H), 2,91 (d, 1H), 2,47 - 2,60 (m, 1H), 1,94 – 2,09 (m, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,75 - 1,84 (m, 1H), 1,57 – 1,74 (m, 1H);

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат над 20 минута, 1 mL/min) R_t 14,26 мин. MS: MH^+ 445.

Пример 59:

Транс 1-{4-[4-амино-3-(3-хлоро-4-{[4-(трифлуорметил)бензоил]-амино}фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-цеклохексил}-4-метилхексахидропиразиндииум дималеат

A. Трет-бутил N-(4-бромо-2-хлорфенил)карбамат

Разтвор на 4-бромо-2-хлоранилин (5,00 g, 0,0242 mol) в тетрахидрофуран (50 mL) взаимодейства с 1,0 M разтвор на натриев бис(триметилсилил)амид в тетрахидрофуран (53,2 mL, 0,0532 mmol). Сместа се разбърква в продължение на 15 минути при обикновенна температура. Прибавя се ди-трет-бутил дикарбонат (6,34 g, 0,0290 mol), и разтвора се разбърква в продължение на 2 часа. Разтворителят се отстранява във вакуум, и суровия продукт се пречиства посредством флаш колонна хроматография със силициев диоксид, използвайки хептан/етил ацетат (4:1). Разтворителят се отстранява във вакуум, при което се получава трет-бутил N-(4-бромо-2-хлорфенил)карбамат, под формата на бял твърд продукт (4,214 g, 0,0137 mol); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,75 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H), 1,46 (s, 9H);

TLC (хептан/етилацетат 4:1) R_f 0,54.

B. Трет-бутил N-[2-хлоро-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]карбамат

Смес от трет-бутил N-(4-бромо-2-хлорфенил)карбамат (2,10 g, 0,00685 mol), диборов пинаколов естер (2,09 g, 0,00822 mol), [1,1'-бис(дифенилфосфино)феро-цен]дихлор-паладий(II) комплекс с дихлорметан (1:1) (0,17 g, 0,00021 mol) и калиев ацетат (2,02 g, 0,02055 mol) в N,N-диметилформамид (50 mL) се нагрява при 80°C в азотна атмосфера в продължение на 6 часа. Разтворителят се отстранява във вакуум. Остатъка се разпрашава с хептан (70 mL), и получения твърд

продукт се отстранява чрез филтруване през набивка от Celite® 521. Хептана се отстранява във вакуум, при което се получава трет-бутил N-[2-хлоро-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]карбамат, под формата на сив твърд продукт (1,93 g, 0,00546 mol); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,65 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,56 (dd, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,29 (s, 12H).

C. Транс трет-бутил N-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-хлорфенил)карбамат

Смес от транс-3-йодо-1-[4-(4-метилпиперазино)-циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (2,20 g, 0,00498 mol), трет-бутил N-[2-хлоро-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]карбамат (1,93 g, 0,00548 mol), натриев карбонат (1,32 g, 0,01245 mol) в 1,2-диметоксиетан (50 mL) и вода (100 mL) се разбъркват бързо, и се прибавя тетракис(трифенилфосфин)паладий(0) (0,345 g, 0,00030 mol). Реакционната смес разбърква в продължение на 6 часа при 80°C, след което се прибавя допълнително тетракис(трифенилфосфин)паладий(0) (0,345 g, 0,00030 mol). Реакционната смес разбърква в продължение на още 16 часа при 80°C. Разтворителите се отстраняват във вакуум, и остатъка се разделя между етил ацетат (100 mL) и наситен воден разтвор на натриев бикарбонат (200 mL). Фазите се разделят и водната фаза се екстрахира с етил ацетат (3 x 75 mL). Комбинираните органични фази се сушат над магнезиев сулфат, и разтворителя се отстраняват във вакуум. Продукта се пречиства посредством флаш колонна хроматография на силициев диоксид, използвайки дихлорметан/метанол/амониев хидроксид (90:10:0,5). Разтворителя се отстраняват във вакуум, при което

се получава транс трет-бутил N-(4-{4-амино-1-[4-метил-пиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-хлорфенил)карбамат, под формата на бял твърд продукт (1,993 g, 0,368 mol): ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,76 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H), 4,58 – 4,71 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,89 – 2,61 (m, 15H), 1,49 (s, 9H), 1,40 – 1,48 (m, 2H); TLC (дихлорметан/метанол = 90:10) R_f 0,13, MS: M^+ 541.

D. Транс3-(4-амино-3-хлорфенил)-1-[4-(4-метил-пиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин

Транс трет-бутил N-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)-циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-хлорфенил)карбамат (1,993 g, 0,00368 mol) се прибавя към разтвор на 20 % трифлуороцетна киселина в дихлорметан. Сместа се разбърква в продължение на 2 часа при обикновенна температура. Разтворителя се отстраняват във вакуум, и остатъка се разтваря в дихлорметан (50 mL), и се промива с 1,0 M воден разтвор на натриев хидроксид (2 x 25 mL). Органичния слой се суши над магнезиев сулфат, и разтворителя се отстраняват във вакуум, при което се получава транс3-(4-амино-3-хлорфенил)-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин (1,564 g, 0,00355 mol), под формата на бял твърд продукт: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,20 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,31 (dd, 1H), 6,92 (d, 1H), 4,57 – 4,63 (m, 1H), 2,23 – 2,55 (m, 9H), 2,14 (s, 3H), 1,89 – 2,08 (m, 6H), 1,38 - 1,52 (m, 2H); TLC (дихлорметан/метанол = 90:10) R_f 0,08, MS: M^+ 441.

E. ТрансN1-(4-{4-амино-1-[4-(4-метил-пиперазино)-циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-хлорфенил)-4-(трифлуорфенил)бензамид дималеат

Към смес от 3-(4-амино-3-хлорфенил)-1-[4-(4-метил-пиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин (0,200 g, 0,00045 mol) в пиридин (5 mL) при -10°C, се прибавя на капки 4-(трифлуорметил)-1-бензенкарбонил хлорид (0,188 g, 0,00090 mol), като температурата се поддържа под -5°C. Сместа се разбърква при -10°C в продължение на 15 минути, и след това при обикновенна температура в продължение на 18 часа. След прибавяне на 1N воден разтвор на натриев хидроксид (1,0 mL), сместа се разбърква в продължение на един час. Разтворителя се отстранява във вакуум, и остатъка се разделя между етил ацетат (15 mL) и вода (30 mL). Слоевете се разделят и водния слой се екстрахира с етил ацетат (15 mL), а комбинираните органични слоеве се сушат над магнезиев сулфат. Разтворителя се отстраняват във вакуум, и остатъка се пречиства посредством препаративна RP-BETX (Rainin C18, 8 μm, 300 A, 25 cm; 30 % изократно за пет минути, след това 30 % - 60 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат за 15 мин., 21 mL/min). Ацетонитрила се отстранява във вакуум, и водната смес се лиофилизира, при което се получава пречистената свободна основа (0,032 g, 0,000052 mol). Свободната основа се разтваря в абсолютен етанол (4 mL) и се нагрява при температура на кипене под обратен хладник. След прибавяне на разтвор от малеинова киселина (0,018 g, 0,000156 mol) в абсолютен етанол (1 mL), разтвора се нагрява при температура на кипене под обратен хладник в продължение на още 15 минути. Сместа се охлажда до обикновенна температура, и получената утайка се филтрува, промива се с минимално количество

абсолютен етанол. Утайката се суши във вакуум, при което се получава транс N1-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)цеклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил}-2-хлорфенил)-4-(трифлуорметил)бензамид дималеат, под формата на бял твърд продукт (0,020 g, 0,00002 mol): ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,42 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,96 (d, 2H), 7,80 – 7,83 (m, 2H), 7,46 (dd, 1H), 6,80 – 7,20 (b, 2H), 6,13 (s, 4H), 4,61 – 4,73 (m, 1H), 2,52 – 2,64 (m, 4H), 2,23 – 2,46 (m, 5H), 2,16 (s, 3H), 1,90 – 2,10 (m, 6H), 1,42 - 1,56 (m, 2H); RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат над 20 минута, 1 mL/min) R_t 14,97 мин. MS: MH^+ 613.

Пример 60:

Транс N1-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)цеклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-хлорфенил)-4-(трифлуорметокси)бензамид дималеат

Към смес от 3-(4-амино-3-хлорфенил)-1-[4-(4-метилпиперазино)цеклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (0,200 g, 0,00045 mol) в пиридин (5 mL) при -10°C се прибавя на капки 4-(трифлуорметокси)-1-бензенкарбонил хлорид (0,203 g, 0,00091 mol), като температурата се поддържа под -5°C. Сместа се разбърква при -10°C в продължение на 15 минути, и след това при обикновенна температура в продължение на 18 часа. След прибавяне на 1N воден разтвор на натриев хидроксид (1,0 mL), сместа се разбърква в продължение на един час. Разтворителя се отстраняват във вакуум, и остатъка се разделя между етил ацетат (15 mL) и вода (30 mL). Слоевете се разделят и водния слой се екстрахира с етил ацетат (15 mL), а комбинираните органични слоеве се сушат над магнезиев сулфат. Разтворителя се отстранява във вакуум, и остатъка се

пречиства посредством препаративна RP-BETX (Rainin C18, 8 μm, 300 A, 25 cm; 30 % изократно за пет минути, след това 30 % - 60 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат за 15 мин., 21 mL/min). Ацетонитрила се отстранява във вакуум, и водната смес се лиофилизира, при което се получава пречистената свободна основа (0,034 g, 0,000054 mol). Свободната основа се разтваря в абсолютен етанол (4 mL) и се нагрява при температура на кипене под обратен хладник. Прибавя се разтвор на малеинова киселина (0,019 g, 0,000162 mol) абсолютен етанол (1 mL), и разтвора се нагрява при температура на кипене под обратен хладник в продължение на още 15 минути. Сместа се охлажда до обикновенна температура, и получената утайка се филтрува, промива се с минимално количество абсолютен етанол. Утайката се суши във вакуум, при което се получава транс N1-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)цеклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-хлорфенил)-4-(трифлуорметокси)бензамид дималеат

, под формата на бял твърд продукт (0,020 g, 0,00002 mol): ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,29 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,14 (d, 2H), 7,78 – 7,87 (m, 2H), 7,68 (dd, 1H), 7,57 (d, 2H), 6,80 – 7,20 (b, 2H), 6,11 (s, 4H), 4,65 – 4,77 (m, 1H), 2,38 – 2,60 (m, 12H), 1,95 - 2,15 (m, 6H), 1,51 - 1,68 (m, 2H); RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат над 20 минута, 1 mL/min) R_t 15,41 мин. MS: MH^+ 629.

Пример 61:

Транс 3-(3-хлоро-4-{[(5-метил-2-фурил)метил]амино}фенил)-1-[4-(4-метилпиперазино)цеклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин ацетат

Смес от 3-(4-амино-3-хлорфенил)-1-[4-(4-метилпиперазино)цеклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин (0,200 g,

0,00045 mol) в 1,2-дихлорметан (20 mL) взаимодейства с 5-метил-2-фурфурал (0,052 g, 0,00048 mol), оцетна киселина (0,095 g, 0,00159 mol) и натриев триацетоксиборохидрид (0,336 g, 0,00159 mol) при обикновенна температура. Добавят се допълнително два еквивалента натриев триацетоксиборохидрид (0,672 g, 0,318 mol), в два интервала от по 24 часа. Разтворителите се отстраняват във вакуум, и остатъка се разделя между хлороформ (25 mL) и наситен воден разтвор на натриев бикарбонат (50 mL). Фазите се отделят, и водната фаза се екстрахира с хлороформ (2 x 25 mL). Комбинираните органични фази се сушат над магнезиев сулфат, и разтворителя се отстраняват във вакуум. Остатъка се пречиства посредством препаративна RP-BETX (Rainin C18, 8 μm, 300 A, 25 cm; 30 % изократно за пет минути, след това 30 % - 60 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат за 15 мин., 21 mL/min). Ацетонитрила се отстранява във вакуум, и водната смес се лиофилизира, при което се получава транс 3-(3-хлоро-4-{[(5-метил-2-фурил)метил]амино}фенил)-1-[4-(4-метил-пиперазино)-цеклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин ацетат под формата на бял твърд продукт (0,129 g, 0,00022 mmol): ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,20 (s, 1H), 7,51(d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,20 (d, 1H), 6,14 (t, 1H), 5,98 (d, 1H), 4,55 – 4,66 (m, 1H), 4,38 (d, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,18 –2,61 (m, 10H), 2,14 (s, 3H), 1,91 (s, 3H), 1,87 – 2,09 (m, 5H), 1,37 – 1,53 (m, 2H); RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 95 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат над 20 минута, 1 mL/min) R_t 14,48 мин. MS: MH^+ 535.

Пример 62:

Транс 3-{3-хлоро-4-[(2-хлоро-6-флуорбензил)амино]фенил}-1-[4-(4-метилпиперазино)цеклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин ацетат

Смес от 3-(4-амино-3-хлорфенил)-1-[4-(4-метилпиперазино)цеклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин (0,200 g, 0,00045 mol) в 1,2-дихлорметан (20 mL) взаимодейства с 2-хлоро-6-флуорбензалдехид (0,076 g, 0,00048 mol), оцетна киселина (0,095 g, 0,00159 mol) и натриев триацетоксиборохидрид (0,336 g, 0,00159 mol) при обикновенна температура. Добавят се допълнително три еквивалента натриев триацетоксиборохидрид (1,008 g, 0,00477 mol), през три интервала от по 24 часа, след което всички изходни продукти са изконсумирани. Разтворителите се отстраняват във вакуум, и остатъка се разделя между хлороформ (25 mL) и наситен воден разтвор на натриев бикарбонат (50 mL). Фазите се отделят, и водната фаза се екстрахира с хлороформ (2 x 25 mL). Комбинираните органични фази се сушат над магнезиев сулфат, и разтворителя се отстраняват във вакуум. Остатъка се пречиства посредством препаративна RP-BETX (Rainin C18, 8 μm, 300 A, 25 cm; 30 % изократно за пет минути, след това 30 % - 60 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат за 15 мин., 21 mL/min). Ацетонитрила се отстранява във вакуум, и водната смес се лиофилизира, при което се получава транс 3-{3-хлоро-4-[(2-хлоро-6-флуорбензил)амино]фенил}-1-[4-(4-метил-пиперазино)-цеклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин ацетат под формата на бял твърд продукт (0,074 g, 0,00011 mmol): ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,20 (s, 1H), 7,52(d, 1H), 7,35 – 7,47 (m, 4H), 6,99 (d, 1H), 5,75 (t, 1H), 4,55 – 4,66 (m, 1H), 4,57 (d, 2H),

2,25 – 2,61 (m, 11H), 2,16 (s, 3H), 1,91 (s, 3H), 1,87 – 2,09 (m, 4H), 1,37 – 1,53 (m, 2H);

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 95 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат над 20 минута, 1 mL/min) R_t 15,97 мин. MS: MH^+ 583.

Пример 63:

Транс-N1-(4-{4-амино-1-[1-(1H-2-имидазолилкарбонил)-4-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метокси-фенил)-(транс)-2-фенил-1-циклопропанкарбоксамид малеат

Смес от N1-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-фенил-1-циклопропан-карбоксамид (0,200 g, 0,00041 mol) в толуен (10 mL) взаимодействия с 5H,10H-диимидазо[1,5-a:1,5-d]пиразин-5,10-дион (0,040 g, 0,00021 mol) при температура на кипене под обратен хладник в продължение на 18 часа. Прибавя се допълнителен еквивалент от 5H,10H-диимидазо[1,5-a:1,5-d]-пиразин-5,10-дион, и сместа се нагрява при температура на кипене под обратен хладник в продължение на още 6 часа. Разтворителя се отстранява във вакуум, и остатъка се пречиства посредством препаративна RP-BETX (Rainin C18, 8 μm, 300 A, 25 cm; 30 % изократно за пет минути, след това 30 % - 60 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат за 15 мин., 21 mL/min). Ацетонитрила се отстранява във вакуум, и водната смес се лиофилизира, при което се получава свободната основа (0,103 g, 0,00017 mol). Свободната основа се разтваря в абсолютен етанол (10 mL) и се нагрява при температура на кипене под обратен хладник. След прибавяне на разтвор на малеинова киселина (0,030 g, 0,00034 mol) в абсолютен етанол (1 mL), разтвора се нагрява при температура на кипене под обратен хладник в продължение на 15 минути, като след това

време се образува утайка. Сместа се охлажда до обикновенна температура, и получената утайка се филтрува, промива се с минимално количество абсолютен етанол. Утайката се суши във вакуум, при което се получава транс-N1-(4-{4-амино-1-[1-(1H-2-имидазолилкарбонил)-4-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-(транс)-2-фенил-1-цикло-пропанкарбоксамид малеат, под формата на бял твърд продукт (0,055 g, 0,00008 mol): ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9,63 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,00 (b, 1H), 7,74 (b, 1H), 7,43 – 7,48 (m, 1H), 7,16 - 7,33 (m, 7H), 6,21 (s, 2H), 4,97 - 5,13 (m, 1H), 2,91 – 3,47 (m, 4H), 2,53 – 2,65 (m, 1H), 2,30 – 2,45 (m, 1H), 2,07 – 2,26 (m, 2H), 1,95 – 2,07 (m, 2H), 1,45 – 1,50 (m, 1H), 1,28 – 1,32 (m, 1H); RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 95 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат над 20 минута, 1 mL/min) R_t 14,17 мин. MS: MH^+ 578.

Пример 64:

ЦисN1-(4-{4-амино-1-[4-(2-аминоетил)-4-хидроксициклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-(транс)2-фенил-1-циклопропанкарбоксамид ацетат

А. Цис N1-(4-{4-амино-1-[4-(цианометил)- 4-хидрокси-циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-(транс)-2-фенил-1-циклопропан-карбоксамид

Смес от цис N1-{4-[4-амино-1-(1-оксаспиро[2,5]окт-6-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-(транс)-2-фенилциклопропан-1-карбоксамид (0,605 g, 0,0012 mol), литиев перхлорат (0,189 g, 0,0018 mol) и калиев цианид (0,116 g, 0,0018 mol) в ацетонитрил (60 mL) се нагрява при 80°C в продължение на два дена. Охлажда се до обикновенна температура, разрежда се с вода (30 mL), и се екстрахира с

диетилов етер (3 x 30 mL). Комбинираните органични фази се сушат над магнезиев сулфат. Разтворителя се отстраняват във вакуум, и суровия продукт се пречиства посредством флаш колонна хроматография със силициев диоксид, използвайки дихлорметан/метанол (95:5). Разтворителят се отстранява във вакуум, при което се получава цис N1-(4-{4-амино-1-[4-(цианометил)-4-хидроксициклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-(транс)-2-фенил-1-цикло-пропан карбоксамид, под формата на бял твърд продукт (0,602 g, 0,0011 mol): ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9,64 (s, 1H), 8,23 (t, 2H), 7,31 (t, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,17 (m, 4H), 4,61 – 4,62 (m, 1H), 3,91 (s, 1H), 2,66 (s, 2H), 2,55 – 2,62 (m, 1H), 2,31 – 2,45 (m, 3H), 1,58 – 1,89 (m, 6H), 1,45 – 1,53 (m, 1H), 1,28 – 1,38 (m, 1H); RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат над 20 минута, 1 mL/min) R_t 15,21 мин. MS: MH^+ 538.

B. Цис N1-(4-{4-амино-1-[4-(2-аминоетил)-4-хидрокси-циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метокси-фенил)-(транс)2-фенил-1-циклопропанкарбоксамид ацетат

Към разтвор на цис N1-(4-{4-амино-1-[4-(цианометил)-4-хидроксициклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-(транс)-2-фенил-1-циклопропан карбоксамид (0,200 g, 0,00037 mol) в метанол (20 mL)и амониев хидроксид (1 mL), се прибавя Реней никел (0,5 mL). Сместа се разбърква в продължение на 18 часа във водородна атмосфера (1 атм.). Реакционната смес се филтрува през целит и разтворителя се отстранява във вакуум. Остатъка се пречиства посредством препаративна RP-BETX (Rainin C18, 8 μm, 300 A, 25 cm; 30 % изократно за пет минути, след това 30 % - 60 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат за 15 мин., 21 mL/min). Ацетонитрила се

отстранява във вакуум, и водната смес се лиофилизира, при което се получава цис N1-(4-{4-амино-1-[4-(2-аминоетил)-4-хидроксициклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-(транс)2-фенил-1-циклопропанкарбоксамид ацетат, под формата на бял твърд продукт (0,045 g, 0,000083 mol): ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9,64 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,22 – 8,24 (m, 1H), 7,17 - 7,33 (m, 7H), 4,65 – 4,67 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,84 – 2,91 (m, 1H), 2,53 – 2,55 (m, 1H), 2,33 – 2,40 (m, 4H), 1,85 (s, 3H), 1,35 – 1,80 (m, 9H), 1,30 – 1,33 (m, 1H); RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат над 20 минута, 1 mL/min) R_t 13,29 мин. MS: MH^+ 444.

Пример 65:

Цис N1-(4-{4-амино-1-[4-(2-амино-2-оксоетил)-4-хидроксициклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-(транс)-2-фенил-1-циклопропанкарбоксамид

Към добре разбъркван разтвор на цис N1-(4-{4-амино-1-[4-(цианометил)-4-хидроксициклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-(транс)-2-фенил-1-циклопропанкарбоксамид (0,200 g, 0,00037 mol), в диметилсулфоксид (4 mL) се прибавя калиев карбонат (0,216 g, 0,00156 mol) при обикновенна температура. Прибавя се на капки 30 % воден разтвор на водороден пероксид (0,6 mL), като температурата се поддържа константна. Сместа се разбърква при обикновенна температура в продължение на 32 часа. Към сместа се прибавя вода (20 mL), и утайката, която се образува, се филтрува. Утайката се промива с вода, и се суши във вакуум. Твърдия продукт се пречиства посредством препаративна RP-BETX (Rainin C18, 8 μm, 300 A, 25 cm; 30 % изократно за пет минути, след това 30 % - 60 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат за

15 мин., 21 mL/min). Ацетонитрила се отстранява във вакуум, и водната смес се лиофилизира, при което се получава цис N1-(4-{4-амино-1-[4-(2-амино-2-оксоетил)-4-хидроксициклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-(транс)-2-фенил-1-цикло-пропанкарбоксамид, под формата на бял твърд продукт (0,117 g, 0,00021 mol): ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9,64 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,43 – 7,48 (m, 1H), 7,15 - 7,35 (m, 7H), 7,05 – 7,10 (m, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,61 – 4,71 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,54 – 2,64 (m, 1H), 2,30 – 2,44 (m, 3H), 2,24 (s, 2H), 1,55 – 1,81 (m, 6H), 1,45 – 1,53 (m, 1H), 1,28 – 1,36 (m, 1H); RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат над 20 минута, 1 mL/min) R_t 14,05 мин. MS: MH^+ 556.

Пример 66:

Цис N1-[4-(4-амино-1-{4-[(диметиламино)метил]-4-хидрокси-циклохексил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-2-метокси-фенил]-(транс)-2-фенил-1-циклопропанкарбоксамид ацетат

Към разтвор на цис N1-{4-[4-амино-1-(1-оксаспиро[2,5]окт-6-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-(транс)-2-фенилциклопропан-1-карбоксамид (0,190 g, 0,000302 mol), в 2-пропанол (10 mL) се прибавя 2M разтвор на диетиламин в метанол (0,91 mL), и получената смес се нагрява при 65 °C в епруветка под налягане в продължение на 18 часа. Разтворителя се отстранява във вакуум, и остатъка се пречиства посредством препаративна RP-BETX (Rainin C18, 8 μm, 300 A, 25 cm; 30 % изократно за пет минути, след това 30 % - 60 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат за 15 мин., 21 mL/min). Ацетонитрила се отстранява във вакуум, и водната смес се лиофилизира, при което се получава цис N1-[4-(4-амино-1-{4-[(диметиламино)метил]-4-хидрокси-циклохексил}-

1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-2-метокси-фенил]-(транс)-2-фенил-1-циклопропанкарбоксамид ацетат, под формата на бял твърд продукт (0,109 g, 0,000177 mol): ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9,64 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,22 – 8,24 (m, 1H), 7,17 - 7,33 (m, 7H), 4,56 – 4,68 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,54 – 2,64 (m, 1H), 2,30 – 2,44 (m, 3H), 2,28 (s, 6H), 2,24 (s, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,63 – 1,78 (m, 4H), 1,44 – 1,58 (m, 3H), 1,28 – 1,36 (m, 1H); RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат над 20 минута, 1 mL/min) R_t 13,54 мин. MS: MH^+ 556.

Пример 67:

Транс N2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-(2R)-тетрахидро-1H-2-пиролкарбоксамид ацетат

Разтвор на транс 3-(4-амино-3-метоксифенил)-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (0,200 g, 0,00046 mol) в N,N-диметилформамид (10 mL) взаимодейства с 1-хидрокси-7-азабензотриазол (0,068 g, 0,00050 mol), 1-(3-диметиламинопропил)-3-етилкарбодиимид хидрохлорид (0,132 g, 0,00069 mol), D-Boc-пролин (0,108 g, 0,00050 mol) и N,N-диизопропилетиламин (0,184 g, 0,00142 mol) при обикновенна температура, в продължение на 24 часа. Разтворителя се отстранява във вакуум, а остатъка се разделя между дихлорметан (10 mL) и 5 % воден разтвор на лимонена киселина (20 mL). Слоевете се разделят, и водния слой се екстрахира д дихлорметан (2 x 10 mL). Комбинираните органични фази се промиват с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат (15 mL), и се сушат над магнезиев сулфат. Разтворителя се отстраняват във вакуум, и остатъка се разбърква в 20 % трифлуороцетна киселина в дихлорметан в

продължение на 6 часа при обикновенна температура. Разтворителя се отстраняват във вакуум, и остатъка се се пречиства посредством препаративна RP-BETX (Rainin C18, 8 μm, 300 A, 25 cm; 5 % изократно за пет минути, след това 5 % - 40 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат за 20 мин., 21 mL/min). Ацетонитрила се отстранява във вакуум, и водната смес се лиофилизира, при което се получава Транс N2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-(2R)тетрахидро-1H-2-пирол-карбоксамид ацетат (0,096 g, 0,00016 mol), под формата на бял твърд продукт.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,33 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 4,58 – 4,69 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,77 (dd, 1H), 2,96 – 3,04 (m, 1H), 2,74 – 2,84 (m, 1H), 2,47 – 2,58 (m, 5H), 2,23 – 2,45 (m, 5H), 2,14 (s, 3H), 1,91 (s, 3H), 1,88 – 2,11 (m, 7H), 1,78 – 1,88 (m, 1H), 1,60 – 1,69 (m, 2H), 1,39 – 1,54 (m, 2H); RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат над 20 минута, 1 mL/min) R_t 8,47 мин. MS: MH^+ 534.

Пример 68:

4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиридиниумолат

А. 4-(4-амино-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-пиридиниумолат

Разтвор на 3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (5,00 g, 0,019 mol) в N,N-диметилформамид (50 mL) взаимодейства с 60 % натриев хидрид в масло (0,92 g, 0,023 mol) при обикновенна температура. Сместа се разбърква в продължение на 15 минути, и се прибавя 4-нитропиридин-N-оксид (5,37 g, 0,038 mol). Сместа се нагрява при 100°C в

продължение на 18 часа. Утайката, която се образува, се филтрува, промива се с N,N-диметилформамид и етил ацетат, при което се получава 4-(4-амино-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-пиридиниумолат (3,79 g, 0,011 mol), под формата на червеникавокафяв твърд продукт:
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,38 (s, 1H), 8,34 (d, 2H), 8,24 ((d, 2H); RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 95 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат над 10 минута, 1 mL/min) R_t 7,36 мин. MS: MH^+ 355.

B. 4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил]-1-пиридиниумолат

Суспензия от 4-(4-амино-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил)-1-пиридиниумолат (0,140 g, 0,00040 mol), в диметоксиетан (7 mL) и вода (15 mL) взаимодейства с 4-феноксифенилборна киселина (0,093 g, 0,00043 mol), натриев карбонат (0,105 g, 0,000109 mol) и тетракис(трифенилфосфин)-паладий (0) (0,046 g, 0,00004 mol) при 80°C в продължение на 18 часа. Твърдия продукт се отфилтрува, при което се получава 4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил]-1-пиридин-иумолат (0,138 g, 0,00035 mol), под формата на кафяв твърд продукт. Една част (0,040 g, 0,00010 mol) се пречиства посредством препаративна RP-BETX (Rainin C18, 8 μm, 300 A, 25 cm; 40 % изократно за пет минути, след това 40 % - 100 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат за 30 мин., 21 mL/min). Ацетонитрила се отстранява във вакуум, и водната смес се лиофилизира, при което се получава 4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил]-1-пиридин-иумолат под формата на бял твърд продукт (0,013 g, 0,00003 mol). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,44 (s, 1H), 8,34 – 8,41 (m, 4H), 7,77 (d, 2H), 7,45 (t, 2H), 7,13 – 7,24 (m, 5H);

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 95 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат над 20 минута, 1 mL/min) R_t 14,66 мин. MS: MH^+ 397.

Пример 69:

3-(4-феноксифенил)-1-(4-пиридил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин

Суспензия от 4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил]-1-пиридиниумолат (0,100 g, 0,00025 mol), и 10 % паладий върху въглен (0,016 g, 0,00002 mol) в оцетна киселина (3 mL) взаимодейства с натриев хипофосфит монохидрат (0,033 g, 0,00038 mol) при 60°C. След 2 часа се прибавя допълнително 10 % паладий върху въглен (0,016 g, 0,00002 mol). Сместа се разбърква в продължение на 18 часа, след което прибавят допълнително 10 % паладий върху въглен (0,016 g, 0,00002 mol) и натриев хипофосфит монохидрат (0,033 g, 0,00038 mol). Сместа се разбърква в продължение на още 24 часа. Сместа се филтрува през Целит® 521, промива се с оцетна киселина. Разтворителя се отстранява във вакуум, и остатъка се пречиства посредством препаративна RP-BETX (Rainin C18, 8 mm, 300 A, 25 cm; 40 % изократно за пет минути, след това 40 % - 100 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат за 30 мин., 21 mL/min). Ацетонитрила се отстранява във вакуум, и водната смес се лиофилизира, при което се получава 3-(4-феноксифенил)-1-(4-пиридил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (0,020 g, 0,00005 mol), под формата на бял твърд продукт: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,71 (d, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,39 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,46 (t, 2H), 7,13 – 7,25 (m, 5H); RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 95 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат над 20 минута, 1 mL/min) R_t 17,31 мин. MS: MH^+ 381.

Пример 70:

N2-{4-[4-амино-1-(4-пиридил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид

A. N2-{4-[4-амино-1-(4-пиридил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-1-метил-1H-2-индол-карбоксамид

Суспензия от 4-(4-амино-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил)пиридиниумолеат (0,500 g, 0,0014 mol) в диметоксиетан (15 mL) и вода (30 mL) взаимодействат с N2-[2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-фенил]-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид (0,631 g, 0,00155 mol), натриев карбонат (0,374 g, 0,0035 mol) и тетракис(трифенил-фосфин)паладий (0) (0,163 g, 0,00014 mol) при 80°C в продължение на 18 часа. Твърдият продукт се отфилтрува, и се промива с вода. Твърдият продукт се суспендира в етил ацетат в продължение на 18 часа и се филтрува, промива се с етил ацетат. Твърдият продукт се суши във вакуум, при което се получава суров 4-[4-амино-3-(3-метокси-4-[(1-метил-1H-2-индол)-карбонил]аминофенил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-пиридиниумолеат (0,523 g, 0,0010 mol), под формата на кафяв твърд продукт: RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 95 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат над 10 минута, 1 mL/min) R_t 10,92 мин; MS: MH^+ 507.

B. N2-{4-[4-амино-1-(4-пиридил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-1-метил-1H-2-индол-карбоксамид

Суспензия от 4-[4-амино-3-(3-метокси-4-{[(1-метил-1H-2-индолил)карбонил]амино}фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил)1-пиридиниумолат (0,200 g, 0,00039 mol) и 10 % паладий върху въглен (0,042 g, 0,00004 mol) в оцетна киселина

(3 mL) взаимодейства с натриев хипофосфит монохидрат (0,063 g, 0,00059 mol) при 60°C в продължение на 2 часа. Прибавят се допълнително 10 % паладий върху въглен (0,042 g, 0,00004 mol) и натриев хипофосфит (0,045 g, 0,00042 mol), и сместа се разбърква в продължение на 24 часа. Разтворителя се отстранява във вакуум, и остатъка се суспендира в метанол в продължение на 4 часа. Сместа се филтрува през Целит® 521, промива се с метанол. Разтворителя се отстранява във вакуум, а остатъка се пречиства посредством препаративна RP-BETX (Rainin C18, 8 mm, 300 A, 25 cm; 50 % изократно за пет минути, след това 50 % - 100 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат за 25 мин., 21 mL/min). Ацетонитрила се отстранява във вакуум, и водната смес се лиофилизира, при което се получава N2-{4-[4-амино-1-(4-пиридил)-1H-пиразоло-[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метокси-фенил}-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид (0,020 g, 0,00004 mol), под формата на бял твърд продукт: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9,48 (s, 1H), 8,72 (d, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,42 (d, 2H), 8,20 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,16 (t, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,99 (s, 1H); RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат над 20 минута, 1 mL/min) R_t 19,50 мин. MS: MH^+ 491.

Пример 71:

1-(6-амино-3-пиридил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин; и

Пример 72:

3-(4-феноксифенил)-1-(2-пиридил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин

Разтвор на 3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин (0,200 g, 0,00079 mol) в N-метил

пиролидинон (10 mL) взаимодейства с 60 % натриев хидрид в масло (0,032 g, 0,00079 mol). След като спре отделянето на газ, сместа се разбърква при обикновенна температура в продължение на 30 минути, и се прибавя 5-бромо-2-нитропиридин (0,161 g, 0,00079 mol), и се нагрява при 40°C в продължение на 18 часа. Прибавя се допълнително 60 % натриев хидрид в масло (0,032 g, 0,00079 mol), и сместа се разбърква в продължение на още 2 часа. Разтворителя се отстраняват във вакуум, и остатъка се разделя между дихлорметан (15 mL) и вода (25 mL). Слоевете се отделят, и водния слой се екстрахира с дихлорметан (2 x 15 mL). Комбинираните органични слоеве се промиват със солна луга, и се сушат над магнезиев сулфат. Разтворителя се отстранява във вакуум, и остатъка се пречиства посредством флаш колонна хроматография със силициев диоксид, използвайки хептан/етил ацетат (1:2) като елуент, при което се получават два продукта. По-малко полярното съединение, 1-(6-нитро-3-пиридил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин, се суспендира в абсолютен етанол (10 mL), и се прибавят N,N-диметилформамид (5 mL) и 10 % паладий върху въглен (0,007 g). Сместа се разбърква в балон от водородна атмосфера в продължение на 18 часа. Сместа се филтрува през Целит® 521, промива се с абсолютен етанол. Разтворителя се отстранява във вакуум, при което се получава 1-(6-амино-3-пиридил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин (0,007 g, 0,00002 mol), под формата на бял твърд продукт: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,53 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,44 (t, 2H), 7,12 – 7,23 (m, 5H), 6,60 (d, 1H), 6,20 (s, 2H); RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 %

ацетонитрил – 0,1 М амониев ацетат над 20 минута, 1 mL/min) R_t 15,38 мин. MS: MH^+ 396.

По-полярното съединение, 3-(4-феноксифенил)-1-(5-бромо-2-пиридил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин,се суспендира в абсолютен етанол (10 mL), и се прибавят N,N-диметилформамид (5 mL) и 10 % паладий върху въглен (0,007 g). Сместа се разбърква в балон от водородна атмосфера в продължение на 18 часа. Сместа се филтрува през Целит® 521, промива се с абсолютен етанол. Разтворителя се отстранява във вакуум, при което се получава 3-(4-феноксифенил)-1-(2-пиридил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (0,030 g, 0,00007 mol), под формата на бял твърд продукт: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,60 – 8,64 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,03 – 8,08 (m, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,41 - 7,49 (m, 3H), 7,12 – 7,23 (m, 5H); RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 М амониев ацетат над 20 минута, 1 mL/min) R_t 16,32 мин. MS: MH^+ 381.

Обща методика за редуктивно аминиране, използвайки транс-3-(4-амино-фенил)-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин като изходен продукт, и алдехид, е описана в пример 73. Различни други алдехиди могат да бъдат заместени с 2-метокси-3-формилпиридин на пример 73, за да се прикрепят други групи Z^{100}.

Пример 73:

Транс-3-(4-[(2-метокси-3-пиридил)метил]аминофенил)-1-[4-(4-метил-пиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин диацетат.

Смес от транс-3-(4-амино-фенил)-1-[4-(4-метил-пиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (1 еквив.), 2-метокси-3-формил-пиридин (1,05 еквив.),

натриев триацетокси-борохидрид (3,4 еквив.), и оцетна киселина (3,4 еквив.), се разбърква в безводен 1,2-дихлоретан в продължение на 16 часа. Реакционната смес се концентрира при понижено налягане, погасява се с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат, и отново се концентрира. Остатъка се пречиства посредством препаративна BETX (Hypersil C18, 8 μm, 25 cm; 10 - 60 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат след 25 минута, 21 mL/min), при което се получават желаните продукти.

Следващите две съединения се получават съгласно по-горната методика: транс-3-(4-[(2-метокси-3-пиридил)метил]-аминофенил)-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин диацетат

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,18 (s, 1H), 8,06 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 6,95 (dd, 1H), 6,69 (d, 2H), 6,51 (t, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,26 (d, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,6 – 2,2 (br, 9H), 2,13 (s, 3H), 2,05 (m, 6H), 1,91 (s, 6H), 1,46 (m, 2H); RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат над 20 минута, 1 mL/min) R_t 12,07 мин. MS: MH^+ 528.

Пример 74:

Транс-3-{4-[(1H-2-индолилметил)-амино]фенил}-1-[4-(4-метил-пиперазино)-циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин ацетат.

Транс-3-{4-[(1H-2-индолилметил)-амино]фенил}-1-[4-(4-метил-пиперазино)-циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин ацетат се получава както в метода на пример 569, само че 2-формил-индол се използва вместо 2-метокси-3-формил-пиридин.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,08 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,01 (t, 1H), 6,95 (t, 1H), 6,81 (d,

2H), 6,47 (t, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,45 (d, 2H), 2,6 – 2,2 (br, 9H), 2,13 (s, 3H), 2,05 (m, 6H), 1,91 (s, 3H), 1,46 (m, 2H);
RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат над 20 минута, 1 mL/min) R_t 13,74 мин. MS: MH^+ 536.

Пример 75:

Транс-3-[(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}амино)метил]-1,2-дихидро-2-пиридинон диацетат

Транс-3-(4-[(2-метокси-3-пиридил)метил]аминофенил)-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин диацетат (0,105 g, 0,000199 mol) се разтварят в 30 % бромоводород в оцетна киселина (4 mL), и сместа се нагрява при температура на кипене под обратен хладник в продължение на 1,5 час. Разтворителя се отстранява във вакуум, и остатъка се пречиства посредством препаративна BETX (Hypersil C18, 8 μm, 25 cm; 10 - 60 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат след 25 минута, 21 mL/min), при което се получава транс-3-[(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)-циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}амино)метил]-1,2-дихидро-2-пиридинон диацетат (0,0204 g, 0,0000324 mol), под формата на бял твърд продукт:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,18 (s, 1H), 7,29 (m, 4H), 6,68 (d, 2H), 6,40 (t, 1H), 6,15 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,09 (d, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,6 – 2,2 (br, 9H), 2,13 (s, 3H), 2,05 (m, 6H), 1,91 (s, 6H), 1,46 (m, 2H);
RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат над 20 минута, 1 mL/min) R_t 9,40 мин. MS: MH^+ 514.

Обща методика за редуктивно аминиране с транс-3-(4-амино-3-метоксифенил)-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин и алдехид като изходни продукти, е описана в пример 76.

Пример 76:

Транс-5-[(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксианилино)метил]-4-хлоро-1,3-тиазол-2-амин диацетат.

Смес от транс-3-(4-амино-3-метоксифенил)-1-[4-(4-метил-пиперазино)циклохексил]-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (1 еквив.), 2-амино-4-хлоро-5-формил-1,3-тиазол (1,05 еквив.), натриев триацетоксиборохидрид (3,4 еквив.), и оцетна киселина (3,4 еквив.), се разбърква в безводен 1,2-дихлоретан в продълже-ние на 16 часа. Реакционната смес се концентрира при пониже-но налягане, погасява се с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат, и отново се концентрира. Остатъка се пречиства посредством препаративна BETX (Hypersil C18, 8 μm, 25 cm; 10 - 60 % ацетонитрил – 0,1 М амониев ацетат след 25 минута, 21 mL/min), при което се получава желания продукт.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,19 (s, 1H), 7,19 (s, 2H), 7,06 (m, 3H), 6,68 (d, 1H), 5,76 (t, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,30 (d, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,6 – 2,2 (br, 9H), 2,17 (s, 3H), 2,05 (m, 6H), 1,91 (s, 6H), 1,46 (m, 2H);

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 М амониев ацетат над 20 минута, 1 mL/min) R_t 11,59 мин. MS: MH^+ 583.

Примери 77 и 78 се получават съгласно метода на пример 76:

Пример 77:

Транс-3-(3-метокси-4-[(5-метил-3-изоксазолил)метил]амино-фенил)-1-[4-(4-метилпиперазино)-циклохексил]-1Н-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-4-амино ацетат

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,19 (s, 1H), 7,04 (m, 2H), 6,68 (d, 2H), 6,16 (s, 1H), 5,86 (t, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,37 (d, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,6 – 2,2 (br, 9H), 2,40 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,05 (m, 6H), 1,91 (s, 3H), 1,46 (m, 2H);

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 М амониев ацетат над 20 мин., 1 mL/min) R_t 11,53 мин. MS: MH^+ 532.

Пример 78:

Транс-3-{3-метокси-4-[(1,3-тиазол-4-илметил)амино]фенил}-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1Н-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амино ацетат

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9,08 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 5,76 (t, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,52 (d, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,6 – 2,2 (br, 9H), 2,13 (s, 3H), 2,05 (m, 6H), 1,91 (s, 3H), 1,46 (m, 2H);

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 М амониев ацетат над 20 мин., 1 mL/min) R_t 11,17 мин.

MS: MH^+ 534.

Обща методика за синтезирането на бензотетрахидро-фуранави производни с транс-3-(4-аминофенил)-1-[4-(4-метил-пиперазино)циклохексил]-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин и 2-хидроксибензалдехид като изходни продукти, е описана в пример 79.

Пример 79:

Транс-3-4-[(4,6-дихлоро-2,3-дихидробензо[b]фуран-3-ил)-амино]фенил-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин ацетат.

Транс-3-(4-аминофенил)-1-[4-(4-метилпиперазино)-цикло-хексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (1 еквив., 0,0001 – 0,0002 mol scale) и 2-хидрокси-4,6-дихлорбензалдехид (1 еквив.) се комбинират в абсолютен етанол (5 mL), и се разбъркват при обикновенна температура в продължение на 48 часа. Реакционната смес се концентрира при понижено налягане, а остатъка се суши в продължение на една нощ, при което се получава съответния имин, който се използва без да се пречиства повече. Триметилсулфоксониев йодид (2,5 еквив.) се разтваря в безводен диметилсулфоксид (2 mL), и се прибавя наведнъж 60 % дисперсия на натриев хидрид в парафин (2,5 еквив.). Над 10 минути се прибавя разтвора на имина в безводен диметилсулфоксид (2 mL), и получената смес се разбърква при обикновенна температура в азотна атмосфера,в продължение на 2,5 часа. Разтвора се излива в ледено-студена вода (50 mL), и се екстрахира с дихлорметан (2 x 40 mL). Комбинираните органични екстракти се сушат с магнезиев сулфат и се концентрират при понижено налягане. Остатъка се пречиства посредством препаративна BETX (Hypersil C18, 8 μm, 25 cm; 10 % - 60 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, 21 mL/min), при което се получава крайното съединение.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,19 (s, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,80 (d, 2H), 6,56 (d, 1H), 5,34 (m, 1H), 4,80 (dd, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,42 (dd, 1H), 2,6 - 2,2 (br, 9H), 2,13 (s, 3H), 2,05 (m, 6H), 1,91 (s, 3H), 1,46 (m, 2H);

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат над 20 мин., 1 mL/min) R_t 16,03 мин.

MS: MH^+ 593.

Пример 80:

Транс-3-{4-[(4-хлоро-2,3-дихидробензо[b]фуран-3-ил)-амино]-фенил}-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин ацетат.

Транс-3-{4-[(4-хлоро-2,3--дихидробензо[b]фуран-3-ил)-амино]фенил}-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин ацетат се получава, като се използва метода от пример 79, с изключение на това, че 2-хидрокси-4,6-дихлорбензалдехид се замества с 2-хидрокси-4-хлорбензалдехид.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,20 (s, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,28 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,81 (d, 2H), 6,53 (d, 1H), 5,34 (m, 1H), 4,74 (dd, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,38 (dd, 1H), 2,6 - 2,2 (br, 9H), 2,13 (s, 3H), 2,05 (m, 6H), 1,91 (s, 3H), 1,46 (m, 2H);

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат над 20 мин., 1 mL/min) R_t 14,42 мин.

MS: MH^+ 559.

Пример 81:

Транс-3-4-[(4,6-дихлоро-2,3-дихидробензо[b]фуран-3-ил)амино]-3-метоксифенил-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин ацетат.

Транс-3-4-[(4,6-дихлоро-2,3-дихидробензо[b]фуран-3-ил)-амино]-3-метоксифенил-1-[4-(4-метилпиперазино)-циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин ацетат се получава, като се използва метода от пример 79, с изключение на това,

че транс-3-(4-амино-3-метоксифенил)-1-[4-(4-метилпиперазино)-циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин се използва вместо транс-3-(4-аминофенил)-1-[4-(4-метилпиперазино)-циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,20 (s, 1H), 7,11 (m, 4H), 6,80 (d, 1H), 5,45 (m, 2H), 4,84 (dd, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,42 (dd, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,6 - 2,2 (br, 9H), 2,13 (s, 3H), 2,05 (m, 6H), 1,91 (s, 3H), 1,46 (m, 2H);

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат над 20 мин., 20 мин., 1 mL/min) R_t 16,85 мин.

MS: MH^+ 623.

Междинно съединение 5:

Трет-бутил 4-[4-амино-3-(4-аминофенил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил]-1-пиперидинкарбоксилат

А. Трет-бутил 4-[4-амино-3-(4-[(бензилоксикарбонил]-аминофенил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил]-1-пиперидинкарбоксилат

Смес от бензил N-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]карбамат (9,54 g, 0,027 mol), трет-бутил 4-(4-амино-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил)-1-пиперидинкарбоксилат (10,0 g, 0,0225 mol), тетракис(трифенилфосфин)паладий (1,56 g, 0,00135 mol) и натриев карбонат (5,97 g, 0,0563 mol) се нагрява в смес от етилен гликол диметилов етер (120 mL) и вода (60 mL) при 80°C в продължение на 16 часа в азотна атмосфера. Сместа се оставя да се охлади до обикновенна температура, и разтворителите се отстраняват при понижено налягане. Остатъка се разделя между вода (150 mL) и дихлорметан (150 mL); органичната фаза се промива със солна луга, суши се с магнезиев сулфат, и се

концентрира при понижено налягане. Остатъка се разпрашава в диетилов етер, и утайката се събира чрез филтруване, и се суши, при което се получава трет-бутил 4-[4-амино-3-(4-[(бензилокси)карбонил]амино-фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил]-1-пиперидин-карбоксилат (10,1 g, 0,0186 mol), под формата на бял твърд продукт.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,00 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,36 (m, 5H), 5,18 (m, 2H), 4,90 (m, 1H), 4,08 (br, 2H), 3,00 (br, 2H), 2,02 (m, 4H), 1,42 (s, 9H);

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, над 20 мин., 1 mL/min) R_t 18,58 мин.

B. Трет-бутил 4-[4-амино-3-(4-аминофенил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил]-1-пиперидин-карбоксилат

Към разтвор на трет-бутил 4-[4-амино-3-(4-[(бензилокси)-карбонил]аминофенил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил]-1-пиперидинкарбоксилат (5,0 g, 0,0092 mol) в тетрахидрофуран (150 mL) се прибавя 10 % паладий върху въглан (1,0 g), и реакционната смес се хидрогенира на клатачен апарат Parr в продължение на 96 часа. Катализатора се отстранява посредством филтруване през набивка от целит, и филтрата се концентрира при понижено налягане. Остатъка се разпрашава в n-хептан, и утайката се събира чрез филтруване, и се суши, при което се получава трет-бутил 4-[4-амино-3-(4-аминофенил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил]-1-пиперидинкарбоксилат (2,51 g, 0,0061 mol), под формата на мръсно-бял твърд продукт.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,20 (s, 1H), 7,35 (d, 2H), 6,69 (d, 2H), 5,42 (s, 2H), 4,90 (m, 1H), 4,08 (br, 2H), 3,00 (br, 2H), 2,02 (m, 4H), 1,42 (s, 9H);

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, над 20 мин., 1 mL/min) R_t 14,85 мин.

Пример 82 - 94:

Обща методика за редуктивно аминиране след BOC отнемане на защитата, която се използва за получаването съгласно примери 82 – 94 е дадена по-долу:

Протокол:

Смес от трет-бутил 4-[4-амино-3-(4-аминофенил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил]-1-пиперидинкарбоксилат (междинно съединение 5) (1,2 еквив.), натриев триацетоксиборохидрид (3,4 еквив.), и оцетна киселина (3,4 еквив.), се разбъркват в безводен 1,2-дихлоретан в продължение на 16 часа. Реакционната смес се концентрира при понижено налягане, разпрашава се в етил ацетат, и й се действа с 4N воден разтвор на солна киселина. Получената смес се разбърква в продължение на 1 час, водната фаза се неутрализира с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат, и слоевете се отделят. Органичната фаза се концентрира при понижено налягане, а остатъка се пречиства посредством препаративна RP-BETX (Hypersil C18, 8 μm, 25 cm; 10 % - 60 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, след 25 мин., 21 mL/min), при което се получават желаните продукти.

Следващите съединения се получават, като се използва горната методика:

Пример 82:

3-{4-[(бензо[b]фуран-2-илметил)амино]фенил}-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин диацетат

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,19 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,23 (m, 2H), 6,85 (d, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,66

(t, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,51 (d, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,90 (s, 6H), 1,79 (m, 2H);

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, над 20 мин., 1 mL/min) R_t 13,37 мин. MS: MH^+ 440.

Пример 83

3-(4-[(2-метокси-3-пиридил)метил]аминофенил)-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин диацетат

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,19 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 6,96 (dd, 1H), 6,69 (d, 2H), 6,51 (t, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,27 (d, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,07 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,90 (s, 6H), 1,79 (m, 2H);

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, над 20 мин., 1 mL/min) R_t 11,06 мин. MS: MH^+ 431.

Пример 84:

3-(4-[(5-метил-2-тиенил)метил]аминофенил)-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин диацетат

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,19 (s, 1H), 7,36 (d, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,77 (d, 2H), 6,64 (d, 1H), 6,54 (t, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,41 (d, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,04 (m, 2H), 1,90 (s, 6H), 1,79 (m, 2H);

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, над 20 мин., 1 mL/min) R_t 12,85 мин. MS: MH^+ 420.

Пример 85:

3-{4-[(2-фурилметил)амино]фенил}-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин диацетат

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,19 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,36 (d, 2H), 6,77 (d, 2H), 6,46 (t, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,34 (d, 1H), 4,70

(m, 1H), 4,31 (d, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,90 (s, 6H), 1,79 (m, 2H);

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, над 20 мин., 1 mL/min) R_t 10,96 мин. MS: MH^+ 390.

Пример 86:

3-[4-(бензиламино)фенил]-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин диацетат

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,19 (s, 1H), 7,34 (m, 6H), 7,24 (t, 1H), 6,73 (d, 2H), 6,60 (t, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,33 (d, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,90 (s, 6H), 1,79 (m, 2H);

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, над 20 мин., 1 mL/min) R_t 12,32 мин. MS: MH^+ 400.

Пример 87:

3-{4-[(2-метоксибензил)амино]фенил}-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин диацетат

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,19 (s, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,01 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,70 (d, 2H), 6,41 (t, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,28 (d, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,07 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,90 (s, 6H), 1,79 (m, 2H);

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, над 20 мин., 1 mL/min) R_t 12,73 мин. MS: MH^+ 430.

Пример 88:

3-{4-[(3-метоксибензил)амино]фенил}-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин диацетат

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,19 (s, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,25 (t, 1H), 6,96 (m, 2H), 6,81 (d, 1H), 6,72 (d, 2H), 6,59 (t, 1H), 4,70

(m, 1H), 4,30 (d, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,07 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,90 (s, 6H), 1,79 (m, 2H);

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, над 20 мин., 1 mL/min) R_t 12,38 мин. MS: MH^+ 430.

Пример 89:

3-{4-[(4-метоксибензил)амино]фенил}-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин диацетат

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,19 (s, 1H), 7,35 (m, 4H), 6,90 (d, 2H), 6,72 (d, 2H), 6,51 (t, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,25 (d, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,07 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,90 (s, 6H), 1,79 (m, 2H);

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, над 20 мин., 1 mL/min) R_t 12,37 мин. MS: MH^+ 430.

Пример 90:

1-(4-пиперидил)-3-(4-[3-(трифлуорметил)бензил]аминофенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин диацетат

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,19 (s, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,36 (d, 2H), 6,72 (m, 3H), 4,70 (m, 1H), 4,44 (d, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,90 (s, 6H), 1,79 (m, 2H);

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, над 20 мин., 1 mL/min) R_t 14,08 мин. MS: MH^+ 468.

Пример 91:

1-(4-пиперидил)-3-(4-[4-(трифлуорметил)бензил]аминофенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин диацетат

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,19 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 6,72 (m, 3H), 4,70 (m, 1H), 4,44 (d, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,90 (s, 6H), 1,79 (m, 2H);

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, над 20 мин., 1 mL/min) R_t 14,23 мин. MS: MH^+ 468.

Пример 92:

3-(4-[(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)метил]аминофенил)-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин диацетат

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,19 (s, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,73 (d, 2H), 6,51 (t, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,36 (d, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,65 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,90 (s, 6H), 1,79 (m, 2H);

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, над 20 мин., 1 mL/min) R_t 10,13 мин. MS: MH^+ 421.

Пример 93:

3-{4-[(2-хлоро-6-флуорбензил)амино]фенил}-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин диацетат

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,19 (s, 1H), 7,42 (m, 4H), 7,26 (t, 1H), 6,83 (d, 2H), 6,27 (t, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,37 (d, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,90 (s, 6H), 1,79 (m, 2H);

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, над 20 мен., 1 mL/min) R_t 12,32 мин. MS: MH^+ 452.

Пример 94:

3-(4-[2-флуоро-4-(трифлуорметил)бензил]аминофенил)-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин диацетат

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,19 (s, 1H), 7,61 (m, 3H), 7,38 (d, 2H), 6,73 (d, 2H), 6,68 (t, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,47 (d, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,90 (s, 6H), 1,79 (m, 2H);

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, над 20 мин., 1 mL/min) R_t 12,83 мин. MS: MH^+ 486.

Пример 95:

3-{4-[(бензо[b]фуран-2-илметил)амино]3-метоксифенил}-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин диацетат

Смес от трет-бутил 4-[4-амино-3-(4-амино-3-метоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил]-1-пиперидинкарбоксилат (g, mol), бензофуран-2-карбалдехид (0,046 g, 0,000315 mol), натриев триацетоксиборохидрид (0,089 g, 0,00042 mol) и оцетна киселина (0,024 mL, 0,00042 mol) се разбъркват в безводен 1,2-дихлоретан в продължение на 16 часа. Реакционната смес се концентрира при понижено налягане, разпрашава се в етил ацетат (4 mL), и й се действа с 4N воден разтвор на солна киселина (1 mL). Получената смес се разбърква в продължение на 1 час; водната фаза се неутрализира с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат, и слоевете се разделят. Органичната фаза се концентрира при понижено налягане, а остатъка се пречиства посредством препаративна RP-BETX (Hypersil C18, 8 μm, 25 cm; 10 % - 60 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, след 25 мин., 21 mL/min), при което се получава 3-{4-[(бензо[b]фуран-2-илметил)амино]3-метоксифенил}-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-4-амин диацетат (0,027 g, 0,0000457 mol).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,19 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,06 (m, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,80 (t, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,57 (d, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,07 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,90 (s, 6H), 1,79 (m, 2H);

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, над 20 мин., 1 mL/min) R_t 14,83 мин. MS: MH^+ 470.

Пример 96:

3-[4-(2,3-дихидробензо[b]фуран-3-иламино)фенил]-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин ацетат

Салицилалдехид (0,063 g, 0,000513 mol) и трет-бутил 4-[4-амино-3-(4-аминофенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидинкарбоксилат (0,200 g, 0,000489 mol), се комбинират в абсолютен етанол (5 mL), и се разбъркват при обикновенна температура в продължение на 48 часа. Реакционната смес се концентрира при понижено налягане, а остатъка се суши в продължение на една нощ, при което се получава трет-бутил 4-[4-амино-3-(4-{[-1-(2-хидроксифенил)-метилиден]фенил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидинкарбоксилат, който се използва без да се пречиства повече. Триметилсулфоксониев йодид (0,269 g, 0,00122 mol) се разтваря в безводен диметилсулфоксид (2 mL), и се прибавя наведнъж 60 % дисперсия на натриев хидрид в парафин (0,049 g, 0,00122 mol). Над 10 минути се прибавя разтвора на трет-бутил4-[4-амино-3-(4-{[-1-(2-хидроксифенил)-метилиден]-фенил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидин-карбоксилат в безводен диметилсулфоксид (2 mL), и получената смес се разбърква при обикновенна температура в азотна атмосфера, в продължение на 2,5 часа. Разтвора се излива в ледено-студена вода (70 mL), и се екстрахира с дихлорметан (2 x 50 mL). Комбинираните органични екстракти се сушат с магнезиев сулфат и се концентрират при понижено налягане, при което се получава суров трет-бутил 4-{4-амино-3-[4-(2,3-дихидробензо[b]фуран-3-иламино)фенил]-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин—1-ил}-1-

пиперидинкарбоксилат, който се използва без да се пречиства повече. Суровото съединение се разтваря в етил ацетат (5 mL), и му се действа с 4N воден разтвор на солна киселина (1,5 mL). Получената емулсия се разбърква енергично в продължение на 1 час; водната фаза се неутрализира с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат, и слоевете се разделят. Органичната фаза се концентрира при понижено налягане, а остатъка се пречиства посредством препаративна RP-BETX (Hypersil C18, 8 μm, 25 cm; 10 % - 60 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, след 25 мин., 21 mL/min), при което се получава 3-[4-(2,3-дихидробензо[b]фуран-3-иламино)фенил]-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин ацетат (0,038 g, 0,000078 mol), под формата на бял твърд продукт.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,19 (s, 1H), 7,41 (m, 3H), 7,25 (t, 1H), 6,89 (m, 4H), 6,51 (t, 1H), 4,70 (m, 1H), 5,35 (m, 1H), 4,79 (m, 2H), 4,27 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,90 (s, 3H), 1,79 (m, 2H);

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, над 20 мин., 1 mL/min) R_t 11,38 мин. MS: MH^+ 428.

Пример 97:

Транс-3-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}анилино-1H-1λ^6-бензо[b]-изотиазол-1,1-дион ацетат

А. 3-хлоро-1H-1λ^6-бензо[b]изотиазол-1,1-дион

Захарин (10,0 g, 0,0546 mol) и фосфорен пентахлорид (12,6 g, 0,060 mol) сенагрява при 170°C в продължение на 1,5 час. Реакционната смес се охлажда до обикновенна температура, и се суспендира в диетилов етер (200 mL). Утайката се събира чрез филтруване, промива се добре с диетилов етер, и

се суши, при което се получава 3-хлоро-1H-1λ^6-бензо[b]изотиазол-1,1-дион (3,7g, 0,0184 mol), под формата на бял твърд продукт, който се използва по-нататък без да се пречиства повече. MS: MH^+ 202.

B.3-(4-броманилино)-1H-1λ^6-бензо[b]изотиазол-1,1-дион

Към разтвор на 3-хлоро-1H-1λ^6-бензо[b]изотиазол-1,1-дион (1,0 g, 0,00496 mol) в ацетон (20 mL), се прибавя наведнъж 4-броманилин (1,71 g, 0,00992 mol), и сместа се разбърква в продължение на 15 минути. Сместа се концентрира при понижено налягане, и остатъка се суспендира във вода (100 mL). Утайката се събира чрез филтруване, промива се добре с вода, и се суши, при което се получава 3-(4-броманилино)-1H-1λ^6-бензо[b]изотиазол-1,1-дион (1,57 g, 0,00467 mol), под формата на бял твърд продукт.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,93 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,93 (m, 4H), 7,69 (d, 2H);

C. 3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-анилино]-1H-1λ^6-бензо[b]изотиазол-1,1-дион

Смес от 3-(4-броманилино)-1H-1λ^6-бензо[b]изотиазол-1,1-дион (1,57 g, 0,00467 mol), диборен пинаколов естер (1,43 g, 0,00561 mol), [1,1'-бис(дифенилфосфино)фероцен]дихлорпалладиев (II) комплекс с дихлорметан (1:1) (0,114 g, 0,00014 mol) и калиев ацетат (1,37 g, 0,014 mol) в N,N-диметилформамид (35 mL) се нагрява при 80°C в азотна атмосфера, в продължение на 16 часа. Сместа се оставя да се охлади до обикновенна температура, и разтворителите се отстраняват при понижено налягане. Към остатъка се прибавя дихлорметан (70 mL), и получения твърд продукт се отделя чрез филтруване през набивка от целит. Филтрата се концентрира, при което се получава жълто масло, което се разпрашава в диетилов етер,

при което се получава 3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилино]-1H-1λ^6-бензо[b]изотиазол-1,1-дион (1,14 g, 0,00297 mol), под формата на бял твърд продукт.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,92 (br, 1H), 10,92 (br, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,91 (m, 4H), 7,68 (d, 2H), 1,29 (s, 12H).

D. Транс-3-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)-циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}амино)-1H-1λ^6-бензо[b]изотиазол-1,1-дион ацетат

Смес от 3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилино]-1H-1λ^6-бензо[b]изотиазол-1,1-дион (0,09 g, 0,000234 mol), транс-3-йодо-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (0,08 g, 0,00018 mol), тетракис(трифенилфосфин)паладий (0,013 g, 0,000011 mol) и натриев карбонат (0,048 g, 0,00045 mol) се нагрява в смес от етилен гликол диметилов етер (4 mL) и вода (2 mL) при 80°C, в продължение на 16 часа, в азотна атмосфера. Сместа се оставя да се охлади до обикновенна температура, и разтворителите се отстраняват при понижено налягане. Остатъка се пречиства посредством препаративна RP-BETX (Hypersil C18, 8 μm, 25 cm; 10 % - 60 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, след 25 мин., 21 mL/min), при което се получава транс-3-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)-циклохексил]-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-3-ил}амино)-1H-1λ^6-бензо[b]-изотиазол-1,1-дион ацетат (0,075 g, 0,000119 mol), под формата на бял твърд продукт.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,29 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,91 (m, 3H), 7,79 (m, 2H), 7,66 (d, 2H), 4,65 (m, 1H), 2,6 – 2,2 (br, 9H), 2,13 (s, 3H), 2,05 (m, 6H), 1,91 (s, 3H), 1,46 (m, 2H);

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, над 20 мин., 1 mL/min) R_t 11,27 мин. MS: MH^+ 572.

Пример 98

Цис-3-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}анилино)-1H-1λ^6-бензо[b]-изотиазол-1,1-дион диацетат

Цис-3-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}анилино)-1H-1λ^6-бензо[b]-изотиазол-1,1-дион диацетат се получава от 3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилино]-1H-1λ^6-бензо-[b]изотиазол-1,1-дион (0,09 g, 0,000234 mol), и цис-3-йодо-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин посредством протокол, подобен на описания по-горе. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,42 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,91 (m, 3H), 7,84 (m, 2H), 7,62 (d, 2H), 4,80 (m, 1H), 2,6 – 2,2 (br, 9H), 2,13 (s, 3H), 2,07 (m, 4H), 1,91 (s, 3H), 1,65 (m, 2H), 1,58 m, 2H); RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, над 20 мин., 1 mL/min) R_t 11,59 мин. MS: MH^+ 572.

Пример 99

Транс-N3-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)-циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)бензо[d]изоксазол-3-амин ацетат

A. N1-(4-бромфенил)-2-флуорбензамид

Разтвор на 2-флуорбензоил хлорид (5,82 g, 0,0367 mol) и 4-броманилин (6,31 g, 0,0367 mol) в безводен дихлорметан (150 mL) се охлажда до 0°C, и се прибавя на капки N,N-диизопропилетиламин (5,21 g, 0,0407 mol) в азотна атмосфера. Получената смес се разбърква при обикновенна температура в

продължение на 24 часа, концентрира се, и остатъка се разделя между етил ацетат (120 mL) и вода (100 mL). Органичната фаза се промива със солна луга, суши се с магнезиев сулфат, и се концентрира. Остатъка се суспендира в студен диетилов етер (50 mL), а утайката се събира посредством филтруване, и се суши, при което се получава N1-(4-бромфенил)-2-флуорбензамид (9,6 g, 0,0326 mol), под формата на бял твърд продукт.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,54 (s, 1H), 7,66 (m, 3H), 7,56 (m, 3H), 7,34 (m, 2H).TLC (етил ацетат/хептан 1:2) R_f 0,37.

B. N1-(4-бромфенил)-2-флуоро-1-бензенкарботиоамид

Смес от N1-(4-бромфенил)-2-флуорбензамид (3,3 g, 0,0112 mol) и 2,4-бис-(4-метоксифенил)-1,3-дитиа-2,4-дифосфетан-2,4-дисулфид (2,27 g, 0,00561 mol) се нагрява в толуен при температура на кипене под обратен хладник в азотна атмосфера, в продължение на 3 часа. Реакционната смес се охлажда до обикновенна температура, разтворителя се отстранява при понижено налягане, и остатъка се пречиства посредством флаш хроматография със силициев диоксид, използвайки етил ацетат/n-хептан (1:6) като подвижна фаза, при което се получава N1-(4-бромфенил)-2-флуоро-1-бензенкарботиоамид (3,1 g, 0,010 mol), под формата на жълт твърд продукт.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 12,13 (s, 1H), 7,99 (d, 2H),7,62 (m, 3H), 7,51 (m, 1H), 7,31 (m, 2H). TLC (етил ацетат/хептан 1:4) R_f 0,27.

C. N1-(4-бромфенил)-2-флуоро-1-бензенамидоксим

Смес от N1-(4-бромфенил)-2-флуоро-1-бензенкарботиоамид (1,56 g, 0,00505 mol), хидроксиламин хидрохлорид (0,44 g, 0,00631 mol) и натриев бикарбонат (0,53 g, 0,00631 mol) се

нагрява в абсолютен етанол (25 mL) при температура на кипене под обратен хладник в азотна атмосфера, в продължение на 14 часа. Реакционната смес се охлажда до обикновенна температура, разтворителя се отстранява при понижено налягане, и остатъка се разделя между наситен воден разтвор на натриев бикарбонат (50 mL) и етил ацетат (50 mL). Органичната фаза се промива със солна луга, суши се с магнезиев сулфат, и се концентрира. Остатъка се суспендира в студен диетилов етер, а утайката се събира посредством филтруване, и се суши, при което се получава N1-(4-бромфенил)-2-флуоро-1-бензенимидоксим (1,21 g, 0,00392 mol), под формата намръсно-бял твърд продукт.

TLC (етил ацетат/хептан 1:4) R_f 0,12.

D. N-бензо[d]изоксазол-3-ил-N-(4-бромфенил)амин

Към разтвор на N1-(4-бромфенил)-2-флуоро-1-бензенамидоксим (1,51 g, 0,00489 mol) в N-метилпиролидинон (25 mL), се прибавя калиев трет-бутоксид (0,54 g, 0,00513 mol), и получения разтвор се нагрява при 100°C в азотна атмосфера, в продължение на 3 часа. Реакционната смес се охлажда до обикновенна температура, разтворителя се отстранява при понижено налягане, и остатъка се разделя между наситен воден разтвор на натриев бикарбонат (50 mL) и етил ацетат (50 mL). Органичната фаза се промива със солна луга, суши се с магнезиев сулфат, и се концентрира. Остатъка се пречиства посредством флаш хроматография със силициев диоксид, използвайки етил ацетат/n-хептан (1:5) като подвижна фаза, при което се получава N-бензо[d]изоксазол-3-ил-N-(4-бромфенил)амин (0,95 g, 0,00329 mol), под формата на бял твърд продукт.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9,72 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,61 (m, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,37 (dd, 1H). TLC (етил ацетат/хептан 1:4) R_f 0,26.

E. N-бензо[d]изоксазол-3-ил-N-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]амин

Смес от N-бензо[d]изоксазол-3-ил-N-(4-бромфенил)амин (1,30 g, 0,0045 mol), диборен пинаколов естер (1,37 g, 0,0054 mol), [1,1'-бис(дифенилфосфино) фероцен]-дихлорпалади-ев (II) комплекс с дихлорметан (1:1) (0,110 g, 0,000135 mol) и калиев ацетат (1,32 g, 0,0135 mol) в N,N-диметилформамид (35 mL) се нагрява при 80°C в азотна атмосфера, в продължение на 16 часа. Сместа се оставя да се охлади до обикновенна температура, и разтворителите се отстраняват при понижено налягане. Към остатъка се прибавя дихлорметан (70 mL), и получения твърд продукт се отделя чрез филтруване през набивка от целит. Филтрата се концентрира, при което се получава жълто масло, което се пречиства посредством флаш хроматография със силициев диоксид, използвайки етил ацетат/n-хептан (1:5) като подвижна фаза, при което се получава, N-бензо[d]изоксазол-3-ил-N-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диокса-боролан-2-ил)фенил]амин (0,40 g, 0,00119 mol), под формата на бял твърд продукт.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9,74 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,70 (m, 4H), 7,61 (d, 2H), 7,37 (dd, 1H), 1,29 (s, 12H).

TLC (етил ацетат/хептан 1:4) R_f 0,21.

F. Транс-N3-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)-циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-бензо[d]изоксазол-3-амин ацетат

Смес от N-бензо[d]изоксазол-3-ил-N-[4-(4,4,5,5-тетра-метил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]амин (0,10 g,

0,000298 mol), транс-3-йодо-1-[4-(4-метилпиперазино)-циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (0,101 g, 0,000229 mol), тетракис(трифенилфосфин)паладий (0,016 g, 0,0000137 mol) и натриев карбонат (0,061 g, 0,000573 mol) се нагрява в смес от етилен гликол диметилов етер (4 mL) и вода (2 mL) при 80°C, в продължение на 16 часа, в азотна атмосфера. Сместа се оставя да се охлади до обикновенна температура, и разтворителите се отстраняват при понижено налягане. Остатъка се пречиства посредством препаративна BETX (Hypersil C18, 8 μm, 25 cm; 10 % - 60 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, след 25 мин., 21 mL/min), при което се получава транс-N3-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)-циклохексил]-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-бензо[d]-изоксазол-3-амин ацетат (0,102 g, 0,000175 mol), под формата на бял твърд продукт.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9,81 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,65 (m, 4H), 7,40 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 2,6 – 2,2 (br, 9H), 2,13 (s, 3H), 2,05 (m, 6H), 1,91 (s, 3H), 1,46 (m, 2H);

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, над 20 мин., 1 mL/min) R_t 13,66 мин. MS: MH^+ 524.

Пример 100:

Цис-N3-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)бензо[d]изоксазол-3-амин диацетат

Цис-N3-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)бензо[d]изоксазол-3-амин диацетат се получава от N-бензо[d]изоксазол-3-ил-N-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-амин и цис-3-йодо-1-[4-(4-метилпиперазино)-циклохексил]-1H-пир-

азоло[3,4-d]пиримидин-4-амин, съгласно протокол, подобен на описания по-горе.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9,86 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,67 (m, 4H), 7,43 (m, 1H), 4,83 (m, 1H), 2,6 – 2,2 (br, 9H), 2,13 (s, 3H), 2,08 (m, 4H), 1,91 (s, 6H), 1,74 (m, 2H), 1,62 (m, 2H); RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, над 20 мин., 1 mL/min) R_t 13,77 мин. MS: MH^+ 524.

Пример 101:

N3-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]фенил} бензо[d]изоксазол-3-амин ацетат

Смес от N-бензо[d]изоксазол-3-ил-N-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]амин (0,087 g, 0,000258 mol), трет-бутил 4-(4-амино-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]пирими-дин-1-ил)-1-пиперидинкарбоксилат (0,088 g, 0,000198 mol), тетракис(трифенилфосфин)паладий (0,014 g, 0,000012 mol) и натриев карбонат (0,053 g, 0,000495 mol) се нагрява в смес от етилен гликол диметилов етер (4 mL) и вода (2 mL) при 80°C, в продължение на 16 часа, в азотна атмосфера. Сместа се оставя да се охлади до обикновенна температура, и разтворителите се отстраняват при понижено налягане, и остатъка се разделя между вода и дихлорметан. Органичната фаза се суши с магнезиев сулфат, и се концентрира при понижено налягане, при което се получава суров трет-бутил 4-{4-амино-3-[4-(бензо[d]изоксазол-3-иламино)фенил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил}-1-пиперидинкарбоксилат, който се използва по-нататък без да се пречиства повече. Той се разтваря в етил ацетат (5 mL), и му се действа с 4N воден разтвор на солна киселина (1 mL). Получената емулсия се разбърква енергично в продължение на 1 час; водния слой се

неутрализира с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат, и слоевете се разделят. Органичната фаза се концентрира при понижено налягане, а остатъка се пречиства посредством препаративна BETX (Hypersil C18, 8 μm, 25 cm; 10 % - 60 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, след 25 мин., 21 mL/min), при което се получава N3-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]фенил}бензо[d]изоксазол-3-амин ацетат (0,009 g, 0,0000185 mol), под формата на бял твърд продукт. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9,82 (s, 1H), 8,20 (m, 2H), 7,89 (d, 2H), 7,65 (m, 4H), 7,41 (t, 1H), 4,74 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,90 (s, 6H), 1,79 (m, 2H); RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, над 20 мин., 1 mL/min) R_t 11,20 мин. MS: MH^+ 427.

Пример 102:

Транс-3-[4-(1H-3-индазолиламино)фенил]-1-[4-(4-метил-пиперазино)циклохексил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин ацетат

A. N1-(4-бромфенил)-2-флуоро-1-бензенкарбохидразон амид

N1-(4-бромфенил)-2-флуоро-1-бензенкарботиоамид (1,50 g, 0,00485 mol) и 1M разтвор на хидразин в тетрахидрофуран (6,3 mL, 0,0063 mol) се нагряват в абсолютен етанол (25 mL) при температура на кипене под обратен хладник в азотна атмосфера, в продължение на 14 часа. Прибавят се допълнително 3 mL 1M разтвор на хидразин в тетрахидрофуран, и се разбъркването при температура на кипене под обратен хладник продължава още 6 часа. Реакционната смес се охлажда до обикновенна температура, разтворителя се отстранява при понижено налягане, и остатъка се разделя между наситен

воден разтвор на натриев бикарбонат (50 mL) и етил ацетат (50 mL). Органичната фаза се промива със солна луга, суши се с магнезиев сулфат, и се концентрира, при което се получава N1-(4-бромфенил)-2-флуоро-1-бензенкарбохидразонамид (1,54 g, 0,0050 mol), под формата на червеникавокафяв твърд продукт.

TLC (етил ацетат/хептан 1:3) R_f 0,10.

B. N-(4-бромфенил)-N-(1H-3-индазолил)амин

Към разтвор на N1-(4-бромфенил)-2-флуоро-1-бензен-карбохидразонамид (1,2 g, 0,00391 mol) в N-метил пиролидинон (25 mL), се прибавя калиев трет-бутоксид (0,50 g, 0,0041 mol), и получения разтвор се нагрява при 100°C в азотна атмосфера, в продължение на 3 часа. Реакционната смес се охлажда до обикновенна температура, разтворителя се отстранява при понижено налягане, и остатъка се разделя между наситен воден разтвор на натриев бикарбонат (50 mL) и етил ацетат (50 mL). Органичната фаза се промива със солна луга, суши се с магнезиев сулфат, и се концентрира. Остатъка се пречиства посредством флаш хроматография със силициев диоксид, използвайки етил ацетат/n-хептан (1:5) като подвижна фаза, при което се получава N-(4-бромфенил)-N-(1H-3-индазолил)-амин (0,29 g, 0,0010 mol), под формата на бял твърд продукт. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 12,06 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,35 (m, 4H), 7,03 (dd, 1H). TLC (етил ацетат/хептан 1:3) R_f 0,26.

C. N-(1H-3-индазолил)-N-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]амин

Смес от N-(4-бромфенил)-N-(1H-3-индазолил)амин (0,29 g, 0,00101 mol), диборен пинаколов естер (1,31 g, 0,00121 mol), [1,1'-бис(дифенилфосфино) фероцен]-дихлор-

паладиев (II) ком-плекс с дихлорметан (1:1) (0,025 g, 0,00003 mol) и калиев ацетат (0,294 g, 0,003 mol) в N,N-диметилформамид (35 mL) се нагрява при 80°C в азотна атмосфера, в продължение на 16 часа. Сместа се оставя да се охлади до обикновенна температура, и разтворителя се отстранява при понижено налягане. Към остатъка се прибавя дихлорметан (70 mL), и получения твърд продукт се отделя чрез филтруване през набивка от целит. Филтрата се концентрира, при което се получава жълто масло, което се пречиства посредством флаш хроматография със силициев диоксид, използвайки етил ацетат/n-хептан (1:3) като подвижна фаза, при което се получава, N-(1H-3-индазолил)-N-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]амин (0,064 g, 0,000191 mol), под формата на мръсно-бял твърд продукт.
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 12,09 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,03 (dd, 1H), 1,28 (s, 12H). TLC (етил ацетат/хептан 1:3) R_f 0,21.

D. Транс-3-[4-(1H-3-индазолиламино)фенил]-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин ацетат

Смес от N-(1H-3-индазолил)-N-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]амин (0,064 g, 0,000191 mol), транс-3-йодо-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (0,070 g, 0,000159 mol), тетракис-(трифенилфосфин)паладий (0,011 g, 0,0000095 mol) и натриев карбонат (0,042 g, 0,000398 mol) се нагрява в смес от етилен гликол диметилов етер (4 mL) и вода (2 mL) при 80°C, в продължение на 16 часа, в азотна атмосфера. Сместа се оставя да се охлади до обикновенна температура, и разтворителите се отстраняват при понижено налягане. Остатъка се пречиства

посредством препаративна BETX (Hypersil C18, 8 μm, 25 cm; 10 - 60 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, след 25 мин., 21 mL/min), при което се получава транс-3-[4-(1H-3-индазолил-амино)фенил]-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил-1H-пиразо-ло[3,4-d]пиримидин-4-амин ацетат (0,035 g, 0,000060mol), под формата на бял твърд продукт.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 12,09 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,06 (t, 1H), 4,64 (m, 1H), 2,6 – 2,2 (br, 9H), 2,13 (s, 3H), 2,05 (m, 6H), 1,91 (s, 3H), 1,49 (m, 2H);

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацето-нитрил – 0,1 M амониев ацетат, над 20 мин., 1 mL/min) R_t 12,96 мин. MS: MH^+ 523.

Пример 103:

Транс-N3-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-6-(трифлуорметил)-бензо[d]изоксазол-3-амин ацетат

A. N1-(4-бромфенил)-2-флуоро-4-(трифлуорметил)-бензамид

Разтвор на 2-флуоро-4-(трифлуорметил)бензоил хлорид (5,05 g, 0,0223 mol) и 4-броманилин (3,83 g, 0,0223 mol) в безводен дихлорметан (150 mL) се охлажда до 0°C, и се прибавя на капки N,N-диизопропилетиламин (4,26 mL, 0,0245 mol) в азотна атмосфера. Получената смес се разбърква при обикновенна температура в продължение на 24 часа, концентрира се, и остатъка се разделя между етил ацетат (120 mL) и вода (100 mL). Органичната фаза се промива със солна луга, суши се с магнезиев сулфат, и се концентрира. Остатъка се суспендира в студен n-хептан (50 mL), а утайката се събира посредством филтруване, и се суши, при което се получава N1-

(4-бромфенил)-2-флуоро-4-(трифлуорметил)бензамид (7,1 g, 0,0196 mol), под формата на бял твърд продукт.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,74 (s, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,56 (d, 2H).

B. N1-(4-бромфенил)-2-флуоро-1-(трифлуорметил)-1-бензенкарботиоамид

Смес от N1-(4-бромфенил)-2-флуоро-4-(трифлуорметил)-бензамид (7,1 g, 0,0196 mol), и 2,4-бис-(4-метоксифенил)-1,3-дитиа-2,4-дифосфетан-2,4-дисулфид (3,97 g, 0,0098 mol) се нагрява в толуен при температура на кипене под обратен хладник в азотна атмосфера, в продължение на 3 часа. Реакционната смес се охлажда до обикновенна температура, разтворителя се отстранява при понижено налягане, и остатъка се пречиства посредством флаш хроматография със силициев диоксид, използвайки етил ацетат/n-хептан (1:8) като подвижна фаза, при което се получава N1-(4-бромфенил)-2-флуоро-1-(трифлуорметил)-1-бензенкарботиоамид (6,0 g, 0,0159 mol), под формата на жълт твърд продукт.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 12,33 (s, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,81 (m, 2H), 7,65 (m, 3H). TLC (етил ацетат/хептан 1:4) R_f 0,61.

C. N1-(4-бромфенил)-2-флуоро-4-(трифлуорметил)-1-бензенамидоксим

Смес от N1-(4-бромфенил)-2-флуоро-4-(трифлуорметил)-1-бензенкарботиоамид (2,50 g, 0,00663 mol), хидроксиламин хидрохлорид (0,65 g, 0,00928 mol) и натриев бикарбонат (0,78 g, 0,00928 mol) се нагрява в абсолютен етанол (25 mL) при температура на кипене под обратен хладник в азотна атмосфера, в продължение на 14 часа. Реакционната смес се охлажда до обикновенна температура, разтворителя се отстранява при понижено налягане, и остатъка се разделя

между наситен воден разтвор на натриев бикарбонат (50 mL) и етил ацетат (50 mL). Органичната фаза се промива със солна луга, суши се с магнезиев сулфат, и се концентрира. Остатъка се суспендира в студен n-хептан, а утайката се събира посредством филтруване, и се суши, при което се получава N1-(4-бромфенил)-2-флуоро-4-(трифлуорметил)-1-бензенамид-оксим (2,35 g, 0,00625 mol), под формата на мръсно-бял твърд продукт.

TLC (етил ацетат/хептан 1:4) R_f 0,12.

D. N-(4-бромфенил)-N-[6-(трифлуорметил)бензо[d]-изоксазол-3-ил]амин

Към разтвор на N1-(4-бромфенил)-2-флуоро-4-(трифлуорметил)-1-бензенмидоксим (2,25 g, 0,00598 mol) в N-метил-пиролидинон (30 mL), се прибавя калиев трет-бутоксид (0,71 g, 0,00628 mol), и получения разтвор се нагрява при 100°C в азотна атмосфера, в продължение на 3 часа. Реакционната смес се охлажда до обикновенна температура, разтворителя се отстранява при понижено налягане, и остатъка се разделя между наситен воден разтвор на натриев бикарбонат (50 mL) и етил ацетат (50 mL). Органичната фаза се промива със солна луга, суши се с магнезиев сулфат, и се концентрира. Остатъка се суспендира в студен n-хептан, а утайката се събира посредством филтруване, и се суши, при което се получава N-(4-бромфенил)-N-[6-(трифлуорметил)бензо[d]-изоксазол-3-ил]-амин (1,75 g, 0,0049 mol), под формата на мръсно-бял твърд продукт.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9,95 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,58 (d, 2H). TLC (етил ацетат/хептан 1:5) R_f 0,31.

E. N-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-N-[6-(трифлуорметил)бензо[d]-изоксазол-3-ил]амин

Смес от N-(4-бромфенил)-N-[6-(трифлуорметил)бензо[d]-изоксазол-3-ил]амин (1,75 g, 0,0049 mol), диборен пинаколов естер (1,49 g, 0,0059 mol), [1,1'-бис(дифенилфосфино) фероцен]-дихлорпаладиев (II) комплекс с дихлорметан (1:1) (0,120 g, 0,000147 mol) и калиев ацетат (1,44 g, 0,0144 mol) в N,N-диметилформамид (10 mL) се нагрява при 80°C в азотна атмосфера, в продължение на 16 часа. Сместа се оставя да се охлади до обикновенна температура, и разтворителя се отстранява при понижено налягане. Към остатъка се прибавя дихлорметан (70 mL), и получения твърд продукт се отделя чрез филтруване през набивка от целит. Филтрата се концентрира, при което се получава жълто масло, което се пречиства посредством флаш хроматография със силициев диоксид, използвайки етил ацетат/n-хептан (1:6) като подвижна фаза, при което се получава, N-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-N-[6-(трифлуорметил)бензо[d]-изоксазол-3-ил]амин (0,065 g, 0,000161 mol), под формата на бял твърд продукт. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9,97 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 1,29 (s, 12H).

F. Транс-N3-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)-циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-6-(трифлуорметил)бензо[d]изоксазол-3-амин ацетат

Смес от N-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-N-[6-(трифлуорметил)бензо[d]-изоксазол-3-ил]амин (0,062 g, 0,000153 mol), транс-3-йодо-1-[4-(4-метилпиперазино)-циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (0,065 g, 0,000146 mol), тетракис(трифенилфосфин)паладий (0,010 g, 0,0000087 mol) и натриев карбонат (0,039 g, 0,000365 mol) се

нагрява в смес от етилен гликол диметилов етер (4 mL) и вода (2 mL) при 80°C, в продължение на 16 часа, в азотна атмосфера. Сместа се оставя да се охлади до обикновенна температура, и разтворителите се отстраняват при понижено налягане. Остатъка се пречиства посредством препаративна BETX (Hypersil C18, 8 μm, 25 cm; 10 - 70 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, над 30 мин., 21 mL/min), при което се получава транс-N3-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)-циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-6-(трифлуорметил)-бензо[d]изоксазол-3-амин ацетат (0,026 g, 0,0000398 mol), под формата на бял твърд продукт. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,05 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,69 (d, 2H), 4,67 (m, 1H), 2,6 – 2,2 (br, 9H), 2,13 (s, 3H), 2,05 (m, 6H), 1,91 (s, 3H), 1,46 (m, 2H); RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, над 20 мин., 1 mL/min) R_t 16,18 мин. MS: MH^+ 592.

Пример 104:

N2-(4-{4-амино-1-[1-(2-метоксиетил)-4-пиперидил]-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин

А. 3-йодо-1-[1-(2-метоксиетил)-4-пиперидил]-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-4-амин

Към смес от 3-йодо-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло-[3,4-d]-пиримидин-4-амин дихидрохлорид (0,4 g, 0,00096 mol и калиев карбонат (0,40 g, 0,0029 mol) в N,N-диметилформамид (25 mL) се прибавя 2-брометил метилов етер (0,09 mL, 0,00096 mol) при стайна температура. Хетерогенната смес се разбърква при 60°C в азотна атмосфера, в продължение на 7 часа. Реакционната смес се охлажда до стайна температура, и се прибавя 2-

брометилов етер (0,045 mL, 0,00048 mol). Сместа се разбърква при 60°C в азотна атмосфера, в продължение на 16 часа. Към сместа при стайна температура се прибавят 2-брометилов етер (0,019 mL, 0,00019 mol) и калиев йодид (0,008 g, 0,000048 mol), с цел реакцията да протече до край. Сместа се разбърква при 70°C в азотна атмосфера, в продължение на 7 часа. Разтворителя се отстранява при понижено налягане. Остатъка се разделя между вода и дихлорметан. Водния слой се екстрахира с дихлорметан (4 x 50 mL). Комбинираните органични екстракти се промиват с вода, и със солна луга, и се сушат над магнезиев сулфат. Разтворителите се отстраняват при понижено налягане. Остатъка се пречиства посредством RP-BETX (Hypersilprep HS C18, 8 μm, 250 x 21,1 mm; 5 % - 50 % с 0,1 M амониев ацетат, 21 mL/min), при което се получава 3-йодо-1-[1-(2-метоксиетил)-4-пиперидил]-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-4-амин (0,2 g, 0,0005 mol). RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 95 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат , 1 mL/min) R_t 6,4 мин.

MS: MH^+ 403.

B. N2-(4-{4-амино-1-[1-(2-метоксиетил)-4-пиперидил]-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин

Смес от 3-йодо-1-[1-(2-метоксиетил)-4-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (0,2 g, 0,0005 mol), N-(5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-ил)-N-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]амин (0,28 g, 0,00078 mol), тетракис-(трифенилфосфин)паладий (0,029 g, 0,000025 mol) и натриев карбонат (0,13 g, 0,00125 mol) в етилен гликол диметилов етер (25 mL) и вода (5 mL) се нагрява при 80°C, в продължение на 5 часа, в азотна атмосфера. Прибавят се допълнително N-(5,7-

диметил-1,3-бензоксазол-2-ил)-N-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]амин (0,14 g, 0,00039 mol) и тетракис(трифенилфосфин)паладий (0,015 g, 0,0000125 mol), и сместа се разбърква при 80°C, в продължение на 16 часа, Сместа се оставя да се охлади до обикновенна температура, и разтворителя се отстранява при понижено налягане. Остатъка се разделя между вода и дихлорметан. Водния слой се екстрахира с дихлорметан (2 x 50 mL). Комбинираните органични екстракти се промиват с вода, и с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат, и със солна луга, и се сушат над магнезиев сулфат. Разтворителите се отстраняват при понижено налягане, при което се получава кафеникав твърд продукт, който се пречиства посредством флаш колонна хроматография със силициев диоксид, използвайки 5 % - 20 % метанол/дихлорметан като подвижна фаза, при което се получава N2-(4-{4-амино-1-[1-(2-метоксиетил)-4-пиперидил]-1H-пиразоло-[3,4-d]-пиримидин-3-ил}фенил)-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин (0,14 g, 0,00027 mol). ^{1}H NMR (TFA-d, 400 MHz): δ 8,53 (s, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,81 (m, 2H), 7,14 (s, 2H), 5,40 (br, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,47 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,54 (br, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,43 (s, 3H). RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 95 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат , 1 mL/min) R_t 9,6 мин. MS: MH^+ 513.

Пример 105:

N2-{4-[4-амино-1-(1-метил-4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]фенил} –5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин

А. 3-йодо-1-(1-метил-4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин

Към смес от 3-йодо-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин дихидрохлорид (0,5 g, 0,0012 mol) и натриев

триацетоксиборохидрид (0,36 g, 0,00168 mol) в дихлорметан (40 mL) се прибавя воден разтвор на формалдехид (37 % във вода, 0,037 mL, 0,00132 mol) при стайна температура. Сместа се разбърква при стайна температура в азотна атмосфера в продължение на 4 часа. Към сместа се прибавя 5N воден разтвор на натриев хидроксид (2 mL). Разтворителя се отстранява при понижено налягане. Остатъка се разделя между вода и дихлорметан. Водния слой се екстрахира с дихлорметан (3 x 150 mL). Комбинираните органични екстракти се промиват с вода, и със солна луга, и се сушат над магнезиев сулфат. Разтворителите се изпаряват при понижено налягане. Твърдия продукт се подлага отново на същата реакция, и при същите работни условия, както по-горе, при което се получава 3-йодо-1-(1-метил-4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (0,3 g, 0,000845 mol). TLC (метанол/дихлорметан = 10:90) R_f 0,63 MS: MH^+ 359.

B. N2-{4-[4-амино-1-(1-метил-4-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]фенил}-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин

Смес от 3-йодо-1-(1-метил-4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (0,2 g, 0,00056 mol), N-(5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-ил)-N-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]амин (0,2 g, 0,000568 mol), тетракис(трифенилфосфин)паладий (0,032 g, 0,0000285 mol) и натриев карбонат (0,15 g, 0,0014 mol) в етилен гликол диметилов етер (20 mL) и вода (5 mL) се нагрява при 80°C, в продължение на 3 часа, в азотна атмосфера. Прибавят се допълнително N-(5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-ил)-N-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]амин (0,2 g, 0,00056 mol) и тетракис-(трифенилфосфин)паладий (0,032 g, 0,000028 mol), и сместа се

разбърква при 80°C, в продължение на 16 часа. Сместа се оставя да се охлади до обикновенна температура, и разтворителя се отстранява при понижено налягане. Остатъка се разделя между вода и дихлорметан. Водния слой се екстрахира с дихлорметан (2 x 50 mL). Комбинираните органични екстракти се промиват с вода, и с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат, и със солна луга, и се сушат над магнезиев сулфат. Разтворителите се изпаряват при понижено налягане, при което се получава кафеникав твърд продукт, който се пречиства посредством флаш колонна хроматография със силициев диоксид, използвайки 5 % - 25 % метанол/дихлорметан като подвижна фаза, при което се получава N2-{4-[4-амино-1-(1-метил-4-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]фенил}-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин (0,16 g, 0,00034 mol). ^{1}H NMR (TFA-d, 400 MHz): δ 8,50 (s, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,80 (m, 2H), 7,10 (s, 2H), 5,45 (br, 1H), 3,95 (br, 2H), 3,75 (br, 1H), 3,45 (br, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,85 (br, 1H), 2,65 (br, 2H), 2,49 (br, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,42 (s, 3H). RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, 1 mL/min) R_t 10,7 мин. MS: MH^+ 469.

Пример 106:

N2-{4-[4-амино-1-(1-метил-3-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]фенил} –5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин

A. 3-йодо-1-(3-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-иламин

Диетил азодикарбоксилат (12 mL, 0,08 mol) се прибавя към разбърквана суспензия от 3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин (10,44 g, 0,04 mol), трет-бутил 3-хидрокси-1-пиперидинкарбоксилат (12,0 g, 0,0596 mol) и трифенилфосфин (20,98 g, 0,08 mol) в тетрахидрофуран (600 mL) при стайна

температура. След 19 часа, се прибавя допълнително диетил азодикарбоксилат (12 mL, 0,08 mol), и реакцията продължава в продължение на още 2 часа. Прибавят се допълнително трет-бутил 3-хидрокси-1-пиперидинкарбоксилат (2,0 g) и трифенил-фосфин (20,98 g, 0,08 mol) и реакцията продължава още 72 часа.

Реакцията се концентрира във вакуум, прибавят се ацетон (200 mL) и 5N воден разтвор на хлороводород (100 mL), и разтвора се нагрява при 40°C в продължение на 2 часа. Ацетона се отстранява при понижено налягане, и водния слой се промива с дихлорметан (3 x 200 mL). След това водния слой се алкализира до pH 11 с воден разтвор на натриев хидроксид (1N), и продукта се екстрахира в дихлорметан (3 x 200 mL). Комбинираните органични слоеве се сушат над безводен натриев сулфат, и се концентрират, при което се получава оранжев твърд продукт. Твърдия продукт се разпрашава с етил ацетат, при което се получава 3-йодо-1-(3-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-иламин, под формата на жълт твърд продукт (3,82 g, 25 %); RP-BETX R_t 4,792 мин., 92 % чистота (5 % - 85 % ацетонитрил/0,1 M воден амониев ацетат, буфериран до pH 4,5, над 20 минут при 1 mL/min; λ = 254 nm; Deltapak C18, 300 Å, 5 μm, 150 x 3,9 mm колона);
^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,54 (1H, m), 1,71 (1H, m), 2,01 (2H, m), 2,46 (1H, m), 2,81 (2H, m), 3,01 (1H, dd, J 11,8 и 3,4 Hz), 4,58 (1H, m), и 8,19 (1H, s).

B. 3-йодо-1-(1-метил-3-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

Към смес от 3-йодо-1-(3-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин (0,4 g, 0,00116 mol) и натриев триацетокси-борохидрид (0,34 g, 0,00162 mol) в дихлорметан (30 mL) се

прибавя воден разтвор на формалдехид (37 % във вода, 0,035 mL, 0,00128 mol, 1,1 еквив.) при стайна температура. Сместа се разбърква при стайна температура в азотна атмосфера в продължение на 18 часа. Прибавя се допълнително воден разтвор на формалдехид (37 % във вода, 0,035 mL, 0,00128 mol, 1,1 еквив.), и сместа се разбърква при стайна температура в продължение на още 2 часа. Към сместа се прибавя 5N воден разтвор на натриев хидроксид (5 mL). Разтворителя се отстранява при понижено налягане. Остатъка се разделя между вода и дихлорметан. Водния слой се екстрахира с дихлорметан (3 x 150 mL). Комбинираните органични екстракти се промиват с вода, и със солна луга, и се сушат над магнезиев сулфат. Разтворителите се изпаряват при понижено налягане, и сместа се лиофилизира, при което се получава 3-йодо-1-(1-метил-3-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин (0,41 g, 0,0011 mol). RP-BETX (Delta Pak C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 95 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, 1 mL/min) R_t 6,0 мин. MS: MH^+ 359.

C. N2-{4-[4-амино-1-(1-метил-3-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]фенил}-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин

Смес от 3-йодо-1-(1-метил-3-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (0,35 g, 0,001 mol), N-(5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-ил)-N-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]амин (0,44 g, 0,0012 mol), тетракис(трифенилфосфин)паладий (0,058 g, 0,00005 mol) и натриев карбонат (0,27 g, 0,0025 mol) в етилен гликол диметилов етер (30 mL) и вода (6 mL) се нагрява при 80°C, в продължение на 16 часа, в азотна атмосфера. Сместа се оставя да се охлади до обикновенна температура, и разтворителя се отстранява при

понижено налягане. Остатъка се разделя между вода и дихлорметан. Водния слой се екстрахира с дихлорметан (2 x 50 mL). Комбинираните органични екстракти се промиват с вода, с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат, и със солна луга, и се сушат над магнезиев сулфат. Разтворителите се изпаряват при понижено налягане, при което се получава кафеникав твърд продукт, който се пречиства посредством флаш колонна хроматография със силициев диоксид, използвайки 2 % - 10 % метанол/дихлорметан като подвижна фаза, при което се получава N2-{4-[4-амино-1-(1-метил-3-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]фенил}-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин (0,55 g, 0,00012 mol). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,80 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,80 (br, 1H), 2,95 (br, 1H), 2,85 (br, 1H), 2,45 (br, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,00 (br, 3H), 1,80 (br, 1H), 1,70 (br, 1H); RP-BETX (Delta Pak C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 95 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат , 1 mL/min) R_t 9,7 мин. MS: MH^+ 469.

Пример 107:

N2-(4-{4-амино-1-[1-метил-(2-метоксиетил)-3-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин

А. 3-йодо-1-[1-(2-метоксиетил)-3-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

Към смес от 3-йодо-1-(3-пиперидил)-1H-пиразоло-[3,4-d]-пиримидин-4-амин (0,4 g, 0,00116 mol и калиев карбонат (0,48 g, 0,00348 mol) в N,N-диметилформамид (25 mL) се прибавя 2-брометил метилов етер (0,11 mL, 0,00116 mol) и калиев йодид (0,010 g, 0,000058 mol) при стайна температура. Сместа се разбърква при 65°C в азотна атмосфера, в продължение на 16

часа. Реакционната смес се охлажда до стайна температура, и се прибавя допълнително 2-брометил метилов етер (0,025 mL, 0,00027 mol). Сместа се разбърква при 65°C в азотна атмосфера, в продължение на 16 часа. Разтворителя се отстранява при понижено налягане. Остатъка се разделя между вода и дихлорметан. Водния слой се екстрахира с дихлорметан (4 x 50 mL). Комбинираните органични екстракти се промиват с вода, и със солна луга, и се сушат над магнезиев сулфат. Разтворителите се изпаряват при понижено налягане. Остатъка се пречиства посредством RP-BETX (Hypersilprep HS C18, 8 μm, 250 x 21,1 mm; 5 % - 50 % с 0,1 M амониев ацетат, 21 mL/min), при което се получава 3-йодо-1-[1-(2-метоксиетил)-3-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (0,2 g, 0,0005 mol). TLC (метанол/дихлорметан = 1110: 90) R_f 0,5 MS: MH^+ 403.

B. N2-(4-{4-амино-1-[1-(2-метоксиетил)-3-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин

Сместа от 3-йодо-1-[1-(2-метоксиетил)-3-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (0,16 g, 0,0004 mol), N-(5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-ил)-N-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]амин (0,17 g, 0,00048 mol), тетракис(трифенилфосфин)паладий (0,023 g, 0,00002 mol) и натриев карбонат (0,11 g, 0,001 mol) в етилен гликол диметилов етер (25 mL) и вода (5 mL) се нагрява при 80°C, в продължение на 16 часа, в азотна атмосфера. Сместа се оставя да се охлади до обикновенна температура, и разтворителя се отстранява при понижено налягане. Остатъка се разделя между вода и дихлорметан. Водния слой се екстрахира с дихлорметан (3 x 50 mL). Комбинираните органични екстракти се промиват с вода, с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат, и със солна

луга, и се сушат над магнезиев сулфат. Разтворителите се изпаряват при понижено налягане, при което се получава кафеникав твърд продукт, който се пречиства посредством флаш колонна хроматография със силициев диоксид, използвайки 2 % - 10 % метанол/дихлорметан като подвижна фаза, при което се получава N2-(4-{4-амино-1-[1-(2-метоксиетил)-3-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин (0,17 g, 0,00033 mol). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,85 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,14 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,79 (br, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,10 (br, 1H), 2,90 (br, 1H), 2,55 (br, 2H), 2,54 (br, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,05 (br, 3H), 1,80 (br, 1H), 1,70 (br, 1H); RP-BETX (Delta Pak C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 95 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат , 1 mL/min) R_t 9,9 мин. MS: MH^+ 513.

Пример 108:

N2-{4-[4-амино-1-(3-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]фенил}-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин ацетат

А. Трет-бутил 3-(4-амино-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил)-1-пиперидинкарбоксилат

Ди-трет-бутил дикарбонат (2,093 g, 0,00959 mol) се прибавя към разтвор на 3-йодо-1-(3-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-иламин (3,00 g, 0,00872 mol) и натриев карбонат (3,23 g, 0,0305 mol) в 1,4-диоксан (50 mL) и вода (50 mL). Сместа се разбърква при стайна температура, в продължение на 2 часа. Твърдия продукт се промива с вода (10 mL), и се суши във въздуха, при което се получава трет-бутил 3-(4-амино-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил)-1-пиперидинкарбоксилат, под формата на бял твърд продукт (3,40 g, 88 %); RP-BETX R_t 12,535 мин. 98 % чистота (5 % - 85 %

ацетонитрил/0,1 M воден амониев ацетат, буфериран до 4,5, 1 mL/min; λ = 254 nm; Deltapak C18, 300 Å, 5 μm, 150 x 3,9 mm колона);

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,34 (9H, br s), 1,50 (2H, m), 2,02 (1H, m),2,13 (1H, m), 2,97 (2H, m), 3,85 (2H, m), 4,59 (1H, m), 8,21 (1H, s).

B. Трет-бутил 3-(4-амино-3-{4-[(5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-ил)амино]фенил}-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил)-1-пиперидинкарбоксилат

Сместа от трет-бутил 3-(4-амино-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-пипери-динкарбоксилат(0,6g, 0,00135 mol), N-(5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-ил)-N-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]амин (0,59 g, 0,00162 mol), тетракис(трифенилфосфин)паладий (0,078 g, 0,000068 mol) и натриев карбонат (0,36 g, 0,00338 mol) в етилен гликол диметилов етер (50 mL) и вода (10 mL) се нагрява при 80°C, в продължение на 16 часа, в азотна атмосфера. След като се охлади до обикновенна температура, се прибавят още N-(5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-ил)-N-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]амин (0,24 g, 0,00066 mol), тетракис(трифенилфосфин)паладий (0,078 g, 0,000068 mol), и сместа се разбърква при 80°C, в продължение на 5 часа. Сместа се оставя да се охлади до обикновенна температура, и разтворителя се отстранява при понижено налягане. Остатъка се разделя между вода и дихлорметан. Водния слой се екстрахира с дихлорметан (3 x 50 mL). Комбинираните органични екстракти се промиват с вода, с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат, и със солна луга, и се сушат над магнезиев сулфат. Разтворителите се изпаряват при понижено налягане, при което се получава кафеникаво масло, което се

пречиства посредством флаш колонна хроматография със силициев диоксид, използвайки 5 % - 25 % изопропанол/дихлорметан като подвижна фаза, и продукта се разпрашава с N,N-диметилформамид, при което се получава трет-бутил 3-(4-амино-3-{4-[(5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-ил)амино]фенил}-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил)-1-пиперидинкарбоксилат (0,28 g, 0,00051 mol). RP-BETX (Delta Pak C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 95 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, 1 mL/min) R_t 11,9 мин. MS: MH^+ 555.

C. N2-{4-[4-амино-1-(3-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]фенил}–5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин ацетат

Към смес от трет-бутил 3-(4-амино-3-{4-[(5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-ил)амино]фенил}-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил)-перидинкарбоксилат (0,28 g, 0,00051 mol) в ацетон (10 mL) се прибавя 6N воден разтвор на хлороводород (3 mL) при стайна температура. Сместа се разбърква при 45°C в продължение на 1 час. Разтворителя се отстранява, и сместа се алкализира с 5N разтвор на натриев хидроксид. Водния слой се екстрахира с дихлорметан (3 x 80 mL). Разтворителя се отстранява при понижено налягане, и остатъка се пречиства посредством RP-BETX (Hypersilprep HS C18, 8 μm, 250 x 21,1 mm; 5 % - 50 % с 0,1 M амониев ацетат, 21 mL/min), при което се получава N2-{4-[4-амино-1-(3-пиперидил)-1H-пиразоло-[3,4-d]-пиримидин-3-ил]фенил}–5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин ацетат (0,06 g, 0,00012 mol). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,85 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,75 (br, 1H), 3,15 (br, 2H), 2,95 (m, 2H), 2q40 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,05 (br, 3H), 2,00 (br, 1H), 1,90 (s, 3H), 1,80 (br, 1H), 1,60 (br, 1H); (Delta Pak C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 95 %

ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, 1 mL/min) R_t 9,4 мин. MS: MH^+ 403.

Пример 109:

1-[3-(4-амино-3-{4-[(5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-ил)амино]-фенил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидино]-2-(диметиламино)-1-етанон ацетат

Смес от N2-{4-[4-амино-1-(3-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]фенил}-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин ацетат (0,04 g, 0,000078 mol), диметилглицин (0,01 g, 0,000097 mol), 1-(3-диметиламинопропил)-3-етилкарбодиимид хидрохлорид (0,019 g, 0,000097 mol), N,N-диизопропилетиламин (0,033 g, 0,00026 mol) и 1-хидрокси-7-азабензотриазол (0,011 g, 0,000078) в безводен дихлорметан (5 mL) се разбърква в продължение на 18 часа при стайна температура. Разтворителя се отстранява при понижено налягане, и остатъка се разделя между вода и дихлорметан. Водния слой се екстрахира с дихлорметан а комбинираните органични разтворители се промиват със солна луга. Разтворителя се отстранява при понижено налягане, и остатъка се пречиства посредством RP-BETX (Hypersilprep HS C18, 8 μm, 250 x 21,1 mm; 5 % - 100 % след 35 мин. с 0,1 M амониев ацетат, 21 mL/min), при което се получава 1-[3-(4-амино-3-{4-[(5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-ил)амино]-фенил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидино]-2-(диметиламино)-1-етанон ацетат (0,015 g, 0,00003 mol). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,85 (s, 1H), 10,85 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,67 (d, 2H), 7,11 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,81 - 1,91 (br, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,91 (s, 3H); (Delta Pak C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат , над 10 мин., 1 mL/min) R_t 9,7 мин. MS: MH^+ 540.

Пример 110:

1-[3-(4-амино-3-{4-[(5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-ил)амино]-фенил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидино]-2-метил-2-(метиламино)-1-пропанон

A. 3-йодо-1-(3-пиперидил)-1H-пиразоло-[3,4-d]-пиримидин-4-амин дихидрохлорид

Към смес от трет-бутил 3-(4-амино-3-йодо-1H-пиразоло-[3,4-d]-пиримидин-1-ил)-1-пиперидинкарбоксилат(1,2g, 0,0027mol) в ацетон (20 mL) се прибавя 6N воден разтвор на хлороводород (8 mL) при стайна температура. Сместа се разбърква при 45°C в продължение на 1,5 час, и след това при стайна температура. в продължение на 16 часа. Утайката се филтрува, и се промива с ацетон. Твърдия продект се суши, при което се получава 3-йодо-1-(3-пиперидил)-1H-пиразоло-[3,4-d]-пиримидин-4-амин дихидрохлорид (1 g, 0,0024 mol).TLC (метанол/дихлорметан = 5 : 95) R_f 0,14 MS: MH^+ 345.

B. 9H-9-флуоренилметил N-{2-[3-(4-амино-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил)пиперидино]-1,1-диметил-2-оксоетил}-N-метилкарбамат

Смес от 3-йодо-1-(3-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин дихидрохлорид (0,17 g, 0,00042 mol), 2-[[(9H-9-флуоренилметокси)карбонил]-(метил)амино]-2-метилпропа-нова киселина (0,175 g, 0,00052 mol), 1-(3-диметиламино-пропил)-3-етилкарбодиимид хидрохлорид (0,1 g, 0,00052 mol), N,N-диизопропиламин (0,23 g, 0,0018 mol) и 1-хидрокси-7-аза-бензотриазол (0,057 g, 0,00042 mol) в безводен дихлорметан (7 mL) се разбърква в продължение на 18 часа при стайна температура. Към реакцията се прибавят допълнително 2-[[(9H-9-флуоренилметокси)карбонил]-(метил)амино]-2-метилпропа-нова киселина (0,044 g, 0,00013 mol) и 1-(3-диметиламино-

пропил)-3-етилкарбодиимид хидрохлорид (0,025g, 0,00013 mol), и се разбърква в продължение на 16 часа. Разтворителя се отстранява при понижено налягане. Остатъка се разделя между солна луга и етил ацетат. Водния слой се екстрахира с етил ацетат, а комбинираните органични разтворители се отстраняват при понижено налягане, и остатъка се пречиства посредством RP-BETX (Hypersilprep HS C18, 8 μm, 250 x 21,1 mm; 5 % - 100 % след 25 мин. с 0,1 M амониев ацетат, 21 mL/min), при което се получава 9H-9-флуоренилметил N-{2-[3-(4-амино-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил)пиперидино]-1,1-диметил-2-оксоетил}-N-метилкарбамат (0,030 g, 0,00005 mol). RP-BETX (Delta Pak C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, над 10 мин., 1 mL/min) R_t 11,2 мин. MS: MH^+ 666.

C. 9H-9-флуоренилметил N-2-[3-(4-амино-3-{4-[(5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-ил)амино]фенил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидино]-1,1-диметил-2-оксоетил}-N-метилкарбамат

Смес от 9H-9-флуоренилметил N-{2-[3-(4-амино-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил)пиперидино]-1,1-диметил-2-оксоетил}-N-метилкарбамат (0,03 g, 0,000045 mol), N-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]амин (0,02 g, 0,000054 mol), тетракис(трифенилфосфин)паладий (0,03 g, 0,000002 mol) и натриев карбонат (0,0126 g, 0,00011 mol) в етилен гликол диметилов етер (4 mL) и вода (1 mL) се нагрява при 80°C в продължение на 16 часа в азотна атмосфера. Сместа се оставя да се охлади до обикновенна температура, и разтворителя се отстранява при понижено налягане. Остатъка се разделя между вода и етил ацетат. Водния слой се екстрахира с етил ацетат (3 x 30 mL). Комбинираните органични

екстракти се промиват с вода, с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат, и със солна луга, и се сушат над магнезиев сулфат. Разтворителя се изпарява при понижено налягане, при което се получава кафеникав твърд продукт, който се използва в следващата реакция

RP-BETX (Delta Pak C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, над 10 мин., 1 mL/min) R_t 10,4 мин.

TLC (метанол/дихлорметан = 5 : 95) R_f 0,80.

D. 1-[3-(4-амино-3-{4-[(5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-ил)амино]фенил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-пиперидино]-2-метил-2-(метиламино)-1-пропанон

Сурова смес от 9H-9-флуоренилметил N-2-[3-(4-амино-3-{4-[(5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-ил)амино]фенил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидино]-1,1-диметил-2-оксоетил}-N-метилкарбамат (0,037 g, 0,00005 mol) в 25 % разтвор на пиперидин в N,N-диметилформамид (10 mL) се разбърква в продължение на 16 часа при стайна температура в азотна атмосфера. Разтворителя се отстранява при понижено налягане, и остатъка се разделя между етил ацетат и вода. Комбинираните органични слиеве се промиват със солна луга, и се сушат над магнезиев сулфат. Разтворителя се отстранява, и остатъка се пречиства посредством RP-BETX (Hypersilprep HS C18, 8 μm, 250 x 21,1 mm; 5 % - 100 % над 30 мин. с 0,1 M амониев ацетат, 21 mL/min), при което се получава 1-[3-(4-амино-3-{4-[(5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-ил)амино]фенил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-пиперидино]-2-метил-2-(метиламино)-1-пропанон (0,011 g, 0,00002 mol). ^{1}H NMR (Хлороформ-d, 400 MHz): δ 8,35 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,98 – 1,70 (br, 9H), 2,49 (s, 3H),

2,48 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,10 (s, 6H); RP-BETX (Delta Pak C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат , над 10 мин., 1 mL/min) R_t 10,0 мин. MS: MH^+ 554.

Пример 111:

N2-4-[4-амино-1-(3-азетанил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]фенил-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин

А. Трет-бутил 3-(4-амино-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил)-1-азетанкарбоксилат

Смес от 3-йодо-1-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-4-амин (0,73 g, 0,0028 mol, трет-бутил 3-[(метилсулфонил)оксил]-1-азетанкарбоксилат (1,05 g, 0,0042 mol) и цезиев карбонат (1,4 g, 0,0042 mol) в N,N-диметилформамид (25 mL) се разбърква при 70°C в азотна атмосфера, в продължение на 16 часа. Сместа се охлажда до стайна температура. Към сместа се прибавят допълнително трет-бутил 3-[(метилсулфонил)оксил]-1-азетан-карбоксилат (1,35 g, 0,0014 mol) и цезиев карбонат (1,46 g, 0,0014 mol). Сместа се разбърква при 70°C в азотна атмосфера, в продължение на 16 часа. Сместа се разбърква при 60°C в азотна атмосфера, в продължение на 16 часа. Разтворителя се отстранява при понижено налягане. Остатъка се разделя между вода и етил ацетат. Водния слой се екстрахира с дихлорметан (3 x 70 mL). Комбинираните органични екстракти се промиват с вода, и със солна луга, и се сушат над магнезиев сулфат. Разтворителите се отстраняват при понижено налягане. Остатъка се разпрашава с дихлорметан (2 x 3 mL), при което се получава трет-бутил 3-(4-амино-3-йодо-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-азетан-карбоксилат (0,57g, 0,0014mol). RP-BETX (Delta Pak C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 95 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, над 10 мин., 1 mL/min) R_t 9,4 мин. MS: MH^+ 417.

B. Трет-бутил 3-(4-амино-3-{4-[(5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-ил)амино]фенил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-азетанкарбоксилат

Смес от трет-бутил 3-(4-амино-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил)-1-азетанкарбоксилат (0,15 g, 0,00036 mol), N-(5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-ил)-N-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]амин (0,16 g, 0,00045 mol), тетракис(трифенилфосфин)паладий (0,021 g, 0,000018 mol) и натриев карбонат (0,095 g, 0,0009 mol) в етилен гликол диметилов етер (5 mL) и вода (2 mL) се нагрява при 80°C, в продължение на 16 часа, в азотна атмосфера. Реакцията се охлажда до стайна температура. Към сместа се прибавя още тетракис(трифенилфосфин)паладий (0,021 g, 0,000018 mol). Реакцията се разбърква при 80°C, в продължение на 3 часа. Сместа се оставя да се охлади до обикновенна температура, и разтворителя се отстранява при понижено налягане. Остатъка се разделя между вода и дихлорметан. Водния слой се екстрахира с дихлорметан (3 x 50 mL). Комбинираните органични екстракти се промиват с вода, с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат, и със солна луга, и се сушат над магнезиев сулфат. Разтворителите се изпаряват при понижено налягане, при което се получава кафеникав твърд продукт, което се пречиства посредством флаш колонна хроматография със силициев диоксид, използвайки 5 % - 50 % изопропанол/дихлорметан като подвижна фаза, при което се получава трет-бутил 3-(4-амино-3-{4-[(5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-ил)амино]фенил}-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил)-1-азетан-карбоксилат (0,033 g, 0,00006 mol). RP-BETX (Delta Pak C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 95 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, над 10 мин., 1 mL/min) R_t 11,6 мин. MS: MH^+ 517.

C. N2-4-[4-амино-1-(3-азетанил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]фенил-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин

Към смес от трет-бутил 3-(4-амино-3-{4-[(5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-ил)амино]фенил}-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил)-1-азетанкарбоксилат (0,033 g, 0,000063 mol) в ацетон (4 mL) се прибавя 6N воден разтвор на хлороводород (0,3 mL) при стайна температура. Сместа се разбърква при 45°C в продължение на 2 часа, и след това при стайна температура в продължение на 16 часа. Твърдия продукт от реакцията се филтрува, и се промива с ацетон.С цел да се отстранят някои онечиствания, твърдия продукт се разделя между етил ацетат и наситен воден разтвор на натриев бикарбонат. Водния слой се екстрахира с етил ацетат, а органичния слой се промива със солна луга. Разтворителя се отстранява, при което се получава N2-4-[4-амино-1-(3-азетанил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]фенил-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин(0,004g,0,00001mol). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,85 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,90 (br, 1H), 5,20 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,20 (s, 3H); RP-HETX (Delta Pak C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 95 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, над 10 мин., 1 mL/min) R_t 9,1 мин. MS: MH^+ 427.

Пример 112:

N2-{4-[4-амино-1-(1-метил-3-азетанил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]фенил}-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин

A. 1-(3-азетанил)-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин диацетат

Смес от трет-бутил 3-(4-амино-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил)-1-азетанкарбоксилат (0,41 g, 0,00099 mol) в ацетон (5 mL) се прибавя 6N воден разтвор на хлороводород (1 mL) при стайна температура. Сместа се разбърква при 45°C

в продължение на 2 часа. Разтворителя се отстранява при понижено налягане, и остатъка се алкализира с 5N воден разтвор на натриев хизроксид при 0°C. Водния слой се екстрахира с дихлорметан (3 x 50 mL), а органичния слой се промива със солна луга, и се суши с магнезиев сулфат. Разтворителя се отстранява при понижено налягане. Водния слой и остатъка от органичния слой се комбинират. Разтворителя се отстранява, и остатъка се суспендира в N,N-диметилформамид, метанол, и оцетна киселина, и се пречиства посредством RP-BETX (Hypersilprep HS C18, 8 μm, 250 x 21,1 mm; 5 % - 100 % над 30 мин., с 0,1 M амониев ацетат, 21 mL/min), до 1-(3-азетанил)-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин диацетат (0,165 g, 0,0005 mol).

TLC (метанол/дихлорметан = 5 : 95) R_f 0,29.

B. 3-йодо-1-(1-метил-3-азетанил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин

Към смес от 1-(3-азетанил)-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин диацетат (0,165 g, 0,0005 mol). и натриев триацетоксиборохидрид (0,15 g, 0,00073 mol) в дихлорметан (15 mL), се прибавя 37 % воден разтвор на формалдехид (0,016 mL, 0,000572 mol) при стайна температура. Сместа се разбърква при стайна температура в азотна атмосфера в продължение на 16 часа. Прибавят се допълнително формалдехид (37 % във вода, 0,016 mL, 0,000572 mol) и натриев триацетоксиборохидрид (0,15 g, 0,00073 mol), и сместа се разбърква при стайна температура в продължение на 2 дена. Към сместа се прибавя 5N воден разтвор на натриев хидроксид (1 mL). Разтворителя се отстранява при понижено налягане. Остатъка се разделя между вода и етил ацетат. Водния слой се екстрахира с етил ацетат (2 x 150 mL). Комбинираните

органични екстракти се промиват с вода, и със солна луга, и се сушат над магнезиев сулфат. Разтворителите се изпаряват при понижено налягане. Водния слой и остатъка от органичния слой се комбинират. Разтворителя се отстранява, и остатъка се използва в следващия етап без да се пречиства. TLC (метанол/дихлорметан = 10:90) R_f 0,48 MS: MH^+ 331.

C. N2-{4-[4-амино-1-(1-метил-3-азетанил)-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-3-ил]фенил}-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин

Към смес от 3-йодо-1-(1-метил-3-азетанил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин (0,17 g, 0,00052 mol), N-(5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-ил)-N-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]амин (0,23 g, 0,000624 mol), тетракис(трифенилфосфин)паладий (0,030 g, 0,000026 mol) и натриев карбонат (0,14 g, 0,0013 mol) в етилен гликол диметилов етер (20 mL) и вода (15 mL) се нагрява при 80°C, в продължение на 16 часа, в азотна атмосфера. Реакцията се охлажда до стайна температура. Сместа се оставя да се охлади до обикновенна температура, и разтворителя се отстранява при понижено налягане. Остатъка се разделя между вода и дихлорметан. Водния слой се екстрахира с дихлорметан (3 x 50 mL). Комбинираните органични екстракти се промиват с вода, с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат, и със солна луга, и се сушат над магнезиев сулфат. Разтворителите се изпаряват при понижено налягане, при което се получава кафеникав твърд продукт, който се пречиства посредством флаш колонна хроматография със силициев диоксид, използвайки 5 % - 50 % метанол/дихлорметан като подвижна фаза, при което се получава N2-{4-[4-амино-1-(1-метил-3-азетанил)-1H-пиразоло-

[3,4-d]пиримидин-3-ил]фенил}-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин (0,01333 g, 0,0003 mol).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,85 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,70 (d, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,40 (br, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,30 (s, 3H);

RP-BETX (Delta Pak C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 95 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, над 10 мин., 1 mL/min) R_t 9,5 мин. MS: MH^+ 441.

Пример 113:

Цис-2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}анилино)-1,3-бензоксазол-5-карбонитрил

A. 3-амино-40хидроксибензонитрил

Към смес от 4-хидрокси-3-нитробензонитрил (4 g, 0,024 mol) в етанол (180 mL) и вода (90 mL) се прибавя натриев тиосулфат (17 g, 0,096 mol) при стайна температура. Хетерогенната смес се разбърква при 8°C в азотна атмосфера, в продължение на 1 час. Реакционната смес се охлажда до стайна температура, и етанола се отстранява при понижено налягане. Жълтия твърд продукт се филтрува, промива се с вода, и се суши при понижено налягане, при което се получава 3-амино-4-хидроксибензонитрил (1,46 g, 0,011 mol).

RP-BETX (Delta Pak C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 95 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, над 10 мин., 1 mL/min) R_t 4,5 мин. MS: MH^+ 133.

B. 2-(4-броманилино)-1,3-бензоксазол-5-карбонитрил

Към смес от 3-амино-4-хидроксибензонитрил (1,84 g, 0,0137 mol) в ацетонитрил (140 mL) се прибавя 4-бромфенил изотиоцианат (2,93 g, 0,0137 mol) при стайна температура. Сместа се разбърква в продължение на 16 часа при стайна

температура. Към реакционната смес се прибавят купро хлорид (1,36 g, 0,0137 mol) и триетиламин (1,9 mL, 0,0137 mol). Сместа се разбърква в продължение на 16 часа при стайна температура. Разтворителя се отстранява при понижено налягане, и твързия продукт се суспендира в метанол. Сместа се филтрува през набивка от целит, използвайки метанол.Кафеникавия филтрат се оставя при 4°C в продължение на три дена. Утайката се филтрува и се промива с метанол, при което се получава 2-(4-броманилино)-1,3-бензоксазол-5-карбонитрил (2,4 g, 0,0076 mol). RP-BETX (Delta Pak C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 95 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат над 10 мин., 1 mL/min) R_t 11,1 мин. MS: MH^+ 313.

C. 2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилино]-1,3-бензоксазол-5-карбонитрил

Смес от 2-(4-броманилино)-1,3-бензоксазол-5-карбонитрил (1,8 g, 0,0058 mol), диборен пинаколов естер (1,8 g, 0,007 mol), [1,1'-бис(дифенилфосфино)фероцен]-дихлорпалладиев (II) комплекс с дихлорметан (1:1) (0,47 g, 0,00058 mol) и калиев ацетат (1,7 g, 0,00174 mol) в N,N-диметилформамид (50 mL) се нагрява при 80°C в азотна атмосфера, в продължение на 16 часа. Сместа се оставя да се охлади до обикновенна температура, и разтворителя се отстранява при понижено налягане. Остатъка се пречиства посредством флаш колонна хроматография със силициев диоксид, използвайки 0%-40 % етил ацетат/n-хептан като подвижна фаза, при което се получава 2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилино]-1,3-бензоксазол-5-карбонитрил (0,80 g, 0,0022 mol). RP-BETX (Delta Pak C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 95 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат над 20 мин., 1 mL/min) R_t 16,9 мин. MS: MH^+ 362.

D. Цис-2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)-циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}анилино)-1,3-бензоксазол-5-карбонитрил

Смес от 3-йодо-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (0,15 g, 0,00034 mol), 2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилино]-1,3-бензоксазол-5-карбонитрил (0,153 g, 0,000425 mol), тетракис-(трифенилфосфин)паладий (0,028 g, 0,0000238 mol) и натриев карбонат (0,090 g, 0,00085 mol) в етилен гликол диметилов етер (3 mL) и вода (1 mL) се нагрява при 80°C, в продължение на 16 часа. Прибавят се допълнително 2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилино]-1,3-бензоксазол-5-карбонитрил (0,072 g, 0,0002 mol), тетракис(трифенилфосфин)паладий (0,012 g, 0,000010, 0,03 еквив.), и сместа се разбърква при 80°C, в продължение на 16 часа в азотна атмосфера. Сместа се оставя да се охлади до обикновенна температура, и разтворителя се отстранява при понижено налягане. Остатъка се разделя между вода и дихлорметан. Водния слой се екстрахира с етил ацетат (2 x 50 mL). Комбинираните органични екстракти се промиват с вода, с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат, и със солна луга, и се сушат над магнезиев сулфат. Разтворителите се изпаряват при понижено налягане, и остатъка се пречиства посредством флаш колонна хроматография със силициев диоксид, използвайки 2 % разтвор на амониев хидроксид (5 % - 20 % метанол/дихлорметан като подвижна фаза. Разтворителя се отстранява при понижено налягане, и остатъка се пречиства посредством RP-BETX (Hypersilprep HS C18, 8 μm, 250 x 21,1 mm; 5 % - 50 % над 30 мин., с 0,1 M амониев ацетат, 21 mL/min), при което се получава цис-2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)-циклохексил]-1H-

пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}анилино)-1,3-бензоксазол-5-карбонитрил (0,15 g, 0,00027 mol). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,25 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,70 (d, 4H), 4,80 (br, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,20 (br, 8H), 2,10 (br, 3H), 1,75 (br, 2H), 1,60 (br, 4H); RP-BETX (Delta Pak C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 95 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, над 10 мин., 1 mL/min) R_t 9,2 мин. MS: MH^+ 549.

Пример 114:

Цис-N2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-5-(трифлуорметокси)-1,3-бензоксазол-2-амин

A. 2-нитро-4-(трифлуорметокси)фенол

Към смес от 4-(трифлуорметокси)фенол (4 g, 0,225 mol) в етилен гликол диметилов етер (90 mL) се прибавя 0,5M разтвор на нитрониев тетрафлуороборат в сулфолан (46 mL, 0,0229 mol) при -50°C. Сместа се разбърква при -50°C в азотна атмосфера в продължение на 6 часа. Сместа се филтрува през набивка от силика гел, и набивката се промива с 25 % етил ацетат/n-хептан. Разтворителя се отстранява при понижено налягане, и остатъка се разделя между етил ацетат и вода. Водния слой се екстрахира с етил ацетат. Органичния слой се промива с вода, и със солна луга. Разтворителя се отстранява при понижено налягане, и остатъка се пречиства посредством флаш колонна хроматография със силициев диоксид, използвайки 0 % - 50 % разтвор на етилацетат/n-хептан като подвижна фаза, при което се получава 2-нитро-4-(трифлуорметокси)фенол (2,5 g, 0,011 mol).

TLC (етилацетат/n-хептан = 25 : 75) R_f 0,50. MS: MH^+: 222.

B. 2-амино-4-(трифлуорметокси)фенол

Към смес от 2-нитро-4-(трифлуорметокси)фенол (2 g, 0,00089 mol) в етанол (50 mL) и вода (25 mL) се прибавя натриев тиосулфат (6,2 mL, 0,0356 mol) при стайна температура. Хетерогенната смес се разбърква при 80°C в азотна атмосфера, в продължение на 1 час. Реакционната смес се охлажда до стайна температура, и етанола се отстранява при понижено налягане. Водния слой се екстрахира с етил ацетат (3 x 70 mL), а органичния слой се промива със солна луга, и се суши с натриев сулфат. Разтворителя се отстранява при понижено налягане, при което се получава жълт твърд продукт от 2-амино-4-(трифлуорметокси)фенол (0,9 g, 0,005 mol). TLC (метанол/дихлорметан = 5 : 95) R_f 0,29. MS: MH^+: 194.

C. N2-(4-бромфенил)-5-(трифлуорметокси)-1,3-бензоксазол-2-амин

Към смес от 2-амино-4-(трифлуорметокси)фенол (0,9 g, 0,0047 mol) в тетрахидрофуран (60 mL) се прибавя 4-бромфенил изотиоцианат (1 g, 0,0047 mol) при стайна температура. Сместа се разбърква в продължение на 16 часа при стайна температура. Към реакционната смес се прибавят меден сулфат (7,1 g, 0,0443 mol, 9,43 еквив.), триетиламин (0,67 mL, 0,0047 mol, 1 еквив.), и силика гел (8,5 g). Сместа се разбърква в продължение на 4 часа при стайна температура. Разтворителя се отстранява при понижено налягане. Сместа се филтрува през набивка от силика гел, използвайки 25 % етил ацетат/n-хептан като подвижна фаза, при което се получава оранжево оцветен твърд продукт. Твърдия продукт се пречиства посредством флаш колонна хроматография със силициев диоксид, използвайки 0 % - 25 % етил ацетат/n-хептан като подвижна фаза. Разтворителя се отстранява при понижено

налягане, и остатъка се разпрашава с n-хептан при което се получава N2-(4-бромфенил)-5-(трифлуорметокси)-1,3-бензоксазол-2-амин (0,9 g, 0,0024 mol).
RP-BETX (Delta Pak C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 95 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат над 10 мин., 1 mL/min) R_t 12,2 мин. MS: MH^+ 373.

D. N2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-5-(трифлуорметокси)-1,3-бензоксазол-2-амин

Смес от N2-(4-бромфенил)- 5-(трифлуорметокси)-1,3-бензоксазол-2-амин (0,9 g, 0,0024 mol), диборен пинаколов естер (0,73 g, 0,0029 mol), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпаладиев (II) комплекс с дихлорметан (1:1) (0,2 g, 0,00024 mol) и калиев ацетат (0,71 g, 0,0072 mol) в N,N-диметилформамид (25 mL) се нагрява при 80°C в азотна атмосфера, в продължение на 16 часа. Сместа се оставя да се охлади до обикновенна температура, и разтворителя се отстранява при понижено налягане. Остатъка се филтрува през набивка от силициев диоксид 25 % етил ацетат/n-хептан като подвижна фаза. Разтворителя се отстранява, и остатъка се разпрашава с n-хептан, у при което се получава N2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-5-(трифлуорметокси)-1,3-бензоксазол-2-амин (0,68 g, 0,0016 mol). RP-BETX (Delta Pak C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 95 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат над 20 мин., 1 mL/min) R_t 18,8 мин. MS: MH^+ 421.

E. Цис-N2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)-циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-5-(трифлуорметокси)-1,3-бензоксазол-2-амин

Смес от 3-йодо-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (0,06 g, 0,00014 mol), N2-

[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-5-(трифлуорметокси)-1,3-бензоксазол-2-амин (0,071 g, 0,00017mol), тетракис(трифенилфосфин)паладий (0,011 g, 0,00001 mol) и натриев карбонат (0,037 g, 0,00035 mol) в етилен гликол диметилов етер (3 mL) и вода (1 mL) се нагрява при 80°C, в продължение на 16 часа. Прибавят се допълнително N2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-5-(трифлуорметокси)-1,3-бензоксазол-2-амин (0,030 g, 0,00007 mol) и тетракис(трифенилфосфин)паладий (0,005 g, 0,000005 mol), и сместа се разбърква при 80°C, в продължение на 5 часа в азотна атмосфера. Сместа се оставя да се охлади до обикновенна температура, и разтворителя се отстранява при понижено налягане. Остатъка се разделя между вода и етил ацетат. Водния слой се екстрахира с етил ацетат (2 x 50 mL). Комбинираните органични екстракти се промиват с вода, с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат, и със солна луга, и се сушат над магнезиев сулфат. Разтворителите се изпаряват при понижено налягане, и остатъка се пречиства посредством флаш колонна хроматография със силициев диоксид, използвайки 2 % разтвор на амониев хидроксид/5 % - 25 % метанол/дихлорметан като подвижна фаза. Разтворителя се отстранява при понижено налягане, при което се получава Цис-N2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)-циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-5-(трифлуорметокси)-1,3-бензоксазол-2-амин (0,065 g, 0,00011 mol). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,25 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,80 (br, 1H), 2,60 (br, 9H), 2,49 (s, 3H), 2,20 (br, 3H), 2,10 (br, 1H), 1,75 (br, 2H), 1,60 (br, 2H); RP-BETX (Delta Pak C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 95 %

ацетонитрил – 0,1 М амониев ацетат,над 10 мин., 1 mL/min) R_t 10,7 мин. MS: MH^+ 608.

Пример 115:

Цис-N2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-5-етил-1,3-бензоксазол-2-амин

A. 4-етил-2-нитрофенол

Към смес от 4-етилфенол (4 g, 0,0328 mol) в етилен гликол диметилов етер (100 mL) се прибавя 0,5М разтвор на нитрониев тетрафлуороборат в сулфолан (67 mL, 0,0335 mol) при -50°C. Сместа се разбърква при -50°C в азотна атмосфера в продължение на 6 часа. Сместа се филтрува през набивка от силика гел, и набивката се промива с 25 % етил ацетат/n-хептан. Разтворителя се отстранява при понижено налягане, и остатъка се разделя между етил ацетат и вода. Водния слой се екстрахира с етил ацетат. Органичния слой се промива с вода, и със солна луга. Разтворителя се отстранява при понижено налягане, при което се получават 10 g суров 4-етил-20нитрофенол. Суровия продукт се използва в следващия етап без да се пречиства повече. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,68 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 2,60 (q, 2H), 1,20 (t, 3H); RP-BETX (Delta Pak C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 95 % ацетонитрил – 0,1 М амониев ацетат,над 10 мин., 1 mL/min) R_t 10,2 мин.

B. 2-амино-4-етилфенол

Към смес от 4-етил-2-нитрофенол (5,5 g, 0,032 mol) в етанол (180 mL) и вода (90 mL) се прибавя натриев тиосулфат (23 g, 0,131 mol) при стайна температура. Хетерогенната смес се разбърква при 80°C в азотна атмосфера, в продължение на 16 часа. Реакционната смес се охлажда до стайна температура,

и етанола се отстранява при понижено налягане. Водния слой се екстрахира с етил ацетат (3 x 100 mL), а органичния слой се промива със солна луга, и се суши с натриев сулфат. Разтворителя се отстранява при понижено налягане,а остатъка се пречиства посредством флаш колонна хроматография със силициев диоксид, използвайки 0 % - 25 % метанол/дихлорметан като подвижна фаза (x 2). Разтворителя се отстранява при понижено налягане, при което се получава 2-амино-4-етилфенол (0,89 g, 0,006 mol). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,61 (br, 2H), 6,47 (d, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,18 (d, 1H), 2,17 (q, 2H), 1,08 (t, 3H); MS: MH^+: 137.

C. N2-(4-бромфенил)-5-етил-1,3-бензоксазол-2-амин

Към смес от 2-амино-4-етилфенол (0,89 g, 0,0065 mol) в тетрахидрофуран (80 mL) се прибавя 4-бромфенил изотиоцианат (1,4 g, 0,0065 mol) при стайна температура. Сместа се разбърква в продължение на 2 часа при стайна температура. Към реакционната смес се прибавят меден сулфат (6,2 g, 0,039 mol), триетиламин (0,9 mL, 0,0065 mol), и силика гел (11,7 g). Сместа се разбърква в продължение на 4 часа при стайна температура. Разтворителя се отстранява при понижено налягане. Сместа се филтрува през набивка от силика гел, използвайки 25 % етил ацетат/n-хептан като подвижна фаза, при което се получава кафяво оцветен твърд продукт. Твърдия продукт се пречиства посредством флаш колонна хроматография със силициев диоксид, използвайки 0 % - 25 % етил ацетат/n-хептан като подвижна фаза. Разтворителя се отстранява при понижено налягане, и остатъка се разпрашава с n-хептан при което се получава N2-(4-бромфенил)-5-етил-1,3-бензооксазол-2-амин (0,96 g, 0,003 mol).

RP-BETX (Delta Pak C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 95 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат над 10 мин., 1 mL/min) R_t 12,1 мин. MS: MH^+ 318.

D. N2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-5-етил-1,3-бензоксазол-2-амин

Смес от N2-(4-бромфенил)-5-етил-1,3-бензоксазол-2-амин (0,86 g, 0,0027 mol), диборен пинаколов естер (0,84 g, 0,0033 mol), [1,1'-бис(дифенилфосфино)фероцен]дихлор-паладиев (II) комплекс с дихлорметан (1:1) (0,22 g, 0,00027 mol) и калиев ацетат (0,8 g, 0,0081 mol) в N,N-диметилформамид (30 mL) се нагрява при 80°C в азотна атмосфера, в продължение на 16 часа. Сместа се оставя да се охлади до обикновенна температура, и разтворителя се отстранява при понижено налягане. Остатъка се разделя между етил ацетат и вода. Водния слой се екстрахира с етил ацетат (3 x 50 mL), а органичния слой се промива със солна луга Разтворителя се отстранява, и суровия продукт се пречиства посредством флаш колонна хроматография със силициев диоксид, използвайки 0 % - 25 % етил ацетат/n-хептан като подвижна фаза, при което се получава N2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-5-етил-1,3-бензоксазол-2-амин (0,82 g, 0,002 mol). TLC (етил ацетат/n-хептан = 25 : 75) R_f 0,30. MS: MH^+ 365.

E. Цис-N2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)-цикло-хексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-5-етил-1,3-бензоксазол-2-амин

Смес от 3-йодо-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (0,06 g, 0,00014 mol), N2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-5-етил-1,3-бензоксазол-2-амин (0,062 g, 0,00017mol), тетракис(три-фенилфосфин)паладий (0,011 g, 0,00001 mol) и натриев

карбонат (0,037 g, 0,00035 mol) в етилен гликол диметилов етер (3 mL) и вода (1 mL) се нагрява при 80°C, в продължение на 16 часа. Сместа се оставя да се охлади до обикновенна температура, и разтворителя се отстранява при понижено налягане. Остатъка се разделя между вода и вода и етил ацетат. Водния слой се екстрахира с етил ацетат (2 x 25 mL). Комбинираните органични екстракти се промиват с вода, с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат, и със солна луга, и се сушат над магнезиев сулфат. Разтворителите се изпаряват при понижено налягане, и остатъка се пречиства посредством флаш колонна хроматография със силициев диоксид, използвайки 2 % воден разтвор на амониев хидроксид/5%-25% метанол/дихлорметан като подвижна фаза. Разтворителя се отстранява при понижено налягане, при което се получава Цис-N2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)-циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-5-етил-1,3-бензоксазол-2-амин (0,065 g, 0,00012 mol). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,25 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,37 (d, 2H), 7,84 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 5,22 (br, 1H), 3,13 (q, 2H), 2,52 (br, 7H), 2,69 (br, 7H), 2,49 (br, 2H), 2,11 (br, 2H), 2,01 (br, 2H), 1,63 (t, 3H); RP-BETX (Delta Pak C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 95 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, над 10 мин., 1 mL/min) R_t 10,3 мин. MS: MH^+ 552.

Пример 116:

Цис-N2-(4-{4-амино-1-[4-диметиламино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин; и

Пример 117:

Цис-N2-(4-{4-амино-1-[4-диметиламино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин

А.1-[4-диметиламино)циклохексил]-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

Натриев триацетоксиборохидрид (1,40 g, 6,61 mmol) се прибавя към разтвор на 4-(4-амино-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил]-1-циклохексанон монохидрохлорид (2,00 g, 5,08 mmol), разтвор на диметиламин (2M в тетрахидрофуран, (7,62 mL, 15,24 mmol) и оцетна киселина (0,87 mL, 15,24 mmol) се разбъркват в 1,2-дихлоретан (200 mL) при стайна температура. Реакционната смес се разбърква в продължение на 24 часа, и се прибавя допълнително натриев триацетоксиборохидрид (40 g). След още 24 часа се прибавят наситен воден разтвор на $NaHCO_3$ и CH_2Cl_2 (200 mL), и органичния слой се отделя, суши се над безводен Na_2SO_4, и се концентрира във вакуум. Продукта се пречиства посредством колонна хроматография, използвайки 1:5:94 воден амониев хидроксид:MeOH: CH_2Cl_2 до 1: 20: 79 94 воден амониев хидроксид:MeOH: CH_2Cl_2 градиент като елуент, при което се получава смес от цис- и транс-1-[4-диметиламино)циклохексил]-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин под формата на бял кристален твърд продукт (0,87 g, 44 %); RP-BETX R_t 5,458 мин., 33 % чистота, транс-изомер; R_t 5,621 мин., 67 % чистота, цис-изомер (5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M воден амониев ацетат, буфериран до pH 4,5, над 20 мин; 1 mL/min; λ = 254 nm; Deltapak C18, 300 Å, 5 μm, 150 x 3,9 mm колона); m/z 387 (MH^+) се наблюдава и за цис-, и за транс-изомера.

B. Цис- и Транс-N2-(4-{4-амино-1-[4-(диметиламино)-циклохексил]-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин

Смес от цис- и транс-1-[4-(диметиламино)циклохексил]-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (0,50 g, 1,29 mmol), N2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин (0,565 g, 1,55 mmol), натриев карбонат (0,34 g, 3,24 mmol) и тетракис(трифенилфосфин)-паладий (0) (0,075 g, 0,06 mmol), в етилен гликол диметилов етер (150 mL) и вода (25 mL) се нагрява при 80°C в продължение на 16 часа. Прибавят се допълнително Pd катализатор (0,075 g) и N2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-фенил]-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин (0,40 g), и реакцията продължава при 80°C в продължение на още 16 часа. Прибавят се допълнително количества Pd катализатор (0,020 g) и N2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин (0,12 g), и реакцията продължава при 80°C в продължение на още 16 часа. Сместа се оставя да се охлади до обикновенна температура, и разтворителя се отстранява при понижено налягане. Остатъка се концентрира във вакуум, и остатъка се разтваря в дихлорметан (200 mL), и се промива с вода (50 mL). Органичния слой се суши над безводен натриев сулфат, и се концентрира при понижено налягане. Остатъка се пречиства посредством колонна хроматография със силика гел, използвайки 1 % воден амониев хидроксид и 10 % метанол в CH_2Cl_2 като елуент, при което се получава цис-N2-(4-{4-амино-1-[4-(диметиламино)-циклохексил]-1H-пиразоло-[3,4-d]-пиримидин-3-ил}фенил)-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин (0,08 g), смесена фракция (0,24 g), и транс-N2-(4-{4-амино-1-[4-(диметиламино)-цикло-

хексил]-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин (0,30 g); RP-BETX R_t 11,326 мин., 100 % чистота, (5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M воден амониев ацетат, буфериран до pH 4,5, над 20 мин; 1 mL/min; λ = 254 nm; Deltapak C18, 300 Å, 5 μm, 150 x 3,9 mm колона); m/z 497 (MH^+); ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,49 (2H, m), 2,01 (6H, m), 2,33 (7H, m), 2,35 (3H, s), 2,40 (3H, s), 4,67 (1H, m), 6,80 (1H, s), 7,11 (1H, s), 7,65 (2H, d, J 8,5 Hz), 7,92 (2H, d, J 8,5 Hz), 8,23 (1H, s) и 10,85 (1H, s).

Цис-фракцията изисква следващо пречистване посредством RP-BETX, и се получава цис-N2-(4-{4-амино-1-[4-(диметиламино)-циклохексил]-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин (0,050 g), RP-BETX R_t 11,337 мин., 100 % чистота, (5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M воден амониев ацетат, буфериран до pH 4,5, над 20 мин; 1 mL/min; λ = 254 nm; Deltapak C18, 300 Å, 5 μm, 150 x 3,9 mm колона); m/z 497 (MH^+); ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,61 (4H, m), 2,08 (2H, m), 2,27 (9H, m), 2,34 (3H, s), 2,40 (3H, s), 4,81 (1H, m), 6,80 (1H, s), 7,11 (1H, s), 7,65 (2H, d, J 8,5 Hz), 7,92 (2H, d, J 8,5 Hz), 8,23 (1H, s) и 10,85 (1H, s).

Примери 614 – 620

Следващото е обща синтеза за аналози на цис-N2-4-[4амино-1-(4-аминоциклохексил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]фенил-1,3-бензоксазол-2-амин. Примери 118 – 124 се получават, използвайки този метод.

A. N2-(4-бромфенил)-5-хлоро-1,3-бензоксазол-2-амин

4-бромфенил изотиоцианат (3,639 g, 17,00 mmol) се прибавя към разтвор на 2-амино-4-хлорфенол (2,441 g, 17,00 mmol) в ацетонитрил (20 mL), и реакцията се разбърква при стайна температура в продължение на 2 часа. Получения кафяв

разтвор след това се прибавя на капки, през капеща фуния, към суспензия от калиев пероксид (6,04 g, 85,0 mmol) в ацетонитрил (20 mL), предварително охладен до 0°C, в ледена вана. Над 20 минути началната екзотерма спада, и реакцията се оставя да се загрее до стайна температура в продължение на 40 минути. Прибавя се вода (120 mL) на капки, и получения мръсно-бял твърд продукт се събира чрез филтруване, промива се с още вода (60 mL), и се суши в продължение на една нощ в лиофилизатор, при което се получава N2-(4-бромфенил)-5-хлоро-1,3-бензоксазол-2-амин, под формата на мръсно-бял твърд продукт (4,06 g, 74 %); RP-BETX R_t 17,229 мин., 99 % чистота, (5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M воден амониев ацетат, буфериран до pH 4,5, над 20 мин; 1 mL/min; λ = 254 nm; Deltapak C18, 300 Å, 5 μm, 150 x 3,9 mm колона); m/z 321 $(M-H)^-$; ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,17 (2H, dd, J 8,5 и 1,9 Hz), 7,53 (4H, m), 7,71 (2H, d, J 8,8 Hz), и 10,95 (1H, s).

B. N2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-5-хлоро-1,3-бензоксазол-2-амин

Смес, съдържаща N2-(4-бромфенил)-5-хлоро-1,3-бензоксазол-2-амин (4,00 g, 12,36 mmol), бис(пинаколато) диборон (3,77 g, 14,83 mol), калиев ацетат (3,64 g, 37,09 mol) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)фероцен]-дихлорпаладиев(II) комплекс с дихлорметан (1:1) (0,61 g, 0,74 mol) в диметилформамид (0,61 g), се нагрява при 80°C в азотна атмосфера, в продължение на 16 часа. След това се прибавя допълнително Pd катализатор (3,0 g), и реакцията продължава в продължение на още 16 часа. Към реакционната смес се прибавя силика гел (20 mL), и разтворителя се отстранява при понижено налягане. След това получения твърд продукт се пречиства посредством набивка от силициев диоксид, използвайки градиент 10 % до

20 % етил ацетат в хептан като елуент. Получения твърд продукт се разпрашава в хептан, при което се получава N2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-5-хлоро-1,3-бензоксазол-2-амин (2,40 g, 52 %), под формата на кремоподобен твърд продукт. RP-BETX R_t 18,164 мин. 99 % чистота (5 % - 85 % ацетонитрил/0,1 M воден амониев ацетат, буфериран до 4,5, над 20 мин., 1 mL/min; λ = 254 nm; Deltapak C18, 300 Å, 5 μm, 150 x 3,9 mm колона); ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,29 (12H, s),7,53 (4H, m), 7,17 (2H, d, J 8,8 и 2,1 Hz), 7,56 (2H, m), 7,68 (2H, m), 7,75 (2H, m), и 10,96 (1H, s).

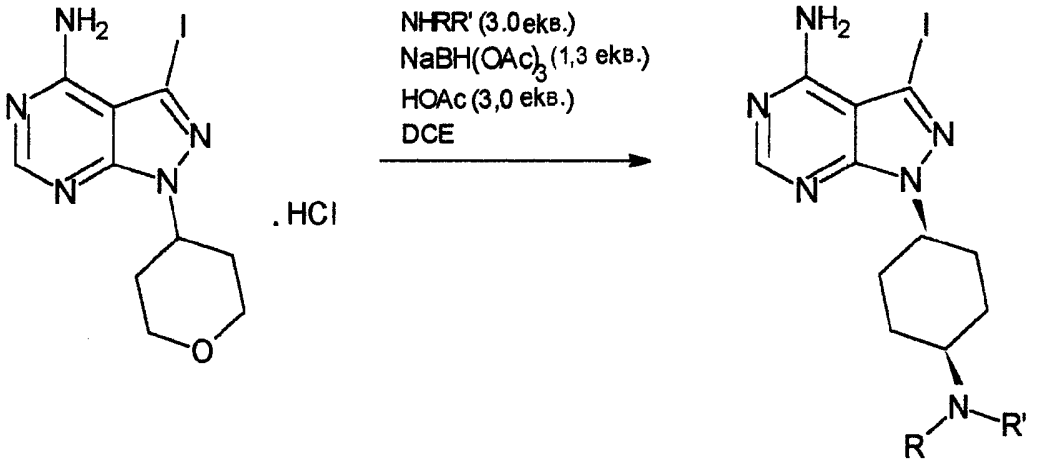
C. N2-(4-бромфенил)-5-метил-1,3-бензоксазол-2-амин

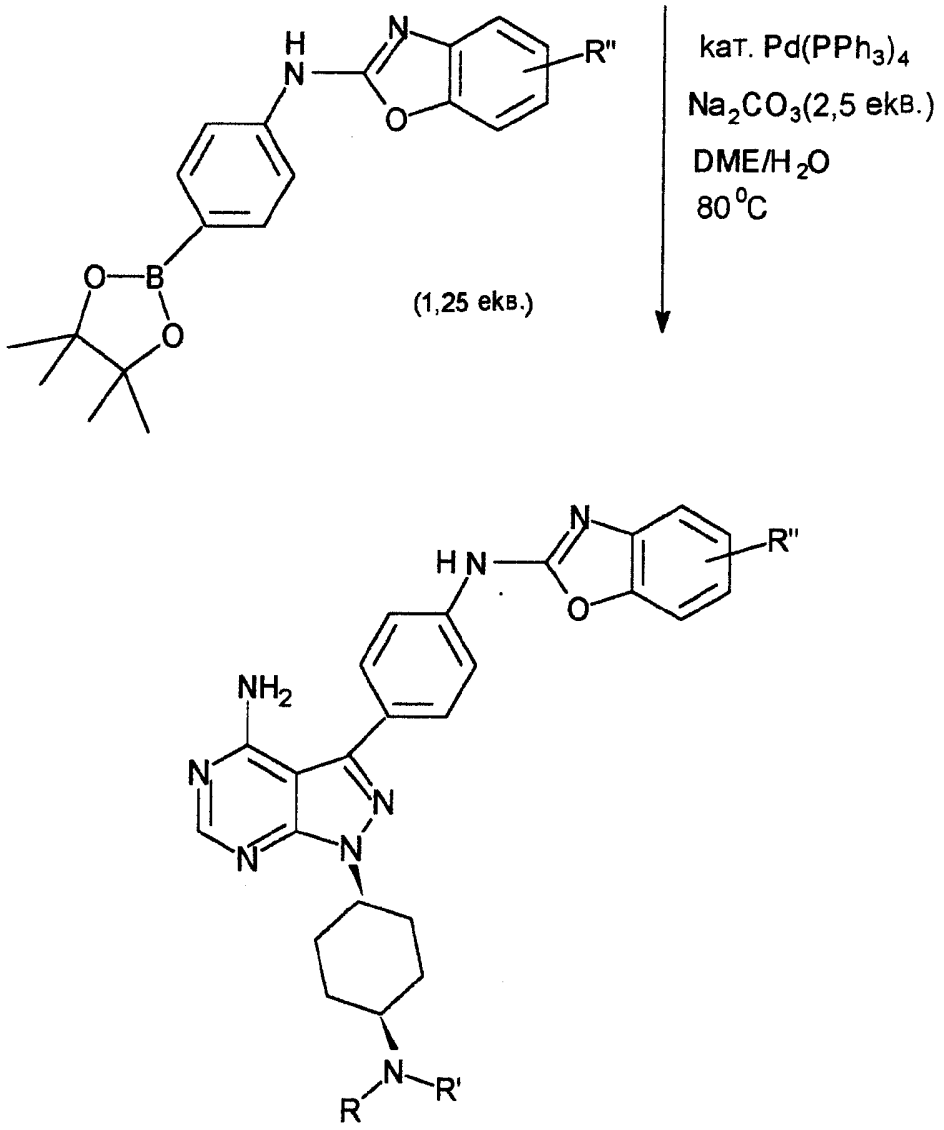
2-амино-4-метилфенол (1,15 g, 9,34 mmol) се прибавя към разтвор на 4-бромфенил изотиоцианат (2,00 g, 9,34 mmol) в тетрахидрофуран (35 mL), и реакцията се разбърква при стайна температура в продължение на 16 часа. Прибавят се меден (II) сулфат (14,06 g, 88,10 mmol), силика гел (14,06 g) и триетиламин (1,3 mL, 9,34 mmol), и сместа се разбърква при стайна температура в продължение на 24 часа. Реакцията се концентрира при понижено налягане, и след това се прибавя към набивка от силициев диоксид, и се пречиства, използвайки 1:5 етил ацетат:хептан (2 L), и след това диетилов етер като елуент, при което се получава N2-(4-бромфенил)-5-метил-1,3-бензоксазол-2-амин под формата на светло кафяв твърд продукт. (2,30 g, 81 % mmol); RP-BETX R_t 16,437 мин. 94 % чистота (5 % - 85 % ацетонитрил/0,1 M воден амониев ацетат, буфериран до 4,5, над 20 мин., 1 mL/min; λ = 254 nm; Deltapak C18, 300 Å, 5 μm, 150 x 3,9 mm колона); ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 2,37 (3H, s),6,94 (1H, d, J 8,1 Hz), 7,27 (1H, s), 7,36 (2H, d, J 8,1 Hz), 7,54 (2H, d, J 8,4 Hz), (4H, m), 7,72 (2H, d, J 8,4 и 10,72 (1H, s).

D. N2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-5-метил-1,3-бензоксазол-2-амин

N2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-фенил]-5-метил-1,3-бензоксазол-2-амин се получава от N2-(4-бромфенил)-5-метил-1,3-бензоксазол-2-амин (1,5 g, 4,95 mmol), като се използва митода, описан за получаването на N2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-5-хлоро-1,3-бензоксазол-2-амин. Продукта се образува под формата на бял парцалест твърд продукт (0,79 g, 46 %); RP-BETX R_t 17,382 мин. 98 % чистота (5 % - 85 % ацетонитрил/0,1 M воден амониев ацетат, буфериран до 4,5, над 20 мин., 1 mL/min; λ = 254 nm; Deltapak C18, 300 Å, 5 μm, 150 x 3,9 mm колона); ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): 1,29 (12H, s), 2,38 (3H, s), 6,94 (1H, d, J 8,1 Hz), 7,30 (1H, s), 7,36 (2H, d, J 8,1 Hz), 7,67 (2H, d, J 8,5 Hz), (4H, m), 7,75 (2H, d, J 8,5 и 10,74 (1H, s).

E. Общ метод за синтезиране на циклохексил амин аналози на Цис-1-(4-аминоциклохексил)-3-йодо-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-4-амин



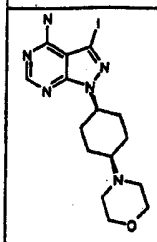
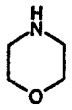
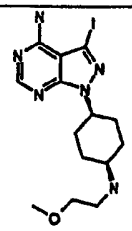
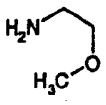
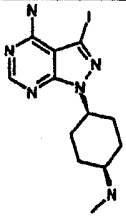


4-(4-амино-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-цикло-хексанон монохидрохлорид (5,-08 – 7,62 mmol люспи) се суспендира в дихлоретан (200 - 300 mL) в азотна атмосфера. Прибавят се подходящия амин (3,0 еквивалента), ледена оцетна киселина (3,0 еквививалента), и натриев триацетокси-борохидрид (1,3 еквививалента), и реакцията се разбърква при обикновенна температура, в продължение на 1 – 2 дена. При реакции, които не са протекли до край, се прибавя допълнител-но натриев триацетоксиборохидрид (1,3 еквививалента), и реакцията продължава още 1 – 2 дена. Реакциите се погасяват

с дихлорметан (200 - 300 mL). Органичната фаза се отделя, суши се над безводен Na_2SO4, и се концентрира във вакуум, при което се получава смес от цис- и транс-продукти, под формата на бял твърд продукт. Суровия продект се пречиства посредством флаш колонна хроматография, използвайки градиент от 2 % метанол и 0,2 % амониев хидроксид в дихлорметан, до 5 % метанол и 0,5 % амониев хидроксид в дихлорметан, като елуент. Фракциите, съдържащи чистите цис-продукти се комбинират, концентрират се при понижено налягане, и се сушат в лиофилизатор, при което се получават циклохексил аминови аналози на цис-1-(4-аминоциклохексил)-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин, под формата на бели твърди продукти.

(виж таблица 1 за аналитични подробности и изолирани добиви)

таблица 1

Структура	Изх. амин	Изходен циклохексанон scale (mmol)	*m/z* (MH^+)	HPLC RT (мин.)	Чистота	% изолиран добив от цис-зомер
		5.08	429.0	5.63	95%	8
		7.62	417.0	5.96	100%	59
		7.62	373.0	5.32	100%	2

Условия на RP-BETX анализа: 5 % - 85 % ацетонитрил/0,1 M воден амониев ацетат, буфериран до 4,5, над 20 мин., 1 mL/min; λ = 254 nm; Deltapak C18, 300 Å, 5 μm, 150 x 3,9 mm колона;

F. Общо синтезиране на аналози на цис-N2-4 [4-амино-1-(4-аминоциклохексил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]фенил-1,3-бензоксазол-2-амин

Циклохексил аминовите аналози на цис-1-(4-аминоциклохексил)-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (0,10-0,52 mmol scale) се разтварят в етилен гликол диметилов етер (5-10 mL) и вода (2,5-5 mL). Прибавят се подходящия заместен, или незаместен N-(1,3-бензоксазол-2-ил)-N-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]амин (1,25 еквивалента), тетракис(трифенил-фосфин)паладий (0) (10,05 еквивалента) и натриев карбонат (2 еквивалента), и реакцията се нагрява при 80°C в продължение на 20 часа. При реакции, които не са протекли до край, се прибавя допълнително боронат (1,25 еквивалента) и паладиев катализатор (0,05 еквивалента). Освен това, към реакциите се прибавя DME/H_2O 2:1 (5 mL), появява се утайка, и реакцията се подлага на нагряване при 80°C в продължение на още 22 – 40 часа. Към реакцията се прибавя силика гел (5 - 8 mL), и сместа се концентрира при понижено налягане. След пречистване посредством флаш колонна хроматография със силика гел, използвайки градиент от 2 % до 50 % метанол, съдържащ 0,5M амониев хидроксид в дихлорметан, се получава цис-N2-4 [4-амино-1-(4-аминоциклохексил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]фенил-1,3-бензоксазол-2-амин. За продукти с незадоволителна чистота, пробите след това се пречистват посредством RP-BETX (Waters PrepLC 4000, скорост на протичане: 10 mL/min; λ = 254 nm, градиент: 15 % до

35 % ацетонитрил/0,1 М воден амониев ацетат градиент, над 20 минути, след това 35 % до 95 % ацетонитрил/0,1 М воден амониев ацетат градиент, след 150 минути; Deltapak C18, 300 Å, 15 μm, 40 x 100 mm колона). Фракциите, съдържащи описаните продукти се комбинират и се концентрират във вакуум, след това се сушат в лиофилизатор, при което се получават продуктите, под формата на бели, или червеникаво-кафяви твърди продукти. (виж таблица 2 за аналитични подробности и изолирани добиви).

Пример 125:

Цис-N2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-4-(2-нитрофенил)-1,3-тиазол-2-амин.

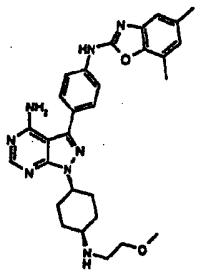
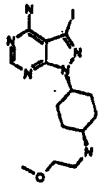
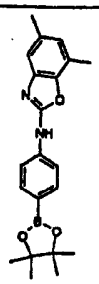
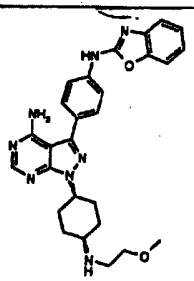
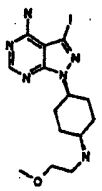
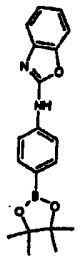
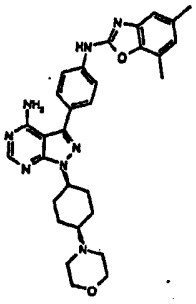
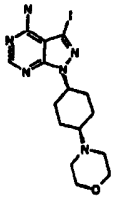
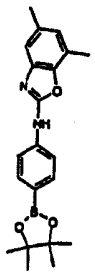
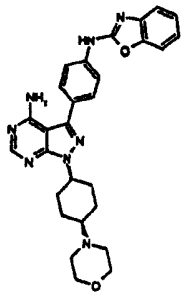
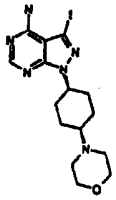
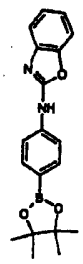
Използва се методиката, описана за получаването на цис-N2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]фенил)-4-етил-1,3-тиазол-2-амин, но 2-бромо-2'нитроацетофенон (0,126 g, 0,516 mmol) се използва като алкилиращо средство. След пречистване на продукта посредством препаративна BETX (25 до 100 % ацетонитрил – 0,1 M воден амониев ацетат, над 20 мин; при 21 mL/min, използвайки 8 μ Hypersil HS C18, 250 x 21 mm колона, R_t 7,0 –8,0 мин.), се получава цис-N2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-4-(2-нитрофенил)-1,3-тиазол-2-амин, под формата на жълта пяна (0,088 g, 0,144 mmol); RP-BETX (25 до 100 % ацетонитрил – 0,1 M воден амониев ацетат, над 10 мин; при 1 mL/min, използвайки 5 μ Hypersil HS C18, 250 x 4,6 mm колона) R_t 7,72 мин.; MS $(MH)^+$ 611.

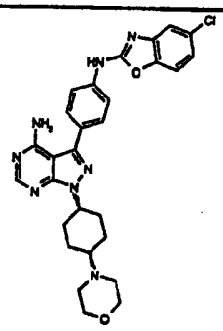
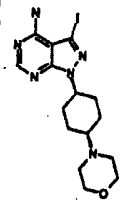
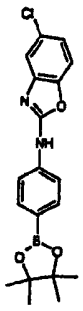
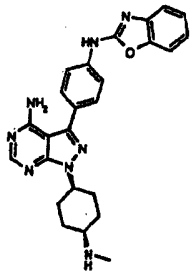
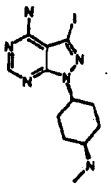
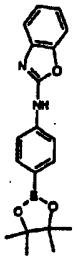
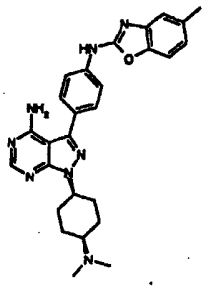
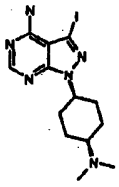
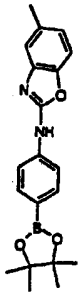
Пример 126:

Цис-N2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-5,7-диметил-1,3-бензотиазол-2-амин

Пиридинов трибромид (0,894 g, 2,80 mmol) и 3,5-диметилциклохексанон (1,80 mL, 1,27 mmol) се суспендират в дихлорметан (5 mL). Реакционната смес се разбърква при обикновена температура в продължение на 24 часа, след това се разрежда с дихлорметан (60 mL). Органичния слой се екстрахира промиват с последователно с (10 mL) вода, и с натриев бикарбонат (10 mL), суши се (магнезиев сулфат), филтрува се и

Таблица 2

пример	Структура	Изходен циклохексил амин		изходен боронат	m/z (MH+)	HPLC RT (мин.)	Чистота	% добив
		структура	scale (mmol)					
118			0.24		527.3	11.66	100%	32
119			0.25		499.3	9.72	100%	79
120			0.33		539.3	11.50	100%	28
121			0.12		511.3	9.77	100%	60

122			0.10		545.2	11.36	97%	27
123			0.13		455.2	9.48	100%	61
124			0.52					

Условия на RP-BETX анализа: 5 % - 85 % ацетонитрил/0,1 M воден амониев ацетат, буфериран до 4,5, над 20 мин., 1 mL/min; λ = 254 nm; Deltapak C18, 300 Å, 5 μm, 150 x 3,9 mm колона;

Пример 125:

Цис-N2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-4-(2-нитрофенил)-1,3-тиазол-2-амин.

Използва се методиката, описана за получаването на цис-N2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]фенил)-4-етил-1,3-тиазол-2-амин, но 2-бромо-2'нитроацетофенон (0,126 g, 0,516 mmol) се използва като алкилиращо средство. След пречистване на продукта посредством препаративна BETX (25 до 100 % ацетонитрил – 0,1 M воден амониев ацетат, над 20 мин; при 21 mL/min, използвайки 8 μ Hypersil HS C18, 250 x 21 mm колона, R_t 7,0 –8,0 мин.), се получава цис-N2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-4-(2-нитрофенил)-1,3-тиазол-2-амин, под формата на жълта пяна (0,088 g, 0,144 mmol); RP-BETX (25 до 100 % ацетонитрил – 0,1 M воден амониев ацетат, над 10 мин; при 1 mL/min, използвайки 5 μ Hypersil HS C18, 250 x 4,6 mm колона) R_t 7,72 мин.; MS $(MH)^+$ 611.

Пример 126:

Цис-N2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-5,7-диметил-1,3-бензотиазол-2-амин

Пиридинов трибромид (0,894 g, 2,80 mmol) и 3,5-диметилциклохексанон (1,80 mL, 1,27 mmol) се суспендират в дихлорметан (5 mL). Реакционната смес се разбърква при обикновена температура в продължение на 24 часа, след това се разрежда с дихлорметан (60 mL). Органичния слой се екстрахира промиват с последователно с (10 mL) вода, и с натриев бикарбонат (10 mL), суши се (магнезиев сулфат), филтрува се и

се концентрира. След пречистване на продукта посредством флаш колонна хроматография (7,5 % етил ацетат/хептан) се получава 2,6-дибромо-1-циклохексанон като смес от диастереомери (0,243 g, 0,855 mmol): TLC R_f (20 % етил ацетат/хептан): 0,35.

Алкилирането на 2,6-дибромо-1-циклохексанон като смес от диастереомери (0,243 g, 0,855 mmol) се провежда, като се използва алкилиращата методика, описана за получаването на цис-N2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-4-етил-1,3-тиазол-2-амин, с тази разлика, че алкилирането се провежда при 75°C, при което се получава N-(4-бромфенил)-N-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-ил)амин (0,251 g, 0,754 mmol); RP-BETX (25 до 100 % ацетонитрил в 0,1 M воден амониев ацетат, над 10 мин; при 1 mL/min, използвайки 5 μ Hypersil HS C18, 250 x 4,6 mm колона) R_t 14,8 мин.

N-(4-бромфенил)-N-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-ил)-амин (0,251 g, 0,754 mmol) се конвертира в съединението съгласно заглавието, използвайки методиката, описана за получаването на цис-N2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино-)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-4-етил-1,3-тиазол-2-амин. След пречистване посредством препаративна BETX (25 до 100 % ацетонитрил в 0,1 M воден амониев ацетат, над 20 мин; при 21 mL/min, използвайки 8 μ Hypersil HS C18, 250 x 21 mm колона R_t 8,8 – 10,5 мин.), се получава цис-N2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-5,7-диметил-1,3-бензотиазол-2-амин, под формата на бял прах (0,81 g, 0,143 mmol); RP-BETX (25 до 100 % ацетонитрил в 0,1 M воден

амониев ацетат, над 10 мин; при 1 mL/min, използвайки 5 μ Hypersil HS C18, 250 x 4,6 mm колона R_t 8,75; MS $(MH)^+$ 568.

Пример 127:

Цис-N2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-5,6-дихидро-4H-цикло-пента[d][1,3]тиазол-2-амин

Циклопентанон (200 μL, 2,26 mmol) и пиридинов трибро-мид (0,723 g, 2,26 mmol) се суспендират в дихлорметан (5 mL). Реакционната смес се разбърква при обикновенна температура в продължение на 24 часа, след това се разрежда с етер/петролеев етер (1:1, 60 mL). Органичната фаза се екстра-хира промиват с последователно с (10 mL) вода, и с воден раз-твор на натриев бикарбонат (10 mL), след това се суши (магне-зиев сулфат), филтрува се и се концентрира. След пречистване на продукта посредством флаш колонна хроматография (25 % етер/петролеев етер) се получава 2-бромоциклопентанон (0,220 g, 1,35 mmol), под формата на безцветно масло; TLC (25 % етер/петролеев етер): R_f 0,35.

2-бромоциклопентанон (0,220 g, 1,35 mmol) се конвертира в съединението съгласно заглавието, използвайки методиката, описана за получаването на цис-N2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метил-пиперазино-)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-фенил)-4-(2-нитрофенил)-1,3-тиазол-2-амин, с тази разлика, че реакцията на алкилиране протича при 60°C. След пречистване посредством препаративна BETX (25 до 100 % ацетонитрил в 0,1 M воден амониев ацетат, над 20 мин. при 21 mL/min, използвайки 8 μ Hypersil HS C18, 250 x 21 mm колона R_t 7,8–8,8 мин.), се получава цис-N2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метил-пиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-фенил)-5,6-дихидро-4H-циклопента[d][1,3]тиазол-2-амин под

формата на червеникавокафяв прах (0,009 g, 0,017 mmol); RP-BETX (25 до 100 % ацетонитрил в 0,1 M воден амониев ацетат, над 10 мин; при 1 mL/min, използвайки 5 μ Hypersil HS C18, 250 x 4,6 mm колона R_t 7,23; MS $(MH)^+$ 530.

Пример 128:

Цис-N2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-5-етил-4-фенил-1,3-тиазол-2-амин

Методиката за получаването на цис-N2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил}фенил)-5,6-дихидро-4H-циклопента[d][1,3]-тиазол-2-амин се използва за конвертиране на бутирофенон (436 μL, 3,00 mmol) в съединението съгласно заглавието. След пречистване на продукта посредством препаративна BETX (25 до 100 % ацетонитрил в 0,1 M воден амониев ацетат, над 20 мин. при 21 mL/min, използвайки 8 μ Hypersil HS C18, 250 x 21 mm колона R_t 8,9–11,1 мин.), се получава цис-N2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил}фенил)-5-етил-1,3-тиазол-2-амин, под формата на бял прах (0,022 g, 0,037 mmol); RP-BETX (25 до 100 % ацетонитрил в 0,1 M воден амониев ацетат, над 10 мин; при 1 mL/min, използвайки 5 μ Hypersil HS C18, 250 x 4,6 mm колона R_t 9,27; MS $(MH)^+$ 594.

Пример 129:

Цис-N2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-4,5,6,7-тетрахидро-1,3-бензотиазол-2-амин

Методиката, описана за получаването на цис-N2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил}фенил)-5,6-дихидро-4H-циклопента[d][1,3]-

тиазол-2-амин се използва за конвертиране на циклохексанон (310 μL, 3,00 mmol) в съединението съгласно заглавието. След пречистване на продукта посредством препаративна ВЕТХ (25 до 100 % ацетонитрил в 0,1 М воден амониев ацетат, над 20 мин. при 21 mL/min, използвайки 8 μ Hypersil HS C18, 250 x 21 mm колона R_t 6,8-8,6 мин.), се получава цис-N2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-4,5,6,7-тетрахидро-1,3-бензотиазол-2-амин, под формата на оранжев прах (0,022 g, 0,040 mmol); RP-ВЕТХ (25 до 100 % ацетонитрил в 0,1 М воден амониев ацетат, над 10 мин; при 1 mL/min, използвайки 5 μ Hypersil HS C18, 250 x 4,6 mm колона R_t 7,62; MS $(MH)^+$ 544.

Пример 130:

Цис-N2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-5-изопропил-4-фенил-1,3-тиазол-2-амин

Методиката, описана за получаването на цис-N2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-5,6-дихидро-4Н-циклопента[d][1,3]-тиазол-2-амин се използва за конвертиране на изовалерофенон (0,484 g, 2,98 mmol) в съединението съгласно заглавието. След пречистване на продукта посредством препаративна ВЕТХ (25 до 100 % ацетонитрил в 0,1 М воден амониев ацетат, над 20 мин. при 21 mL/min, използвайки 8 μ Hypersil HS C18, 250 x 21 mm колона R_t 9,5-11,7 мин.), се получава цис-N2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)цикло-хексил]-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-5-изопро-пил-4-фенил-1,3-тиазол-2-амин, под формата на розов прах (0,060 g, 0,099 mmol); RP-ВЕТХ (25 до 100 % ацетонитрил в 0,1 М воден амониев

ацетат, над 10 мин; при 1 mL/min, използвайки 5 μ Hypersil HS C18, 250 x 4,6 mm колона R_t 9,82; MS $(MH)^+$ 608.

Пример 131:

Цис-N2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-4-фенил-5-пропил-1,3-тиазол-2-амин

Методиката, описана за получаването на цис-N2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-5,6-дихидро-4H-циклопента[d][1,3]-тиазол-2-амин се използва за конвертиране на валерофенон (0,488 g, 3,01 mmol) в съединението съгласно заглавието. След пречистване на продукта посредством препаративна BETX (25 до 100 % ацетонитрил в 0,1 M воден амониев ацетат, над 20 мин. при 21 mL/min, използвайки 8 μ Hypersil HS C18, 250 x 21 mm колона R_t 9,6-11,8 мин.), се получава цис-N2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-4-фенил-5-опропил-1,3-тиазол-2-амин, под формата на жълт прах (0,135 g, 0,222 mmol); RP-BETX (25 до 100 % ацетонитрил в 0,1 M воден амониев ацетат, над 10 мин; при 1 mL/min, използвайки 5 μ Hypersil HS C18, 250 x 4,6 mm колона R_t 10,08; MS $(MH)^+$ 608.

Пример 132:

3-[4-(1,3-бензоксазол-2-илметил)фенил]-1-[4-(4-метил-пиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

2-Аминофенил (0,257 g, 2,36 mmol) и 4-бромфенилоцетна киселина (0,500 g, 2,36 mmol) се нагрява без добавки в затворена епруветка при 200°C. След 4 часа, реакционната смес се охлажда до температура и се разрежда с метанол/дихлорметан (5 %, 60 mL). Органичната фаза се екстрахира с воден разтвор на натриев карбонат (1 M, 10 mL), суши се (магнезиев сулфат),

филтрува се, и се концентрира. След пречистване на остатъка посредством флаш колонна хроматография (15 % етил ацетат/хептан) се получава N-(1,3-бензоксазол-2-ил)-N-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборо-лан-2-ил)фенил]амин, под формата на кафяв твърд продукт (0,347 g, 1,20 mmol); $(MH)^+$ 290.

N-(1,3-бензоксазол-2-ил)-N-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]амин, под формата на кафяв твърд продукт се конвертира до 2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил]-1,3-бензоксазол, и след това до съединението съгласно заглавието, използвайки методиката, описана за получаването на цис-N2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил}фенил)-6-хлоро-1,3-бензотиазол-2-амин. След пречиства-не на продукта посредством препаративна BETX (25 до 100 % ацетонитрил в 0,1 M воден амониев ацетат, над 20 мин. при 21 mL/min, използвайки 8 μ Hypersil HS C18, 250 x 21 mm колона R_t 5,6-7,3 мин.), се получава 3-[4-(1,3-бензоксазол-2-илметил)фенил]-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин, под формата на бял прах (0,102 g, 0,195 mmol); RP-BETX (25 до 100 % ацетонитрил в 0,1 M воден амониев ацетат, над 10 мин; при 1 mL/min, използвайки 5 μ Hypersil HS C18, 250 x 4,6 mm колона R_t 6,83; MS $(MH)^+$ 523.

Пример 133:

N1-[2-(диметиламино)етил]-2-{4-амиво-3-[4-(1,3-бензоксазол-2-иламино)фенил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил}-пропан-амид

Използва се методиката, описана за получаването на N1-[2-(диметиламино)-етил]2-(4-амино-3-{4-[(5,7-диметил-1,3-бенз-оксзол-2-ил)амино]фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-

пропанамид, с разликата, че методиката за присъединяване Suzuki използва N-(1,3-бензоксазол-2-ил)-N-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]амин. След пречистване на продукта посредством препаративна BETX (25 до 100 % ацетонитрил в 0,1 M воден амониев ацетат, над 20 мин. при 21 mL/min, използвайки 8 μ Hypersil HS C18, 250 x 21 mm колона R_t 5,5-7,0 мин.), се получава N1-[2-(диметиламино)етил]-2-{4-амиво-3-[4-(1,3-бензоксазол-2-иламино)фенил]-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-1-ил}пропанамид, под формата на мръсно-бял твърд продукт (0,003 g, 0,006 mmol); RP-BETX (25 до 100 % ацетонитрил в 0,1 M воден амониев ацетат, над 10 мин; при 1 mL/min, използвайки 5 μ Hypersil HS C18, 250 x 4,6 mm колона R_t 6,70; MS $(MH)^+$ 486.

Пример 134:

Цис-N2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-5-етил-4-(4-метил-фенил) -1,3- тиазол-2-амин

p-Толилборна киселина (0,150 g, 1,10 mmol), тетракис-(трифенилфосфин)паладий(0) (0,064 g, 0,055 mol) и цезиев карбонат (1,80 g, 5,52 mol) се суспендират в толуен (25 mL). Реакционната смес се продухва със силна струя азот в продължение на 15 минути. Прибавя се бутирил хлорид (0,344 g, 3,31 mmol), и реакционната смес се нагрява при 100°C в азотна атмосфера, в продължение на 24 часа. Сместа се охлажда до стайна температура, и се разрежда с етер (100 mL). Органичния слой се екстрахира последователно с вода (10 mL), с воден разтвор на натриев бикарбонат (10 mL), и с воден разтвор на натриев хлорид (10 mL). Органичния слой се суши (магнезиев сулфат), филтрува се и се концентрира. След пречистване на остатъка посредством флаш колонна хроматография (7,5 %

етер/петролеев етер) се получава 1-(4-метилфенил)-1-бутанон, под формата на безцветно масло (0,134 g, 0,827 mmol): ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,86 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 2,92 (t, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,76 (sx, 2H), 1,00 (t, 3H).

1-(4-метилфенил)-1-бутанон (0,134 g, 0,827 mmol) се конвертира до съединението съгласно заглавието, използвайки методиката, описана за получаването на цис-N2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил}фенил)-5,6-дихидро-4H-циклопента[d][1,3]-тиазол-2-амин. След пречистване на продукта посредством препаративна BETX (25 до 100 % ацетонитрил в 0,1 M воден амониев ацетат, над 20 мин. при 21 mL/min, използвайки 8 μ Hypersil HS C18, 250 x 21 mm колона R_t 10,012,0 мин.), се получава цис-N2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-5-етил-4-(4-метилфенил)-1,3-тиазол-2-амин, под формата на мръсно бял твърд продукт (0,036 g, 0,059 mmol); RP-BETX (25 до 100 % ацетонитрил в 0,1 M воден амониев ацетат, над 10 мин; при 1 mL/min, използвайки 5 μ Hypersil HS C18, 250 x 4,6 mm колона R_t 10,13; MS $(MH)^+$ 608.

Пример 135:

Цис-N2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-5-етил-4-(2-метил-фенил)-1,3- тиазол-2-амин

Използва се методиката, описана за получаването на цис-N2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-5-етил-4-(4-метил-фенил)-1,3-тиазол-2-амин, за конвертиране на о-толилборна киселина (0,200 g, 1,47 mmol) в съединението съгласно заглавието. След пречистване на продукта посредством препаратив-

на BETX (25 до 100 % ацетонитрил в 0,1 M воден амониев ацетат, над 20 мин. при 21 mL/min, използвайки 8 μ Hypersil HS C18, 250 x 21 mm колона R_t 9,8-11,7 мин.), се получава цис-N2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)цикло-хексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-5-етил-4-(2-метилфенил)-1,3-тиазол-2-амин, под формата на мръсно бял твърд продукт (0,075 g, 0,123 mmol); RP-BETX (25 до 100 % ацетонитрил в 0,1M воден амониев ацетат, над 10 мин; при 1 mL/min, използвайки 5 μ Hypersil HS C18, 250 x 4,6 mm колона R_t 9,83; MS $(MH)^+$ 608.

Пример 138:

Цис-N2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-5-етил-4-(3-метил-фенил)-1,3-тиазол-2-амин

Методиката, описана за цис-N2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метил-пиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил}-фенил)-5-етил-4-(4-метилфенил)-1,3-тиазол-2-амин, се използва се за конвертиране на m-толилборна киселина (0,175 g, 1,29 mmol) в съединението съгласно заглавието. След пречистване на продукта посредством препаративна BETX (25 до 100 % ацетонитрил в 0,1 M воден амониев ацетат, над 20 мин. при 21 mL/min, използвайки 8 μ Hypersil HS C18, 250 x 21 mm колона R_t 10,0-12,0 мин.), се получава цис-N2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)цикло-хексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-5-етил-4-(3-метилфенил)-1,3-тиазол-2-амин, под формата на мръсно бял твърд продукт (0,051 g, 0,084 mmol); RP-BETX (25 до 100 % ацетонитрил в 0,1 M воден амониев ацетат, над 10 мин; при 1 mL/min, използвайки 5 μ Hypersil HS C18, 250 x 4,6 mm колона R_t 10,13; MS $(MH)^+$ 608.

Пример 139:

Цис-N2-{4-(4-амино-1-(4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-2-метоксифенил}-1H-2-индолкарбоксамид бисмалеат

Смес от цис-3-(4-амино-3-метоксифенил)-1-[4-(4-метилпиперазино)цикло-хексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (0,50 g, 1,15 mmol) в дихлорметан (4 mL) и пиридин (4 mL) се охлажда до 0°C, след това му се действа с 1H-2-индолкарбонил хлорид (0,27 g, 1,49 mmol) в дихлорметан (4 mL). Сместа се оставя да се загрее до обикновенна температура, и се разбърква в продължение на един час. Разтворителя се отстранява при понижено налягане, и остатъка се разделя между дихлорметан (50 mL) и 1N воден разтвор на натриев хидроксид. Слоевете се разделят, след това органичния разтвор се суши над магнезиев сулфат, филтрува се, и филтрата се концентрира при понижено налягане, при което се получава остатък, който се пречиства посредством флаш хроматография със силика гел, използвайки дихлорметан-метанол (7:3) като подвижна фаза. Твърдият продукт се разтваря в етил ацетат (60 mL) и етанол (35 mL), като се загрява до 60°C. Прибавят се малеинова киселина (0,32 g, 2,75 mmol) и етил ацетат (5 mL), и тогава сместа се охлажда до 0°C. Твърдият продукт, който се образува, се събира чрез филтруване, при което се получава (0,70 g, 0,86 mmol) цис-N2-{4-(4-амино-1-(4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-2-метоксифенил}-1H-2-индол-карбоксамид бисмалеат: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,82 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,09 (t, 1H), 6,14 (s, 4H), 4,88 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,3 – 3,3 (m, 14H), 2,09 (m, 2H), 1,7 - 1,8 (m, 4H); RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS

C18, 58 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 15,22 мин;; MS: MH^+ 580,3.

Пример 140:

Цис-N2-{4-4-амино-1-(4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-2-метоксифенил}-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид бисмалеат

Съединението съгласно заглавието се получава от цис-3-(4-амино-3-метоксифенил)-1-[4-(4-метилпиперазино)цикло-хексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин и 1-метил-1H-2-индолкарбонил хлорид по начин, подобен на описания за получаването на цис-N2-{4-(4-амино-1-(4-(4-метилпиперазино)-циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-2-метоксифе-нил}-1H-2-индол-карбоксамид бисмалеат: ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9,47 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,17 – 7,36 (m, 4H), 7,16 (t, 1H), 6,16 (s, 4H), 4,88 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,3 – 3,3 (m, 14H), 2,09 (m, 2H), 1,7 - 1,8 (m, 4H); RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 15,98 мин; MS: MH^+ 594,3.

Пример 141:

N1-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-(трифлуорметил)бензамид ацетат

A. 2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диокса-боролан-2-ил)анилин

Смес от трет-бутил N-[2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]карбамат (45,0 g, 129 mol) се разтваря в дихлорметан (270 mL), след това разтвора се охлаж-да до 5°C в ледена баня. Смес от 20 % трифлуороцетна

киселина в дихлорметан се прибавя на капки в продължение на един час, като температурата на сместа се поддържа при < 5°C. Реакционната смес се загрява до обикновенна температура и се разбърква в продължение на 2 часа. Разтворителите се отстраняват при понижено налягане, след това полученото масло се разтваря в дихлорметан (250 mL) и внимателно се екстрахира с 2,5N воден разтвор на натриев хидроксид (300 mL), след това със солна луга (100 mL). Органичния разтвор се суши над магнезиев сулфат, филтрува се, и филтрата се концентрира при понижено налягане, при което се получава 2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-анилин (21,7 g, 67,5 mmol), като светро кафяв твърд бисмалеат: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7,06 (d, 1H), 6,98 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 6,59 (d, 1H), 5,13 (bs, 2H), 3,76 (s, 3H), 1,26 (s, 12H); RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 25 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, над 10 мин., 1 mL/min) t_r 10,85 мин.

B. Трет-бутил 4-[4-амино3-(4-амино-3-метоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидинкарбоксилат

Смес от трет-бутил 4-(4-амино-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил)-1-пиперидинкарбоксилат (0,50 g, 11,26 mmol), 2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-анилин (3,10 g, 12,39 mmol), натриев карбонат (2,90 g, 27 mmol) и тетракис(трифенилфосфин)паладий (0,78 g, 0,67 mol) в етилен гликол диметилов етер (90 mL) и вода (45 mL) се нагрява при 85°C, в продължение на 18 часа. Сместа се охлажда, и се изпарява при понижено налягане, и след това се разделя между вода (50 mL) и дихлорметан (150 mL). Водния слай се екстрахира след това с дихлорметан (2 x 50 mL), след което комбинираните органични разтвори се сушат над магнезиев

сулфат, и се филтруват. Филтрата се концентрира и се пречиства посредством флаш хроматография със силика гел, използвайки дихлорметан/метанол (96:4) като елуент, при което се получава съединението съгласно заглавието (4,51 g, 91 %), под формата на червеникаво-кафяв твърд продукт: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,20 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 5,06 (bs, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,08 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,90 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,43 (s, 9H); RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 25 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, над 10 мин., 1 mL/min) t_r 9,70 мин.

C. N1-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-(трифлуорметил)бензамид ацетат

На смес от трет-бутил 4-[4-амино3-(4-амино-3-метоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидинкарбоксилат (0,10 g, 0,228 mmol) в дихлорметан (2 mL) и пиридин (1 mL) се действа с 2-флуоро-4-трифлуорметилбензоил хлорид (0,057 g, 0,251 mmol), след което се разбърква в продължение на 1 час. Разтворителите се изпаряват, след това на остатъка се действа с трифлуороцетна киселина (1 mL) в дихлорметан (2 mL). Сместа се разбърква в продължение на 1 час при обикновенна температура, след това Разтворителите се изпаряват при понижено налягане, и остатъка се пречиства посредством RP препаративна BETX, с колона C18, използвайки ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, като подвижна фаза. След лиофилизиране се получава чистото съединение съгласно заглавието: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9,90 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,99 (dt 1H), 7,89 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 4,88 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,10

(m, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,85 – 2,0 (m, 5H); RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 17,33 мин. MS: MH^+ 530,2.

Примери 142 – 216 се получават от трет-бутил 4-[4-амино3-(4-амино-3-метоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил]-1-пиперидин-карбоксилат и подходящия кисел хлорид, по начин, подобен на този, описан за получаването на N1-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-(трифлуорметил)бензамид ацетат. При някои случаи се изисква манипулиране на функционалната група, използвайки стандартни химични техники, за получаването на желаното съединение. Свободни основи се получават посредством разделяне на продукта, получен след пречистване посредством препаративна BETX, между воден разтвор на натриев хидроксид и дихлорметан. Органичния слой се суши над магнезиев сулфат, след това се филтрува, и филтрата се концентрира, при което се получава желания продукт.

Пример 143:

N1-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-3-флуоро-4-(трифлуорметил)бензамид ацетат

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 17,12 мин. MS: MH^+ 530,2.

Пример 144:

N1-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}бензамид ацетат

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 14,20 мин. MS: MH^+ 444,1.

Пример 145:

N1-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-3-фенилпропанамид ацетат

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 14,97 мин. MS: MH^+ 472,2.

Пример 146:

N1-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-3-циклопентилпропанамид ацетат

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 15,95 мин. MS: MH^+ 464,2.

Пример 147:

N5-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-1,3-диметил-1H-5-пиразолкарбоксамид бисацетат

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 11,62 мин. MS: MH^+ 462,2.

Пример 148:

N1-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-(2-тиенил)ацетамид бисацетат

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 13,17 мин. MS: MH^+ 464,2.

Пример 149:

N1-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-фенилацетамид

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 13,63 мин. MS: MH^+ 458,2.

Пример 150:

N1-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-(3,4-диметоксифенил)ацетамид

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 13,20 мин. MS: MH^+ 518,3.

Пример 151:

N1-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-феноксипропанамид

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 15,43 мин. MS: MH^+ 488,2.

Пример 152:

N5-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-5-изоксазолкарбоксамид сацетат

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 10,93 мин. MS: MH^+ 433,1.

Пример 153:

N2-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-пиридинкарбоксамид триацетат

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 13,52 мин. MS: MH^+ 445,2.

Пример 154:

N1-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2,4-дифлуорбензамид бисацетат

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 14,65 мин. MS: MH^+ 480,1.

Пример 155:

N1-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2,5-дифлуорбензамид ацетат

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 14,75 мин. MS: MH^+ 480,2.

Пример 156:

N2-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-3-фурамид ацетат

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 13,40 мин. MS: MH^+ 432,2.

Пример 157:

N1-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2,2-диметилпропанамид

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 14,53 мин. MS: MH^+ 424,2.

Пример 158:

N1-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-4-цианобензамид

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 13,68 мин. MS: MH^+ 469,2.

Пример 159:

N1-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-1-циклопропанкарбоксамид ацетат

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 11,05 мин. MS: MH^+ 408,2.

Пример 160:

N3-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-метилникотинамид ацетат

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 11,53 мин. MS: MH^+ 459,1.

Пример 161:

N1-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-4-флуоро-3-метилбензамид

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 15,32 мин. MS: MH^+ 476,2.

Пример 162:

N1-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-3-(диметиламино)бензамид

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 14,63 мин. MS: MH^+ 487,2.

Пример 163:

N1-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2,3-дифлуоро-4-метилбевзамид

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 16,03 мин. MS: MH^+ 494,2.

Пример 164:

N4-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}изоникотинамид бисацетат

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 15,77 мин. MS: MH^+ 445,1.

Пример 165:

N3-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}никотинамид ацетат

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 17,50 мин. MS: MH^+ 445,1.

Пример 166:

N2-{-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-1-метил-1H-2-пиролкарбоксамид ацетат

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 50 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 22,20 мин. MS: MH^+ 447,2.

Пример 167:

N3-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-6-метилникотинамид ацетат

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 17,97 мин. MS: MH^+ 459,2.

Пример 168:

N2-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-пиразинкарбоксамид ацетат

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 17,63 мин. MS: MH^+ 446,1.

Пример 169:

N1-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-4-йодбензамид бисацетат

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 16,08 мин. MS: MH^+ 570,1.

Пример 170:

N1-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-4-бромбензамид

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 15,42 мин. MS: MH^+ 524,1.

Пример 171:

N1-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-4-феноксибензамид

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 17,17 мин. MS: MH^+ 536,2.

Пример 172:

N1-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-4-флуорбензамид

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 13,65 мин. MS: MH^+ 462,1.

Пример 173:

N1-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-4-хлорбензамид

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 15,57 мин. MS: MH^+ 478,2.

Пример 174:

N1-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-4-метоксибензамид

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 13,62 мин. MS: MH^+ 474,2.

Пример 175:

N1-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-4-(трифлуорметокси) бензамид

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 16,30 мин. MS: MH^+ 528,2.

Пример 176:

N1-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-4-нитробензамид

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 13,77 мин. MS: MH^+ 489,2.

Пример 177:

N2-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}бензо[b]тиофен-2-карбоксамид

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 16,2 мин. MS: MH^+ 500,2.

Пример 178:

N2-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}бензо[b]фуран-2-карбоксамид

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 15,70 мин. MS: MH^+ 484,2.

Пример 179:

N1-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-4-метилбензамид

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 15,47 мин. MS: MH^+ 458,2.

Пример 180:

N1-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-4-(трет-бутил)бензамид ацетат

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 17,93 мин. MS: MH^+ 500,2.

Пример 181:

Метил4-{(4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксианилино}карбонил)бензоат ацетат

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 14,70 мин. MS: MH^+ 502,1.

Пример 182:

4-{(4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксианилино}-карбонил)бензоена киселина

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 10,2 мин. MS: MH^+ 478,1.

Пример 183:

N1-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-хлорбензамид ацетат

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, над 10 мин., 1 mL/min) t_r 7,28 мин. MS: MH^+ 478,1.

Пример 184:

N1-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-бромбензамид ацетат

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, над 10 мин., 1 mL/min) t_r 7,42 мин. MS: MH^+ 534,1.

Пример 185:

N1-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-метоксибензамид ацетат

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, над 10 мин., 1 mL/min) t_r 7,87 мин. MS: MH^+ 474,2.

Пример 186:

N1-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-фенилбензамид

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, над 10 мин., 1 mL/min) t_r 8,27 мин. MS: MH^+ 520,2.

Пример 187:

N1-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-(трифлуорметил)бензамид ацетат

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 15,07 мин. MS: MH^+ 512,2.

Пример 188:

N1-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-(трифлуорметокси)бензамид ацетат

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 15,77 мин. MS: MH^+ 528,2.

Пример 189:

N1-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-метоксибензамид

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 14,43 мин. MS: MH^+ 474,2.

Пример 190:

N1-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-3-(трифлуорметил)бензамид

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, над 10 мин., 1 mL/min) t_r 8,15 мин. MS: MH^+ 512,2.

Пример 191:

N1-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-3-(трифлуорметил)бензамид ацетат

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, над 10 мин., 1 mL/min) t_r 8,50 мин. MS: MH^+ 530,2.

Пример 192:

Пример 191:

N1-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-6-(трифлуорметил)бензамид ацетат

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 15,30 мин. MS: MH^+ 530,2.

Пример 193:

N1-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-5-(трифлуорметил)бензамид ацетат

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 14,68 мин. MS: MH^+ 530,2.

Пример 194:

N1-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-5-метилбензамид

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 13,32 мин. MS: MH^+ 476,2.

Пример 195:

N1-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-4-хлоро-2-флуорбензамид

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 16,50 мин. MS: MH^+ 496,1.

Пример 196:

N1-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-4-бензоилбензамид

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 16,33 мин. MS: MH^+ 548,2.

Пример 197:

N1-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-4-ацетилбензамид

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 13,77 мин. MS: MH^+ 486,2.

Пример 198:

N1-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-4-изопропилбензамид

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 17,10 мин. MS: MH^+ 486,2.

Пример 199:

N1-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-4-етилбензамид ацетат

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 15,85 мин. MS: MH^+ 472,2.

Пример 200:

N1-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-4-пропилбензамид ацетат

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 17,02 мин. MS: MH^+ 486,2.

Пример 201:

N1-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-4-циклохексилбензамид ацетат

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 19,55 мин. MS: MH^+ 526,2.

Пример 202:

N1-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-4-етоксибензамид ацетат

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 15,28 мин. MS: MH^+ 488,2.

Пример 203:

N1-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-4-(метилсулфонил)бензамид ацетат

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 13,01 мин. MS: MH^+ 527,2.

Пример 204:

N1-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-4-изопропоксибензамид бисацетат

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 16,20 мин. MS: MH^+ 502,2.

Пример 205:

N1-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-4-(1H-1-имидазолил)бензамид ацетат

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 13,02 мин. MS: MH^+ 510,2.

Пример 206:

N1-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-4-флуорбензамид ацетат

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 14,60 мин. MS: MH^+ 462,2.

Пример 207:

N2-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-5-метоксибензо[b]фуран-2-карбоксамид

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 15,38 мин. MS: MH^+ 514,3.

Пример 208:

N2-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-5-бромбензо[b]фуран-2-карбоксамид ацетат

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 17,03 мин. MS: MH^+ 564,1.

Пример 209:

N2-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-5-метилбензо[b]фуран-2-карбоксамид

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 16,27 мин. MS: MH^+ 498,3.

Пример 210:

N2-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-3-меилбензо[b]фуран-2-карбоксамид

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 16,67 мин. MS: MH^+ 498,3.

Пример 211:

N2-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-5-нитробензо[b]фуран-2-карбоксамид

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 15,33 мин. MS: MH^+ 529,2.

Пример 212:

N2-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-5-аминобензо[b]фуран-2-карбоксамид ацетат

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 11,93 мин. MS: MH^+ 499,3.

Пример 213:

N2-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-5-(ацетиламино)бензо[b]фуран-2-карбоксамид ацетат

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 12,47 мин. MS: MH^+ 583,2.

Пример 214:

N2-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-5-(ацетиламино)бензо[b]фуран-2-карбоксамид ацетат

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 11,95 мин. MS: MH^+ 541,2.

Пример 215:

N2-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-7-метилбензо[b]фуран-2-карбоксамид ацетат

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 14,23 мин. MS: MH^+ 498,3.

Пример 216:

N2-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-7-метоксибензо[b]фуран-2-карбоксамид ацетат

RP-BETX (Hypersil HS C18 Hypersil HS C18, 5 μm, 100A, 250 x 4,6 mm; 5 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат, след 25 мин., 1 mL/min) t_r 13,03 мин. MS: MH^+ 514,3.

Пример 217:

Рац-N2-{4-[4-амино-1-(1-метилтетрахидро-1H-3-пиролил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-фенил-}-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин

A. Рац-трет-бутил 3-хидрокси-1-пиролидинкарбоксилат

Към разтвор на 3-пиролидинол (3,144 g, 3 mL, 36,09 mmol) в 1,4-диоксан (50 mL) и вода (50 mL) се прибавя ди-трет-бутил дикарбонат (8,664 g, 39,70 mmol) и натриев бикарбонат (10,612 g, 126,3 mmol). Сместа се разбърква при стайна температура в продължение на 18 часа, при което се получава суспензия в жълт разтвор. Реакционната смес се филтрува, и филтрата се екстрахира с етил ацетат (2 x 50 mL). Комбинираните органични фази се промиват със солна луга, и се сушат над безводен магнезиев сулфат, филтруват се и се концентрират, при което се получава рац-трет-бутил 3-хидрокси-1-пиролидинкарбоксилат, под формата на светло жълто масло (6,039 g, 89 %). ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 1,51 (s, 9H), 1,84 – 2,05 (m, 2H), 2,28 (d, 1H), (s, 3H), 3,33 – 3,48 (m, 4H), 4,43 (s, 1H).

B. Рац-3-йодо-1-тетрахидро-1H-3-пиролил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин монохидрохлорид

Към разтвор на 3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (5,610 g, 21,49 mmol) в тетрахидрофуран (200 mL) се прибавят рац-трет-бутил 3-хидрокси-1-пиролидинкарбоксилат (6,039 g, 32,25 mmol), трифенилфосфин (11,273 g, 42,98 mmol) и диетил азодикарбоксилат (7,485 g, 6,77 mL, 42,98 mmol). Реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на 6 дни, и след това се концентрира, при което се получава оранжево-кафяво масло. Прибавят се ацетон (100 mL) и 5N солна киселина (50 mL), и разтвора се нагрява при 40°C в продължение на 18 часа, и след това се охлажда до стайна температура. Получената жълта утайка се филтрува, и филтрувалния кек се промива с диетилов етер, и се суши, при което се получава рац-3-йодо-1-тетрахидро-1H-3-пиролил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин монохидрохлорид, под формата на мръсно-бял твърд продукт (5,153 g, 65 %). RP-BETX R_t 4,079 мин. 99 % чистота (5 % - 85 % ацетонитрил/0,1 M воден амониев ацетат, буфериран до pH 4,5, над 20 мин., 1 mL/min; λ = 254 nm; Deltapak C18, 300 Å, 5 μm, 150 x 3,9 mm колона); m/z 331 (MH^+).

C. Рац-3-йодо-1-(1-метилтетрахидро-1H-3-пироли)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

Към разтвор на рац-3-йодо-1-тетрахидро-1H-3-пиролил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (0,400 g, 1,09 mmol) в дихлорметан (10 mL) се прибавят формалдехид (37 % във вода, 0,12 mL, 1,63 mmol), натриев триацетоксиборохидрид (0,578 g, 2,73 mmol) и оцетна киселина (0,37 mL, 6,55 mmol). Реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на 3 дни, и след това се прибавят допълнително формалдехид (37 % във вода, 0,12 mL, 1,63 mmol), натриев триацетоксиборохидрид (0,578 g, 2,73 mmol) и оцетна киселина

(0,37 mL, 6,55 mmol). Реакционната смес се разбърква в продължение на още 3 часа, и след това се концентрира, при което се получава рац-3-йодо-1-(1-метилтетрахидро-1H-3-пироли)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин, под формата на светло жълт твърд продукт (0,639 g), който се използва в следващите реакции без да се пречиства повече. RP-BETX R_t 4,226 мин. 96 % чистота (5 % - 85 % ацетонитрил/0,1 M воден амониев ацетат, буфериран до pH 4,5, над 20 мин., 1 mL/min; λ = 254 nm; Deltapak C18, 300 Å, 5 μm, 150 x 3,9 mm колона); m/z 345 (MH^+).

D. N2-(2-бромфенил)-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин

1,1'-тиокарбонилди-2(1H-пиридон (1,418 g, 6,104 mmol) се прибавя към разтвор на 4-броманилин (1,000 g, 5,813 mmol) в дихлорметан (50 mL). Моравия разтвор се разбърква при стайна температура в продължение на 30 минути, и след това се промива с вода (50 mL) и 0,5 N солна киселина (50 mL), суши се над безводен магнезиев сулфат, филтрува се, и се концентрира, при което се получава морав разтвор Прибавят се 6-амино-2,4-ксиленол (0,837 g, 6,104 mmol) и толуен (50 mL), и сместа се нагрява при 80°C в продължение на 30 минути. Прибавя се 1,3-дициклохексилкарбодиимид (1,799 g, 8,720 mmol), и разтвора се нагрява при 80°C в продължение на 48 часа, и след това се охлажда до стайна температура. Получената утайка се филтрува, а филтрувалния кек се промива с дихлорметан (50 mL), при което се получава N2-(2-бромфенил)-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин, под формата на светло оранжев твърд продукт (1,215 g, 66 %). RP-BETX R_t 17,643 мин. 86 % чистота (5 % - 85 % ацетонитрил/0,1 M воден амониев ацетат, буфериран до pH 4,5, над 20 мин.,

(s, 1H), 10,85 (s, 1H); RP-BETX R_t 10,905 мин, 96 % чистота (5 % - 85 % ацетонитрил/0,1 М воден амониев ацетат, буфериран до pH 4,5, над 20 мин., при 1 mL/minλ = 254 nm; Deltapak C18, 300 Å, 5 μm, 150 x 3,9 mm колона); m/z 455 (MH^+).

Пример 218:

Рац-N2-(4-{4-амино-1-[1-(2-метоксиетил)тетрахидро-1H-3-пиролил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин

А. рац-3-йодо-1-[1-(2-метоксиетил)тетрахидро-1H-3-пиролил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

Към разтвор на рац-3-йодо-1-тетрахидро-1H-3-пиролил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин моно хидрохлорид (0,350 g, 1,09 mmol) в N,N-диметилформамид (10 mL) се прибавят 2-брометилов етер (0,159 g, 0,11 mL, 1,15 mmol), калиев карбонат (0,462 g, 3,34 mmol) и калиев йодид (0,008 g, 0,05 mmol). Реакционната смес се разбърква при 65°C в продължение на 18 часа, и след това се прибавят допълнително 2-брометилов етер (0,066 g, 0,040 mL, 0,48 mmol), калиев карбонат (0,130 g, 0,940 mmol) и калиев йодид (0,008 g, 0,05 mmol). Реакционната смес се разбърква в продължение на още 18 часа, и след това се концентрира. Остатъка се разделя между дихлорметан (10 mL) и вода (10 mL). Органичната фаза се отделя, промива се със солна луга, суши се над безводен магнезиев сулфат, филтрува се, и се концентрира, при което се получава рац-3-йодо-1-[1-(2-метоксиетил)тетрахидро-1H-3-пиролил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин, под формата на жълт твърд продукт (0,313 g, 84 %), който се използва в следващите реакции без да се пречиства повече. RP-BETX R_t 5,089 мин, 80 % чистота (5% - 85% ацетонитрил/0,1 М воден амониев ацетат, буфериран до pH 4,5, над 20 мин., при

1 mL/minλ = 254 nm; Deltapak C18, 300 Å, 5 μm, 150 x 3,9 mm колона); m/z 389 (MH^+).

B. Рац-N2-(4-{4-амино-1-[1-(2-метоксиетил)тетрахидро-1H-3-пиролил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин

Рац-N2-(4-{4-амино-1-[1-(2-метоксиетил)тетрахидро-1H-3-пиролил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин се получава от рац-3-йодо-1-[1-(2-метоксиетил)тетрахидро-1H-3-пиролил]-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин (0,250 g, 0,515 mmol) и N2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-фенил]-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин (0,235 g, 0,644 mmol) по начин, подобен на този, използван за получаването на цис-N2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилтпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-флуорфенил)-1,3-бензоксазол-2-амин. Съединението се образува под формата на жълт прах (0,185 g, 72 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 2,30 – 2,49 (m, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,66 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 3,17 (m, 2H),3,24 (s, 3H), 3,45 (t, 2H), 5,40 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,93 (d, 2H), 8,24 (s, 1H), 10,85 (s, 1H); RP-BETX R_t 11,477 мин, 96 % чистота (5 % - 85 % ацетонитрил/0,1 M воден амониев ацетат, буфериран до pH 4,5, над 20 мин., при 1 mL/minλ = 254 nm; Deltapak C18, 300 Å, 5 μm, 150 x 3,9 mm колона); m/z 499 (MH^+).

Пример 219:

Цис-N2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-5,7-диметил-1,3-бензо-оксазол-2-амин

A. N2-(4-бромо-2-флуорфенил)-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин

N2-(4-бромо-2-флуорфенил)-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин се получава от 4-бромо-2-флуоранилин (2,000 g, 10,53 mmol) по начин, подобен на този, използван за получаването на N2-(4-бромофенил)-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин. Съединението се образува под формата на розов твърд продукт (1,916 g, 54 %). RP-BETX R_t 17,96 мин, 95 % чистота (5 % - 85 % ацетонитрил/0,1 M воден амониев ацетат, буфериран до pH 4,5, над 20 мин., при 1 mL/minλ = 254 nm; Deltapak C18, 300 Å, 5 μm, 150 x 3,9 mm колона); m/z 337 (MH^+).

B. N2-[2-флуоро-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин.

N2-[2-флуоро-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин се получава от N2-(4-бромо-2-флуорфенил)-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин (6,500 g, 19,39 mmol) по начин, подобен на този, използван за получаването на N2-[2-флуоро-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-1,3-бензоксазол-2-амин. Съединението се образува под формата на розов твърд продукт (3,549 g, 48 %). RP-BETX (25 % - 100 % CH_3CN в 0,1 M воден амониев ацетат, над 10 мин., 1 mL/min, използвайки Hypersil HS C18, 250 x 4,6 mm колона) R_t 15,50 мин, 78 %; m/z 383 (MH^+).

C. Цис-N2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-флуорфенил)-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин.

Цис-N2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-флуорфенил)-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин се получава от цис-3-йодо-1-[4-

(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d-]пиримидин-4-амин (0,200 g, 0,453 mmol) и N2-[2-флуоро-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин по начин, подобен на този, използван за получаването на цис-N2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)-циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-флуорфенил)-1,3-бензоксазол-2-амин. Съединението се образува под формата на светло жълт прах (0,111 g, 43 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 1,56 – 1,83 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 2,22 – 2,55 (m, 12H), 2,34 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 3,22 – 3,53 (m, 1H), 4,78 – 4,83 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,45 –7,53 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,49 (t, 1H),10,59 (s, 1H); RP-BETX R_t 11,873 мин, 95 % чистота (5% - 85% ацетонитрил/0,1 M воден амониев ацетат, буфериран до pH 4,5, над 20 мин., при 1 mL/minλ = 254 nm; Deltapak C18, 300 Å, 5 μm, 150 x 3,9 mm колона); m/z 570 (MH^+).

Пример 220:

Цис-3-(4-имидазо[1,2-a]пиридин-2-илфенил)-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

A. 2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-фенил]имидазо[1,2a]пиридин

2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-имидазо[1,2a]пиридин се получава от 2-(4-бромфенил) имидазо[1,2a]пиридин (0,273 g, 1,00 mmol) по начин, подобен на този, използван за получаването на N2-[2-флуоро-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]1,3-бензоксазол-2-амин.. Съединението се образува под формата на бял твърд продукт (0,250 g, 78 %). RP-BETX (25 % - 100 % CH_3CN в 0,1 M воден амониев ацетат, над 10 мин., 1 mL/min, използвайки

Hypersil HS C18, 250 x 4,6 mm колона) R_t 11,35 мин, 87 %; m/z 321 (MH^+).

B. Цис-(4-имидазо[1,2a]пиридин-2-илфенил)-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин.

Цис-(4-имидазо[1,2a]пиридин-2-илфенил)-1-[4-(4-метил-пиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин се получава от цис-3-йодо-1-[4-(4-метилпиперазино)-цикло-хексил]-1H-пиразоло[3,4-d-]пиримидин-4-амин (0,200 g, 0,453 mmol) и 2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-имидазо[1,2a]пиридин (0,250 g, 0,679 mmol) по начин, подобен на този, използван за получаването на цис-N2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразо-ло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-флуорфенил)-1,3-бенз-оксазол-2-амин. Съединението се образува под формата на бял прах (0,021 g, 9 %). ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 1,57 – 1,73 (m, 4H), 2,08 – 2,50 (m, 12H), 2,16 (s, 3H), 3,37 (m, 1H), 4,82 (m, 1H), 6,92 (t, 1H), 7,27 (t, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,74 (d, 2H), 8,15 (d, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,56 (d, 1H); RP-BETX R_t 8,16 мин, 97 % чистота (5% - 85% ацетонитрил/0,1 M воден амониев ацетат, буфериран до pH 4,5, над 20 мин., при 1 mL/minλ = 254 nm; Deltapak C18, 300 Å, 5 μm, 150 x 3,9 mm колона); m/z 508 (MH^+).

Пример 221:

Рац-1-[3-(4-амино-3-{4-[(5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-ил)амино]фенил}-1H-пирозоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-тетра-хидро-1H-1-пиролил]-2-(диметиламино)-1-етанон

A. Рац-1-[3-(4-амино-3-йодо-1H-пирозоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил)тетрахидро-1H-1-пиролил]-2-(диметиламино)-1-етанон

Към разтвор на Рац-3-йодо-1-тетрахидро-1H-3-пиролил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин монохидрохлорид (0,367g, 1,00 mmol)в дихлорметан (10 mL) се прибавя 2-(диметиламино)-оцетна киселина (0,134 g, 1,30 mmol), 1-хидрокси-7-азабензотриазол (0,150 g, 1,10 mmol), 1-(3-диметиламинопропил)-3-етилкарбодиимид хидрохлорид (0,249 g, 1,30 mmol), и диизопропилетил амин (0,65 g, 0,87 mL, 5,0 mmol). Реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на 18 часа, и след това се излива във вода (10 mL). Органичната фаза се отделя, и се промива със солна луга (10 mL), суши се над безводен магнезиев сулфат, филтрува се, и се концентрира, при което се получава рац-1-[3-(4-амино-3-йодо-1H-пирозоло-[3,4-d]-пиримидин-1-ил)тетрахидро-1H-1-пиролил]-2-(диметиламино)-1-етанон, под формата на жълто-оранжев твърд продукт (0,278 g, 67 %), който се използва в следващите реакции без да се пречиства повече. RP-BETX R_t 4,881 мин. 80 % чистота (5 % - 85 % ацетонитрил/0,1 M воден амониев ацетат, буфериран до 4,5, над 20 мин., 1 mL/min; λ = 254 nm; Deltapak C18, 300 Å, 5 μm, 150 x 3,9 mm колона); m/z 416 (MH^+).

B. Рац-1-[3-(4-амино-3-{4-[(5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-ил)амино]фенил}-1H-пирозоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил)тетрахидро-1H-1-пиролил]-2-(диметиламино)-1-етанон

Рац-1-[3-(4-амино-3-{4-[(5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-ил)амино]фенил}-1H-пирозоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил)тетрахидро-1H-1-пиролил]-2-(диметиламино)-1-етанон се получава от рац-1-[3-(4-амино-3-йодо-1H-пирозоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил)тетрахидро-1H-1-пиролил]-2-(диметиламино)-1-етанон

(0,278 g, 0,669 mmol) и N2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин (0,305 g, 0,837 mmol) по начин, подобен на този, използван за получаването на цис-N2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-флуорфенил)1,3-бензоксазол-2-амин. Съединението се образува под формата на бял прах (0,219 g, 62 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 2,17 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,3 - 2,50 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,99 – 4,26 (m, 4H), 5,44 – 5,49 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,92 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 10,86 (s, 1H); RP-BETX R_t 10,765 мин, 96 % чистота (5% - 85% ацетонитрил/0,1 M воден амониев ацетат, буфериран до pH 4,5, над 20 мин., при 1 mL/minλ = 254 nm; Deltapak C18, 300 Å, 5 μm, 150 x 3,9 mm колона); m/z 526 (MH^+).

Пример 222:

Рац-1-[3-(4-амино-3-{4-[(5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-ил)-амино]фенил}-1H-пирозоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)тетрахидро-1H-1-пиролил]-2-метил-2-(метиламино)-1-пропанон

A. Рац-9H-9-флуоренилметил N-{2-[3-(4-амино-3-йодо-1H-пирозоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)тетрахидро-1H-1-пиролил]-1,1'-диметил-2-оксоетил}-N-метилкарбамат

Към разтвор на рац-3-йодо-1-тетрахидро-1H-3-пиролил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин монохидрохлорид (0,100 g, 0,273 mmol) в дихлорметан (5 mL) се прибавят 2-[[(9H-9-флуоренилметокси)карбонил](метил)амино]-2-метилпропанова киселина (0,120 g, 0,354 mmol), 1-хидрокси-7-азабензотриазол (0,041 g, 0,30 mmol), 1-(3-диметиламинопропил)-3-етилкарбодиимид хидрохлорид (0,068 g, 0,35 mmol), и диизопропилетил амин (0,18 g, 0,24 mL, 1,4 mmol). Реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на 5 часа, и

след това се излива във вода (10 mL). Органичната фаза се отделя, и се промива със солна луга (10 mL), суши се над безводен магнезиев сулфат, филтрува се, и се концентрира, при което се получава Рац-9H-9-флуоренилметил N-{2-[3-(4-амино-3-йодо-1H-пирозоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил)тетрахидро-1H-1-пиролил]-1,1'-диметил-2-оксоетил}-N-метилкарбамат, под формата на жълт твърд продукт (0,223 g), който се използва в следващите реакции без да се пречиства повече. RP-BETX R_t 13,688 мин. 63 % чистота (5 % - 85 % ацетонитрил/0,1 M воден амониев ацетат, буфериран до 4,5, над 20 мин., 1 mL/min; λ = 254 nm; Deltapak C18, 300 Å, 5 μm, 150 x 3,9 mm колона); m/z 652 (MH^+).

B. Рац-1-[3-(4-амино-3-{4-[(5,7-диметил-1,3-бенз-оксазол-2-ил)амино]фенил}-1H-пирозоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)тетрахидро-1H-1-пиролил]-2-метил-2-(метиламино)-1-пропанон

Към разтвор на рац-9H-9-флуоренилметил N-{2-[3-(4-амино-3-йодо-1H-пирозоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)тетрахидро-1H-1-пиролил]-1,1-диметил-2-оксоетил}-N-метилкарбамат (0,178 g, 0,273 mmol) в етилен гликол диметилов етер (6 mL) и вода (3 mL) се прибавят N2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин (0,124 g, 0,341 mmol), тетракис(трифенилфосфин)-паладий(0) (0,016 g, 0,014 mmol), и натриев карбонат (0,072 g, 0,683 mmol). Разтвора се нагрява при 80°C, в продължение на 18 часа,и след това се охлажда до стайна температура. Реакционната смес се разделя между етил ацетат (10 mL) и вода (10 mL). Органичния слой се отделя, и се промива със солна луга (10 mL), и се суши над безводен магнезиев сулфат, филтрува се, и се концентрира, при което се получава рац-9H-

9-флуоренилметил N-2-[3-(4-амино-3-4-[(5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-ил)амино]фенил-1H-пирозоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-тетрахидро-1H-1-пиролил]-1,1-диметил-2-оксоетил-N-метил-карбамат, под формата на светло кафяво масло (0,223 g), което се използва в следващия етап без да се пречиства повече.

На разтвор от рац-9H-9-флуоренилметил N-2-[3-(4-амино-3-4-[(5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-ил)амино]фенил-1H-пирозоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)тетрахидро-1H-1-пиролил]-1,1-диметил-2-оксоетил-N-метилкарбамат (0,223 g) в N,N-диметил-формамид (4 mL) се действа с пиперидин (08 mL), и реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на 18 часа. Зеления разтвор се разделя между дихлорметан (10 mL) и вода (10 mL). Органичната фаза се отделя, и се промива със солна луга, суши се над безводен магнезиев сулфат, филтрува се, и се концентрира, при което се получава тъмно зелено масло. След пречистване посредством RP-BETX (25 % - 100 % CH_3CN в 0,1 M воден амониев ацетат, над 20 мин., 21 mL/min, използвайки 8 μm Hypersil HS C18, 250 x 21 mm колона R_t 6,7 – 8,1 мин), се получава рац-1-[3-(4-амино-3-{4-[(5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-ил)амино]фенил}-1H-пирозоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)тетрахидро-1H-1-пиролил]-2-метил-2-(метиламино)-1-пропанон, под формата на мръсно-бял твърд продукт (0,085 g, 58 %). ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 1,20 (s, 6H), 1,96 (s, 3H), 2,3 – 2,50 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,17 - 4,44 (m, 4H), 5,42 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,91 (d, 2H), 8,26 (s, 1H), 10,85 (s, 1H); Минорен ротамер: 1,15 (s, 6H), 2,15 (s, 3H), 2,3 – 2,50 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,17 - 4,44 (m, 4H), 5,42 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,91 (d, 2H), 8,26 (s, 1H), 10,85 (s, 1H); RP-

BETX R_t 10,994 мин, 95 % чистота (5% - 85% ацетонитрил/0,1 M воден амониев ацетат, буфериран до pH 4,5, над 20 мин., при 1 mL/minλ = 254 nm; Deltapak C18, 300 Å, 5 μm, 150 x 3,9 mm колона); m/z 540 (MH^+).

Пример 223:

Рац-N2-[4-(4-амино-1-тетрахидро-1H-3-пиролил-1H-пирозоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)фенил]-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин

A. Рац-трет-бутил 3-(4-амино-3-йодо-1H-пирозоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)фенил)1-пиролидинкарбоксилат

Разтвор на рац-3-йодо-1-тетрахидро-1H-1-пиролил-1H-пирозоло[3,4-d]пиримидин-4-амин монохидрохлорид (0,500 g, 1,36 mmol), натриев бикарбонат (0,401 g, 4,77 mmol) и ди-трет-бутил дикарбонат (0,327 g, 1,50 mmol) в 1,4-диоксан (8 mL) и вода (8 mL) се разбърква при стайна температура в продължение на 3 часа. Получената мръсно-бяла суспензия се филтрува, а филтрувалния кек се промива с вода (10 mL), и се суши, при което се получава рац-трет-бутил 3-(4-амино-3-йодо-1H-пирозоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)фенил)1-пиролидин-карбоксилат, под формата на мръсно-бял твърд продукт (0,412 g, 70 % mmol). RP-BETX R_t 11,540 мин. 100 % чистота (5 % - 85 % ацетонитрил/0,1 M воден амониев ацетат, буфериран до 4,5, над 20 мин., 1 mL/min; λ = 254 nm; Deltapak C18, 300 Å, 5 μm, 150 x 3,9 mm колона); m/z 431 (MH^+).

B. Рац-N2-[4-(4-амино-1-тетрахидро-1H-3-пиролил-1H-пирозоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)фенил]-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин

Към разтвор на рац-трет-бутил 3-(4-амино-3-йодо-1H-пирозоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)фенил)1-пиролидин-карбоксилат (0,412 g, 0,958 mmol) в етилен гликол диметилов

етер (6 mL) и вода (3 mL) се прибавят N2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин (0,436 g, 1,20 mmol), тетракис(трифенилфосфин)паладий(0) (0,055 g, 0,048 mmol), и натриев карбонат (0,254 g, 2,39 mmol). Разтвора се нагрява при 80°C, в продължение на 18 часа,и след това се охлажда до стайна температура. Реакционната смес се разделя между етил ацетат (10 mL) и вода (10 mL). Органичния слой се отделя, и се промива със солна луга (10 mL), суши се над безводен магнезиев сулфат, филтрува се, и се концентрира, при което се получава рац-трет-бутил 3-(4-амино-3-{4-[(5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-ил)-амино]фенил}-1H-пирозоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-пиролидин-карбоксилат, под формата на оранжев твърд продукт (1,029 g), който се използва в следващия етап без да се пречиства повече.

6N солна киселина (10 mL) се прибавя към разтвор на рац-трет-бутил 3-(4-амино-3-{4-[(5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-ил)амино]фенил}-1H-пирозоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-пиролидинкарбоксилат (1,029 g) в ацетон (10 mL), и реакционната смес се разбърква при 45°C в продължение на 5 часа. Реакционната смес се филтрува, и получения непрозрачен филтрат се концентрира, при което се получава оранжев твърд продукт. След пречистване посредством RP-BETX (25 % - 100 % CH_3CN в 0,1 M воден амониев ацетат, над 20 мин., 21 mL/min, използвайки 8 μm Hypersil HS C18, 250 x 21 mm колона tr = 6,2 – 7,5 мин), се получава рац-N2-[4-(4-амино-1-тетрахидро-1H-3-пиролил-1H-пирозоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-фенил]-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин, под формата на мръсно-бял твърд продукт (0,148 g, 35 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 2,15 – 2,22 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,93 -

4,04 (m, 5H), 5,31 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,93 (d, 2H), 8,24 (s, 1H), 10,85 (s, 1H); RP-BETX R_t 10,603 мин, 99 % чистота (5% - 85% ацетонитрил/0,1 М воден амониев ацетат, буфериран до pH 4,5, над 20 мин., при 1 mL/min λ = 254 nm; Deltapak C18, 300 Å, 5 μm, 150 x 3,9 mm колона); m/z 441 (MH^+).

Пример 224:

Цис-N2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-7-изопропил-1,3-бензоксазол-2-амин диацетат.

A. 2-амино-6-изопропилфенол

Разтвор ня 6-изопропил-2-нитрофенол (3,00 g, 16,56 mmol) и натриев тхидросулфит (11,53 g, 66,23 mol) в етанол (180 mL) и вода (90 mL) се разбърква при 80°C в продължение на 20 часа, и след това се охлажда до стайна температура. Получения оранжев разтвор се концентрира, и след това се разделя между дихлорметан (50 mL) и вода (50 mL). Органичната фаза се отделя и се промива със солна луга (25 mL), суши се над безводен магнезиев сулфат, филтрува се, и се концентрира, при което се получава 2-амино-6-изопропилфенол, под формата на оранжев твърд продукт (1,792 g, 72 %). RP-BETX R_t 8,171 мин, 92 % чистота (5% - 85% ацетонитрил/0,1 М воден амониев ацетат, буфериран до pH 4,5, над 20 мин., при 1 mL/min λ = 254 nm; Deltapak C18, 300 Å, 5 μm, 150 x 3,9 mm колона); m/z 150 $(M-H)^-$.

B. N2-(4-бромфенил)-7-изопропил-1,3-бензоксазол-2-амин

Разтвор от 2-амино-6-изопропилфенол (0,354 g, 2,34 mmol) и 4-бромфенилизотиоцианат (0,500 g, 2,34 mmol) в тетрахидрофуран (35 mL) се разбърква при стайна температура

в продължение на 3 часа. Прибавят се безводен меден (II) сулфат (3,361 g, 21,96 mmol), силика гел (3,361 g), и триетил-амин (0,236 mL, 0,33 mL, 2,34 mmol), и сместа се разбърква при стайна температура в продължение на 18 часа. Реакционната смес се филтрува през набивка от целит, и се промива с диетилов етер (3 x 50 mL). Филтрата се концентрира, при което се получава кафяв твърд продукт. Твърдият продукт се нанася върху силика гел, и се пропуска през набивка от силика гел с етил ацетат (3 x 50 mL). Филтрата се концентрира, при което се получава N2-(4-бромфенил)-7-изопропил-1,3-бензоксазол-2-амин (0,702 g, 91 %). RP-BETX R_t 18,066 мин, 86 % чистота (5% - 85% ацетонитрил/0,1 M воден амониев ацетат, буфериран до pH 4,5, над 20 мин., при 1 mL/min λ = 254 nm; Deltapak C18, 300 Å, 5 μm, 150 x 3,9 mm колона); m/z 333 (MH^+).

C. N2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-7-изопропил-1,3-бензоксазол-2-амин

N2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-7-изопропил-1,3-бензоксазол-2-амин се получава от N2-(4-бромфенил)-7-изопропил-1,3-бензоксазол-2-амин, (0,412 g, 1,24 mmol) по начин, подобен на този, използван за получаването на N2-[2-флуоро-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-1,3-бензоксазол-2-амин. Съединението се образува под формата на мръсно-бял твърд продукт (0,346 g, 74 %). RP-BETX R_t 18,964 мин, 79 % чистота (5% - 85% ацетонитрил/0,1 M воден амониев ацетат, буфериран до pH 4,5, над 20 мин., при 1 mL/min λ = 254 nm; Deltapak C18, 300 Å, 5 μm, 150 x 3,9 mm колона); m/z 379 (MH^+).

D. Цис-N2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)цикло-хексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-7-изо-пропил-1,3-бензоксазол-2-амин диацетат.

Цис-N2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)цикло-хексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-7-изо-пропил-1,3-бензоксазол-2-амин диацетат се получава от цис-3-йодо-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (0,250 g, 0,566 mmol) и N2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-7-изопропил-1,3-бензоксазол-2-амин (0,339 g, 0,708 mmol) по начин, подобен на този, използван за получаването на цис-N2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-флуорфенил)-1,3-бензоксазол-2-амин. Съединението се образува под формата на мръсно-бял твърд продукт (0,205 g, 64 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 1,36 (d, 6H), 1,56 – 2,50 (m, 16H), 1,90 (6H), 2,15 (s, 3H), 3,23 –3,28 (m, 2H), 4,80 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,96 (d, 2H), 8,24 (s, 1H); RP-BETX R_t 12,508 мин, 100 % чистота (5% - 85% ацетонитрил/0,1 M воден амониев ацетат, буфериран до pH 4,5, над 20 мин., при 1 mL/minλ = 254 nm; Deltapak C18, 300 Å, 5 μm, 150 x 3,9 mm колона); m/z 566 (MH^+).

Пример 225:

N2-(4-{4-амино-1-[(3S)-1-(2-метоксиетил)тетрахидро]-1H-3-пиролил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин моноацетат

N2-(4-{4-амино-1-[(3S)-1-(2-метоксиетил)тетрахидро]-1H-3-пиролил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин моноацетат се получава от (R)-(+)-3-пиролидинол по начин, подобен на този, използван за получаването на рац-N2-(4-{4-амино-1-[1-(2-метоксиетил)-тетрахидро-

1H-3-пиролил]-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил}-фенил)-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин. Съединението се образува под формата на розов твърд продукт (0,103 g, 53 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 1,36 (d, 6H), 1,89 (s, 3H), 2,28 – 2,31 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,65 (t, 2H), 2,73 – 2,87 (m, 2H), 3,17 (t, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,45 (t, 2H), 5,37 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,93 (d, 2H), 8,24 (s, 1H), 10,59 (s, 2H); RP-BETX R_t 11,607 мин, 95 % чистота (5% - 85% ацетонитрил/0,1 M воден амониев ацетат, буфериран до pH 4,5, над 20 мин., при 1 mL/minλ = 254 nm; Deltapak C18, 300 Å, 5 μm, 150 x 3,9 mm колона); m/z 499 (MH^+).

Пример 226:

Рац-N2-(4-{4-амино-1-[1-(2-метоксиетил)тетрахидро]-1H-3-пиролил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил-5-етил-1,3-бензоксазол-2-амин моноацетат

Рац-N2-(4-{4-амино-1-[1-(2-метоксиетил)тетрахидро]-1H-3-пиролил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил-5-етил-1,3-бензоксазол-2-амин моноацетат се получава от рац-3-йодо-1-[1-(2-метоксиетил)тетрахидро-1H-3-пиролил]-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-4-амин (0,200 g, 0,319 mmol) и N2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-5-етил-1,3-бензоксазол-2-амин (0,145 g, 0,399 mmol) по начин, подобен на този, използван за получаването на цис-N2-(4-{4-амино-1-[1-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил}фенил)-2-флуорфенил-1,3-бензоксазол-2-амин. Съединението се образува под формата на бял твърд продукт (0,082 g, 52 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 1,23 (t, 3H), 1,90 (s, 3H), 2,33 – 2,47 (m, 10H), 2,66 (q, 2H), 3,25 (s, 3H), 5,40 (m, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,66 (d, 2H), 8,25 (s, 1H), 10,81 (s, 1H); RP-BETX R_t 11,781 мин, 93 % чистота (5% - 85% ацето-

нитрил/0,1 М воден амониев ацетат, буфериран до pH 4,5, над 20 мин., при 1 mL/minλ = 254 nm; Deltapak C18, 300 Å, 5 μm, 150 x 3,9 mm колона); m/z 499 (MH^+).

Пример 228:

Рац-N2-(4-{4-амино-1-[1-(2-метоксиетил)тетрахидро]-1H-3-пиролил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил-5-метил-1,3-бензоксазол-2-амин моноацетат

Рац-N2-(4-{4-амино-1-[1-(2-метоксиетил)тетрахидро]-1H-3-пиролил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил-5-етил-1,3-бензоксазол-2-амин моноацетат се получава от рац-3-йодо-1-[1-(2-метоксиетил)тетрахидро-1H-3-пиролил]-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-4-амин (0,200 g, 0,319 mmol) и N2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-5-етил-1,3-бензоксазол-2-амин (0,145 g, 0,399 mmol) по начин, подобен на този, използван за получаването на цис-N2-(4-{4-амино-1-[1-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил}-2-флуорфенил)-1,3-бензоксазол-2-амин. Съединението се образува под формата на мръсно-бял твърд продукт (0,038 g, 16 %). ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 1,91 (s, 3H), 2,33 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,66 (m, 2H), 2,75 – 2,83 (m, 3H), 3,17 (t, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,45 (t, 2H), 5,37 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,93 (d, 2H), 8,24 (s, 1H), 10,80 (s, 1H); RP-BETX R_t 10,756 мин, 100 % чистота (5% - 85% ацетонитрил/0,1 М воден амониев ацетат, буфериран до pH 4,5, над 20 мин., при 1 mL/minλ = 254 nm; Deltapak C18, 300 Å, 5 μm, 150 x 3,9 mm колона); m/z 485 (MH^+).

Пример 229:

N2-(4-{4-амино-1-[(3R)-1-(2-метоксиетил)тетрахидро]-1H-3-пиролил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин диацетат

N2-(4-{4-амино-1-[(3R)-1-(2-метоксиетил)тетрахидро]-1H-3-пиролил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин диацетат се получава от (S)-(-)-3-пиролидинол по начин, подобен на този, използван за получаването на рац-N2-(4-{4-амино-1-[1-(2-метоксиетил)-тетрахидро-1H-3-пиролил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-фенил)-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин. Съединението се образува под формата на мръсно-бял твърд продукт (0,214 g, 39 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 1,89 (s, 6H), 2,28 – 2,31 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,65 (t, 2H), 2,73 – 2,87 (m, 2H), 3,17 (t, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,45 (t, 2H), 5,37 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,93 (d, 2H), 8,24 (s, 1H); RP-BETX R_t 11,674 мин, 97 % чистота (5% - 85% ацетонитрил/0,1 M воден амониев ацетат, буфериран до pH 4,5, над 20 мин., при 1 mL/minλ = 254 nm; Deltapak C18, 300 Å, 5 μm, 150 x 3,9 mm колона); m/z 499 (MH^+).

Пример 230:

Рац-N2-(4-{4-амино-1-[1-(2-метоксиетил)тетрахидро]-1H-3-пиролил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-5-хлоро-1,3-бензоксазол-2-амин моноацетат

Рац-N2-(4-{4-амино-1-[1-(2-метоксиетил)тетрахидро]-1H-3-пиролил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-5-хлоро-1,3-бензоксазол-2-амин моноацетат се получава от рац-3-йодо-1-[1-(2-метоксиетил)тетрахидро-1H-3-пиролил]-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-4-амин (0,200 g, 0,319 mmol) и N2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-5-хлоро-1,3-бенз-

оксазол-2-амин (0,148 g, 0,399 mmol) по начин, подобен на този, използван за получаването на цис-N2-(4-{4-амино-1-[1-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-флуорфенил)-1,3-бензоксазол-2-амин. Съединението се образува под формата на мръсно-бял твърд продукт (0,080 g, 50 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 1,91 (s, 3H), 2,33 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,66 (m, 2H), 2,75 – 2,85 (m, 3H), 3,17 (t, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,45 (t, 2H), 5,37 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,92 (d, 2H), 8,24 (s, 1H), 9,80 (s, 1H); RP-BETX R_t 11,337 мин, 97 % чистота (5% - 85% ацетонитрил/0,1 M воден амониев ацетат, буфериран до pH 4,5, над 20 мин., при 1 mL/min λ = 254 nm; Deltapak C18, 300 Å, 5 μm, 150 x 3,9 mm колона); m/z 505 (MH^+).

Пример 231:

Транс-N1-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-3-фенилпропанамид

На разтвор от транс-3-(4-амино-3-метоксифенил)-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (0,700 g, 1,6 mmol) в пиридин (11 mL) при 0°C се действа с хидроцинамоил хлорид (0,324 g, 1,92 mmol). Реакционната смес се разбърква при 0°C в продължение на 20 минути, и ледената баня се отстранява, като разбъркването продължава при стайна температура. Реакцията завършва до край над 5,5 часа. Прибавя се разтвор на натриев хидроксид (1N, 20 mL), и се разбърква в продължение на 30 минути. Органичния слой се отстранява при понижено налягане. Прибавя се дихлорметан (20 mL), и слоевете се разделят. Водния слой се екстрахира с дихлорметан (80 mL). Комбинираните органични слоеве се промиват с вода, сушат се над магнезиев сулфат, филтруват

се, и се изпаряват при понижено налягане. Суровия продукт се пречиства посредством флаш хроматография със силика гел, използвайки градиент от 5 % метанол в дихлорметан до 50 % метанол в дихлорметан върху 35 g ISCO силика гел колона, при което се получават 0, 569 g (63 %) транс-N1-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-3-фенилпропанамид. На транс-N1-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-3-фенилпропанамид (0,569 g, 1 mmol) в горещ етил ацетат се действа с горещ разтвор на малеинова киселина (0,384 g, 3 mmol) в етил ацетат. Получената утайка се филтрува в азотна атмосфера, и се суши във висок вакуум, при което се получава три-малеатната сол. ^{1}H NMR (d_6-DMSO): δ 9,238 (s, 1H), 8,2216 (s, 1H), 8,1991 – 8,1786 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,3147 - 7,2664 (m, 2H), 7,2366 – 7,2330 (m, 1H), 7,2026 – 7,1732 (dd, 2H), 6,171 (s, 1H), 4,6649 – 4,6083 (m, 1H), 4,0948 – 4,0697 (m, 1H), 3,8916 (s, 3H), 3,1750 – 3,1632 (d, 2H, J = 4,72 Hz), 2,9364 – 2,8984 (m, 2H), 2,7885 - 2,7506 (m, 2H), 2,5290 (s, 2H), 2,3905 – 2,3231 (m, 4H), 2,1489 (s, 3H), 2,0549 - 1,9243 (m, 6H), 1,4821 – 1,4457 (m, 2H), 1,80 (br, 1H); LCMS (Termoquest AQUA single-quad MS, Genesis C18 колона, 3 μm големина на частичките, 33 x 4,6 mm; 70 % 50 mM амониев ацетат във вода до 95 % ацетонитрил след 6 мин., 0,8 до 0,5 mL/min) R_t 1,75 мин (100 %), M^+ 569,4.

Пример 232:

Транс-N2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид

На суспензия от транс-N2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метил-пиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-

метоксифенил)-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид дималеат (0,200 g, 0,242 mmol) в дихлорметан (15 mL) се действа с 1N разтвор на натриев хидроксид. Реакционната смес се разбърква в продължение на 1 час при стайна температура. Слоевете се разделят, използвайки екстракционен патрон Empore. Органичния слой се отделя, като се продухва азот върху горната част на разтворителя, при което се получават 0,070 g, (50 %) транс-N2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)-циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метокси-фенил)-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид. ^{1}H NMR (d_6-DMSO): δ 9,4355 (s, 1H), 8,2464 (s, 1H), 8,1241 – 8,1037 (d, 1H, J = 8,16 Hz), 7,7186 - 7,6987 (d, 1H, J = 7,96 Hz), 7,6005 – 7,595 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,3532 – 7,2795 (m, 4H), 7,1717 – 7,1343 (t, 1H), 6,6833 (m, 1H), 4,0560 (s, 3H), 3,9573 (s, 3H), 2,6704 (m, 6H), 2,4404 (m, 2H), 2,2953 (s, 6H), 2,1282 – 1,9889 (m, 5H), 1,5124 (m, 2H). Съединението се използва направо в следващата реакция, без да се пречиства повече.

Пример 233:

Транс-N2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид ди-мезилат

На горещ разтвор от транс-N2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метил-пиперазино)-циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид (0,072 g, 0,12 mmol) в етил ацетат (20 mL) се действа с метан сулфонова киселина (0,012 g, 0,12 mmol). Бавно се образува утайка, и се филтрува в азотна атмосфера, при което се получават 0,051 g транс-N2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид ди-мезилат. Границите на топене се опре-

делят на 345,5 до 348,1°C. ^{1}H NMR (d_6-DMSO): δ 9,4353 (s, 1H), 8,2461 (s, 1H), 8,1239 – 8,1035 (d, 1H, J = 8,16 Hz), 7,7182 - 7,6985 (d, 1H, J = 7,88 Hz), 7,6004 – 7,5792 (d, 1H, J = 8,48 Hz), 7,3442 – 7,2794 (m, 4H), 7,1718 – 7,1349 (t, 1H), 4,6829 (m, 1H), 4,0396 (s, 3H), 3,9570 (s, 3H), 2,6703 (m, 6H), 2,25 (s, 3H), 2,2949 (s, 6H), 2,0891 (s, 6H), 2,0891 – 2,9086 (m, 7H), 1,5179 (m, 2H).

Пример 234:

3-(4-амино-3-метоксифенил)-1-(1-метил-4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

А. 3-йодо-1-(1-метил-4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин

3-йодо-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (0,500 mg, 1,45 mmol), формалдехид (30 % във вода, 0,16 mL, 1,60 mmol) и натриев триацетоксиборохидрид (430 mg, 2,03 mmol) се смесват в 1,2-дихлорметан (5 mL). Реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на 4 часа. Прибавя се наситен разтвор на натриев бикарбонат, за да се доведе pH до приблизително 8. Слоевете се разделят, и водния слой се екстрахира с дихлорметан. Комбинираните органични слоеве се промиват със солна луга, сушат се над $MgSO_4$, филтруват се и се изпаряват, при което се получава 3-йодо-1-(1-метил-4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин (275 mg, 53 %).^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 1,85 (m, 2H), 2,09 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,88 (m, 2H), 4,75 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,32 (s, 1H). LCMS (Termoquest AQUA single Quad MS, Finnigan BETX – колона: Genesis C18, 3 um, 33 x 4,6 mm. Елуенти: 30 % B/A до 95 % B/A в 4,5 мин.(B: ацетонитрил, A: 50 mM амониево ацетатен буфер, pH 4,5), 0,8 mL/min): MH^+ 359,0, R_t = 0,46 мин.

B. Трет-бутил N-{4-[4-амино-1-(1-метил-4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}карбамат

3-йодо-1-(1-метил-4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин (270 mg, 0,754 mmol), трет-бутил N-[2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-фенил]карбамат (290 mg, 0,829 mmol), паладиев тетракис-трифенилфосфин (52 mg, 0,045 mmol), и натриев карбонат (192 mg, 1,81 mmol) се смесват в етилен гликол диметилов етер (8 mL) и вода (4 mL). Разтвора се нагрява се нагрява при температура на кипене под обратен хладник в продължение на една нощ, в азотна атмосфера. Органичния разтворител се отстранява при понижено налягане, а водния слой се екстрахира с дихлорметан. Комбинирания органичен слой се промива с вода, и със солна луга, суши се над $MgSO_4$, филтрува се, и се изпарява. Остатъка се пречиства посредством флаш колонна хроматография, използвайки дихлорметан/метанол (90:10 до 70:30) като подвижна фаза, при което се получава трет-бутил N-{4-[4-амино-1-(1-метил-4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метокси-фенил}карбамат (250 mg, 73 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 1,48 (s, 9H), 1,88 (m, 2H), 2,10 (m, 4H), 2,24 (m, 5H), 2,92 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 4,64 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,91 (d, J = 8,16 Hz, 1H,), 8,04 (s, 1H), 8,23 (s, 1H). LCMS (Termoquest AQUA single Quad MS, Finnigan BETX – колона: Genesis C18, 3 um, 33 x 4,6 mm. Елуенти: 30 % B/A до 95 % B/A в 4,5 мин.(B: ацетонитрил, A: 50 mM амониево ацетатен буфер, pH 4,5), 0,8 mL/min): MH^+ 454,2, R_t = 1,67 мин.

C. 3-(4-амино-3-метоксифенил)-1-(1-метил-4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

Смес от трифлуороцетна киселина/дихлорметан (20:80, 7 mL) се прибаня към разтвор на трет-бутил N-{4-[4-амино-1-(1-

метил-4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метокси-фенил}карбамат (240 mg, 0,529 mmol) в дихлорметан (4 mL) при 0°C. 15 минути по-късно, ледената вана се отстранява, и реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на 4 часа. Разтворителите се изпаряват, а остатъка се разтваря в дихлорметан. Прибавя се натриев хидроксид (1,0N), за да се доведе pH до приблизително 10. Слоевете се разделят, и водния слой се екстрахира с дихлорметан четири пъти. Комбинирания органичен слой се промива със солна луга, суши се над $MgSO_4$, филтрува се, и се изпарява, при което се получава 3-(4-амино-3-метоксифенил)-1-(1-метил-4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (178 mg, 95 %). BETX (Waters 486 – колона: delta pak, C18, 5 um, 300 Å, 150 x 3,9 mm. Елуенти: 5 % B/A до 95 % B/A в 10 мин.(B: ацетонитрил, A: 50 mM амониево ацетатен буфер, pH 4,5), 1,0 mL/min): R_t = 6,45 мин.

Пример 235:

N1-{4-[4-амино-1-(1-метил-4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-транс-2-фенил-1-циклопропанкарбоксамид

Транс-2-фенил-1-циклопропанкарбонил хлорид (31 mg, 0,170 mmol) в дихлорметан (0,3 mL) се прибавя към разтвор на 3-(4-амино-3-метоксифенил)-1-(1-метил-4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (60 mg, 0,17 mmol) в пиридин (1,2 mL) при 0°C. Над 5 минути ледената вана се отстранява, и реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на 1 час, и се прибавя още транс-2-фенил-1-циклопропанкарбонил хлорид (15 mg, 0,083 mmol). След 2 часа разтворителя се изпарява, а остатъка се пречиства посредством флаш колонна хроматография, използвайки дихлор-

метан/метанол (95:5 до 70:30) като подвижна фаза, при което се получава N1-{4-[4-амино-1-(1-метил-4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-транс-2-фенил-1-циклопропанкарбоксамид (75 mg, 89 %). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,42 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 2,24 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,46 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,77 (m, 1H), 5,69 (s, 2H), 7,24 (m, 7H), 8,11 (s, 1H), 8,35 (m, 1H), 8,45 (d, J = 8,38 Hz, 1H,). LCMS (Termoquest AQUA single Quad MS, Finnigan BETX – колона: Genesis C18, 3 um, 33 x 4,6 mm. Елуенти: 30 % B/A до 95 % B/A в 4,5 мин.(B: ацетонитрил, A: 50 mM амониево ацетатен буфер, pH 4,5), 0,8 mL/min): MH^+ 498,3, R_t = 1,84 мин.

Пример 236:

N1-{4-[4-амино-1-(1-метил-4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-4-(трифлуорметил)бензамид

4-(трифлуорметил)-1-бензенкарбонил хлорид (35 mg, 0,170 mmol) в дихлорметан (0,3 mL) се прибавя към разтвор на 3-(4-амино-3-метоксифенил)-1-(1-метил-4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (60 mg, 0,17 mmol) в пиридин (1,2 mL) при 0°C. Над 5 минути ледената вана се отстранява, и реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на 1 час, и след това се прибавя още 4-(трифлуорметил)-1-бензенкарбонил хлорид (18 mg, 0,086 mmol). След 2 часа разтворителя се изпарява, а остатъка се пречиства посредством флаш колонна хроматография, използвайки дихлорметан/метанол (95:5 до 70:30) като подвижна фаза, при което се получава N1-{4-[4-амино-1-(1-метил-4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-4-(трифлуорметил)бензамид (85 mg, 95 %). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2,10 (m, 2H), 2,37 - 2,59 (m, 7H), 3,15 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,83 (m, 1H), 5,68

(s, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,80 (d, J = 8,21 Hz, 2H), 8,04 (d, J = 8,10 Hz, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,67 (m, 2H). LCMS (Termoquest AQUA single Quad MS, Finnigan BETX – колона: Genesis C18, 3 um, 33 x 4,6 mm. Елуенти: 30 % B/A до 95 % B/A в 4,5 мин. (B: ацетонитрил, A: 50 mM амониево ацетатен буфер, pH 4,5), 0,8 mL/min): MH^+ 526,3, R_t = 1,93 мин.

Пример 237:

N1-{4-[4-амино-1-(1-метил-4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-4-(трифлуорметокси)-бензамид

4-(трифлуорметил)-1-бензенкарбонил хлорид (35 mg, 0,170 mmol) в дихлорметан (0,3 mL) се прибавя към разтвор на 3-(4-амино-3-метоксифенил)-1-(1-метил-4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (60 mg, 0,17 mmol) в пиридин (1,2 mL) при 0°C. Над 5 минути ледената вана се отстранява, и реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на 1 час, и след това се прибавя още 4-(трифлуорметил)-1-бензенкарбонил хлорид (19 mg, 0,085 mmol). След 2 часа разтворителя се изпарява, а остатъка се пречиства посредством флаш колонна хроматография, използвайки дихлорметан/метанол (95:5 до 70:30) като подвижна фаза, при което се получава N1-{4-[4-амино-1-(1-метил-4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-4-(трифлуорметокси)бензамид (70 mg, 76 %). ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 2,06 (d, J = 11,79 Hz, 2H), 2,28 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,50 (m, 2H), 3,07 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,80 (m, 1H), 5,71 (s, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,36 (d, J = 8,20 Hz, 2H), 7,98 (d, J = 6,20 Hz, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,67 (d, J = 8,20 Hz, 2H).

LCMS (Termoquest AQUA single Quad MS, Finnigan BETX – колона: Genesis C18, 3 um, 33 x 4,6 mm. Елуенти: 30 % B/A до

95 % B/A в 4,5 мин.(B: ацетонитрил, A: 50 mM амониево ацетатен буфер, pH 4,5), 0,8 mL/min): MH^+ 524,3, R_t = 1,98 мин.

Пример 238:

Цис-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-3-[4-(1,3-оксазол-5-ил)фенил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин.

A. 4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}бензалдехид

Цис-3-метил-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (3,0 g, 6,80 mmol), 4-формилфенилборна киселина (1,22 g, 8,16 mmol), паладиев тетракистрифенилфосфин (0,47 g, 0,41 mmol), и натриев карбонат (1,73 g, 16,31 mmol) се смесват в етилен гликол диметилов етер (70 mL) и вода (5 mL). Реакционната смес се нагрява при температура на кипене под обратен хладник в продължение на една нощ, в азотна атмосфера. Органичния разтворител се отстранява при понижено налягане, а водния слой се филтрува и се промива с вода. След сушене в лиофилизатор, остатъка се пречиства посредством флаш колонна хроматография, използвайки дихлорметан/метанол (90:10 до 70:30) като подвижна фаза, при което се получава трет-бутил 4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}бензалдехид (1,55 g, 54 %). ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 1,60 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,22 – 2,46 (m, 11H), 4,83 (m, 1H), 7,88 (d, J = 8,13 Hz, 2H,), 8,07 (d, J = 8,10 Hz, 2H,), 8,21 (s, 1H), 10,11 (s, 1H). LCMS (Termoquest AQUA single Quad MS, Finnigan BETX – колона: Genesis C18, 3 um, 33 x 4,6 mm. Елуенти: 30 % B/A до 95 % B/A в 4,5 мин. (B: ацетонитрил, A: 50 mM амониево ацетатен буфер, pH 4,5), 0,8 mL/min): MH^+ 420,2, R_t = 0,70 мин.

B. Цис-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-3-[4-(1,3-оксазол-5-ил)фенил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин.

Натриев метоксид (130 mg, 2,41 mmol) се прибавя на порции към смес от 4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)-циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил}бензалдехид (300 mg, 0,715 mmol) в метанол (20 mL). След 5 минути се прибавя на порции (p-толилсулфонил)метил изоцианид (тозмик) (167 mg, 0,858 mmol). Разтвора се нагрява при температура на кипене под обратен хладник в продължение на 5 часа. Докато още е горещ, се прибавя вода (10 mL). След охлаждане в лед в продължение на 5 минути, твърдия продукт се филтрува и се промива със смес от метанол/вода (50/50, 2 mL), след кето се суши. Филтрата се изпарява, за да се отстрани органичния разтворител, и твърдия продукт се събира и се промива с вода. Комбинираните твърди продукти първо се пречистват посредством флаш колонна хроматография, използвайки дихлорметан/метанол (90:10 до 70:30) като подвижна фаза, след това се прекристализират двукратно из DMF, при което се получава цис-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-3-[4-(1,3-оксазол-5-ил)фенил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (90 mg, 27 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1,61 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,44 (m, 11H), 4,82 (m, 1H), 7,78 (m, 3H), 7,79 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,51 (s, 1H). LCMS (Termoquest AQUA single Quad MS, Finnigan BETX – колона: Genesis C18, 3 um, 33 x 4,6 mm. Елуенти: 30 % B/A до 95 % B/A в 4,5 мин.(B: ацетонитрил, A: 50 mM амониево ацетатен буфер, pH 4,5), 0,8 mL/min): MH^+ 459,2, R_t = 0,72 мин.

Пример 239:

Транс-N1-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-5-флуоро-2-метоксифенил)-2,2-диметил-3-фенилпропанамид

2,2-диметил-3-фенилпропанол хлорид (52 mg, 0,264 mmol) се прибавя към разтвор на транс-(3-(4-амино-2-флуоро-5-метоксифенил)-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (80 mg, 0,176 mmol) в пиридин (1,5 mL). Над 5 часа разтворителя се отстранява, и остатъка най-напред се пречистват посредством флаш колонна хроматография, използвайки дихлорметан/метанол (90:5 до 85:15) като подвижна фаза, след това посредством препаративна LC/MS, при което се получава Транс-N1-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-5-флуоро-2-метоксифенил)-2,2-диметил-3-фенил-пропанамид (22 mg, 19 %). ^{1}H NMR ($CDCl_3$-d): δ 1,33 (s, 6H), 1,57 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 2,15 (m, 6H), 2,30 (s, 3H), 2,49 (m, 4H), 2,66 (m, 3H), 2,95 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,76 (m, 1H), 5,51 (bs, 2H), 6,98 (d, J = 6,86 Hz, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,23 (m, 3H), 8,01 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,47 (d, J = 11,88 Hz, 1H). LCMS LCMS (Termoquest AQUA single Quad MS, Finnigan BETX – колона: Genesis C18, 3 um, 33 x 4,6 mm. Елуенти: 30 % B/A до 95 % B/A в 4,5 мин. (B: ацетонитрил, A: 50 mM амониево ацетатен буфер, pH 4,5), 0,8 mL/min): MH^+ 615,3, R_t = 2,18 мин.

Пример 240:

Цис-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-(1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)метанол

A. 1Н-бензо[d]имидазол-1-илметанол

Формалдехид (37 % във вода, 1 mL, 13,3 mmol) се прибавя към разтвор на 1Н-бензо[d]имидазол (1,57 g, 13,3 mmol) в THF (60 mL). Над 10 минути разтворителя се отстранява, и се суши, при което се получава 1Н-бензо[d]имидазол-1-илметанол, под формата на кафяв твърд продукт, който се използва без да се пречиства повече. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 5,60 (d, J = 7,09 Hz, 2H), 6,70 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,65 (d, J = 9,13 Hz, 2H), 8,26 (s, 1H).

B. Цис-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-(1Н-бензо[d]-имидазол-2-ил)метанол

n-Бутиллитий (1,34M, 3,0 mL, 4 mmol) се прибавя бавно към смес от 1Н-бензо[d]имидазол-1-илметанол (296 mg, 2,0 mmol) в THF (9,0 mL) при -78°C. Реакционната смес се оставя да се загрее до -20°C, и си поддържа при -20°C в продължение на 30 минути, клед това се охлажда отново до -78°C. Прибавя се бавно цис-4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)-циклохексил]-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-бензалдехид (420 mg, 1 mmol) в THF (5 mL). Над 20 минути сухата ледена вана се отстранява, и реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на една нощ. Прибавя се наситен разтвор на амониев хлорид, след това и етер. Слоевете се разделят, и водния слой се неутрализира с натриев хидроксид (1,0N), и се екстрахира с дихлорметан. Органичния слой се промива със солна луга суши се над $MgSO_4$, филтрува

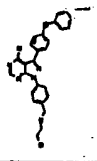
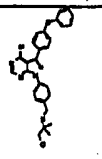
се, и се изпарява. Остатъка първо се пречистват посредством флаш колонна хроматография, използвайки дихлорметан/метанол (95:5 до 85:15) като подвижна фаза, след това посредством препаративна BETX с обърната фаза (Rainin HPLC, колона:Termoquest, hyperprep HS C18, 8 um, 250 x 21,2 mm. Елуенти: 5 % B/A до 100 % B/A в 25 мин.(B: ацетонитрил, A: 50 mM амониево ацетатен буфер, pH 4,5), 21 mL/min), при което се получава цис-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)-циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-(1H-бензо[d]-имидазол-2-ил)метанол (2 mg, 0,4 %). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,68 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,42 (m, 2H), 2,64 (m, 7H), 4,68 (bs, 3H), 4,93 (m, 1H), 5,77 (bs, 2H), 6,06 (s, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,58 (m, 4H), 8,32 (s, 1H). LCMS (Termoquest AQUA single Quad MS, Finnigan BETX – колона: Genesis C18, 3 um, 33 x 4,6 mm. Елуенти: 30 % B/A до 95 % B/A в 4,5 мин.(B: ацетонитрил, A: 50 mM амониево ацетатен буфер, pH 4,5), 0,8 mL/min): MH^+ 538,3, R_t = 3,80 мин.

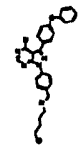
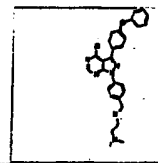
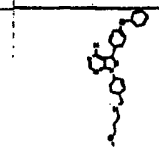
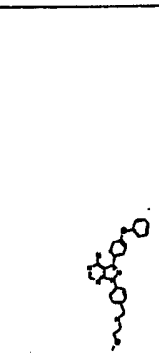
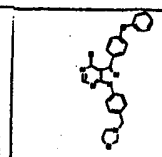
Примери 241 – 252

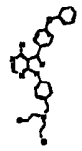
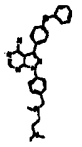
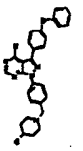
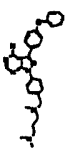
Примери 241 – 252 се получават от [4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]бензалдехид, използвайки следния метод:

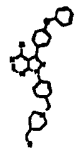
[4-(4-амино-3-(4-феноксифе-нил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил]бензалдехид (50 mg, 0,123 mmol), подходящия амин (0,246 mmol), натриев триацет-оксиборохидрид (78 mg, 0,368 mmol) и ледена оцетна киселина (32 mg, 0,540 mmol) се смесват в THF (3 mL). След разклащане при стайна температура в продължение на една нощ на J-Kem shaker, се прибавя допълнително амин (0,246 mmol), натриев триацетоксиборохидрид (78 mg, 0,368 mmol), и ледена оцетна киселина (32 mg, 0,540 mmol), и реакционната смес се разкла-

ща при стайна температура в продължение на една нощ. Разтворителя се изпарява, и бавно се прибавя дихлорметан, а след това и натриев хидроксид (0,1N). Слоевете се разделят с помощта на Empore Cartridge. Органичния слой се изпарява, остатъка се пречиства посредством препаративна BETX с обърната фаза (Micromass- колона: Hyperpsil BDS, C18, 5 um, 100 x 21,2 mm. Елуенти: 15 % B/A до 100 % B/A в 7 мин. (B: ацетонитрил, A: 50 mM амониево ацетатен буфер, pH 4,5), 25 mL/min). След отстраняване на разтворителя, получения твърд продукт се разтваря в смес от дихлорметан/натриев хидроксид (0,1N), и слоевете се разделят. Органичния слой се изпарява, при което се получава съответния продукт, подробно описан в следващата таблица.

Пример	Структура	Название на съединението	MH^+	R_t (минути)	Количество (mg)
241		2-({4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил]бензил}амино)-1-етанол	453,2	2,05	10
242		2-({4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил]-бензил}амино)-2-метил-1-пропанол	481,2		12

243		4-({4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил]-бензил}амино)-1-бутанол	481,2		10
244		N1-{4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил]-бензил}-N2,N2-диметил-1,2-етандиамин	480,2		2
245		1-(4-{[(3-метокси-пропил)амино]-метил}фенил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин	481,2		2
246		1-(4-{[(2-метокси-етил)амино]метил}-фенил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин	467,2		10
247		3-(4-феноксифенил)-1-[4-1,3-тиазолан-3-илметил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин	481,2		3

248		2-[{4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил]-бензил}-(2-хидроксиетил)амино]--1-етанол	479,2		2
249		N1-{4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил]-бензил}-N1,N2,N2-триметил-1,2-етандиамин	494,3		8
250		1-{4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил]-бензил}-4-пиперидинол	493,3		2
251		N1-{4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил]-бензил}-N1,N3,N3-триметил-1,3-пропандиамин	508,3		9

252		(1-{4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил]-бензил}-4-пиперидил)метанол	507,3		9

Пример 253:

N1-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-(трифлуорметил)бензамид, дималеатна сол

N1-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-(трифлуорметил)бензамид (380 mg, 0,717 mmol) се разтваря в горещ етил ацетат (70 mL), и се прибавя малеинова киселина (167 mg, 1,435 mmol) в горещ етил ацетат (3 mL). Реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на 3 часа. Твърдия продукт се събира чрез филтруване, при което се получава N1-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-(трифлуорметил)бензамид, дималеатна сол (489 g, 90 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2,15 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 5,09 (m, 1H), 6,14 (m, s, 4H), 7,33 (m, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,33 (m, 2H), 8,70 (bs, 1H), 9,92 (s, 1H). LCMS (Termoquest AQUA single Quad MS, Finnigan BETX – колона: Genesis C18, 3 um, 33 x 4,6 mm. Елуенти: 30 % B/A до 95 % B/A в 4,5 мин.(B: ацетонитрил, A: 50 mM амониево ацетатен буфер, pH 4,5), 0,8 mL/min): MH^+ 530,2, R_t = 2,03 мин.

Междинно съединение 6:

N1-4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил-2-флуоро-4-(трифлуорметил)бензамид

A. Трет-Бутил 4-[4-амино-3-(4-[2-флуоро-4-(трифлуор-метил)бензоил]амино-3-метоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил]-1-пиперидинкарбоксилат

2-флуоро-4-(трифлуорметил)-1-бензен карбонил хлорид (3,05 mL, 20,2 mmol) в дихлорметан (25 mL) се прибавя към разтвор на трет-бутил 4-[4-амино-3-(4-амино-3-метоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидинкарбоксилат (8,77 g, 20,0 mmol) в пиридин (50 mL) при 0°C. Над 5 минути ледената вана се отстранява, и реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на 1 час. Прибавя се 2-флуоро-4-(трифлуорметил)-1-бензенкарбонил хлорид (0,5 mL, 3,31 mmol), и реакционната смес се разбърква в продължение на още 30 минути. Разтворителя се отстранява, и остатъка се разтваря в дихлорметан. Органичния слой се промива с вода, със солна луга, след това се суши над $MgSO_4$, и остатъка се пречиства посредством флаш колонна хроматография, използвайки етил ацетат/дихлорметан (80:20 до 100:0) като подвижна фаза, при което се получава трет-бутил 4-[4-амино-3-(4-[2-флуоро-4-(трифлуор-метил)бензоил]амино-3-метоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил]-1-пиперидинкарбоксилат (11,2 g, 89 %). ^{1}H NMR ($CDCl_3$-d): δ 1,48 (s, 9H), 2,04 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 4,32 (m, 2H), 4,95 (m, 1H), 5,89 (bs, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,51 (d, J = 11,62 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,36 (m, 2H), 8,72 (d, J = 8,18 Hz, 1H, 9,32 (d, J = 14,39 Hz, 1H).

B. N1-4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил-2-флуоро-4-(трифлуорметил)бензамид

Смес от тритрифлуороцетна киселина/дихлорметан (20:80, 100mL) се прибавя към разтвор на трет-бутил 4-[4-амино-3-(4-[2-флуоро-4-(трифлуорметил)бензоил]амино-3-метоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил]-1-пиперидинкарбоксилат (11,2, 17,79 mmol) в дихлорметан (50 mL) при 0°C. 15 минути по-късно, ледената вана се отстранява, и реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на 3 часа. Разтворителя се изпарява, остатъка се разтваря в дихлорметан. Прибавя се наситен разтвор на натриев хидроксид, за да се доведе pH до приблизително 8. Суспензията се лиофилизира. Прибавя се вода (100 mL), и водния слой се екстрахира с дихлорметан повтарящо се, при което се получава N1-4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло-[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил-2-флуоро-4(трифлуорметил)бензамид (9,12 g, 97 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1,85 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,77 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,75 (d, J = 8,02 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 8,00 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,31 (d, J = 8,16 Hz, 1H), 9,90 (s, 1H).

Примери 254 – 293

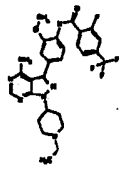
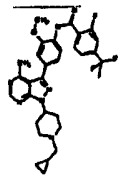
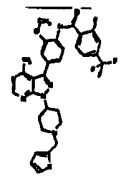
Примери 254 – 293 са производни на N1-4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил-2-флуоро-4-(трифлуорметил)бензамид (междинно съединение 6), използвайки метод A, или B:

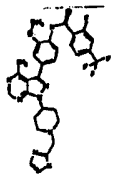
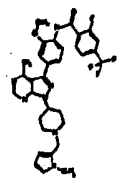
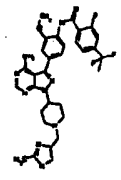
Метод A: N1-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-(трифлуорметил)бензамид (100 mg, 0,189 mmol), подходящият алдехид

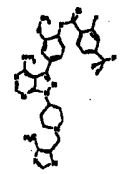
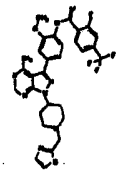
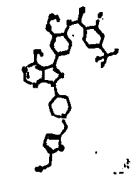
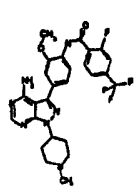
(0,378 mmol), натриев триацетоксиборохидрид (120 mg, 0,567 mmol) и ледена оцетна киселина (48 mg, 0,378 mmol) се смесват в 1,2-дихлоретан (4 mL). След разклащане при стайна температура в продължение на една нощ, се прибавят допълнителни количества от алдехида (0,378 mmol), натриевия триацетоксиборохидрид (120 mg, 0,567 mmol) и леденатa оцетна киселина (48 mg, 0,378 mmol), и реакционната смес се разклаща при стайна температура в продължение на една нощ. Разтворителя се изпарява, и остатъка се пречиства било посредством флаш колонна хроматография, използвайки дихлорметан/метанол (95:5 до 70:30), било посредством препаративна BETX с обърната фаза (Rainin HPLC, колона:Termoquest, hyperprep HS C18, 8 um, 250 x 21,2 mm. Елуенти: 5 % B/A до 100 % B/A в 25 мин.(B: ацетонитрил, A: 50 mM амониево ацетатен буфер, pH 4,5), 21 mL/min), при което се получава съответния продукт, охарактеризиран подробно в следващата таблица.

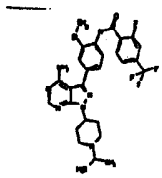
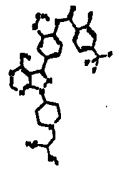
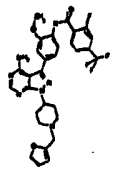
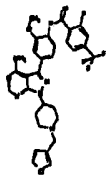
Метод B: N1-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-(трифлуорметил)бензамид (100 mg, 0,189 mmol), подходящият кетон, или някакъв по-слабо реактивен алдехид (0,378 mmol), натриев триацетоксиборохидрид (120 mg, 0,567 mmol) и ледена оцетна киселина (48 mg, 0,378 mmol) се смесват в 1,2-дихлоретан (4 mL). Реакционната смес се разклаща при 70°C в продължение на 4 часа. Разтворителя се изпарява, и остатъка се пречиства било посредством флаш колонна хроматография, използвайки дихлорметан/метанол (95:5 до 70:30), било посредством препаративна BETX с обърната фаза (Rainin HPLC, колона:Termoquest, hyperprep HS C18, 8 um, 250 x 21,2 mm. Елуенти: 5 % B/A до 100 % B/A в 25 мин.(B: ацетонитрил,

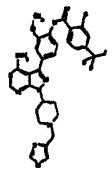
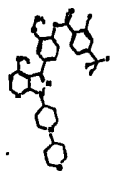
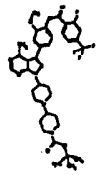
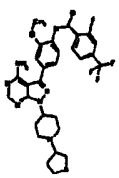
A: 50 mM амониево ацетатен буфер, pH 4,5), 21 mL/min), при което се получава съответния продукт, охарактеризиран подробно в следващата таблица.

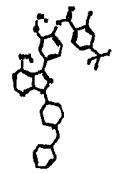
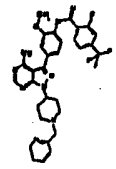
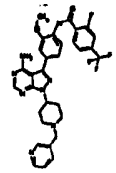
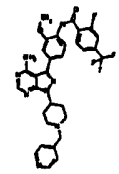
	Структура	Название на съединението	MH^+	R_t (мин.)	Колич (mg)	Ме-тод
254		N1-{4-[4-амино-1-етил-4-пиперидил)-1H-пиразоло-[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-(трифлуор-метил)бензамид	MH^- 556,1	2,07	56	A
255		N1-(4-{4-амино-1-[1-(циклопропилметил)-4-пиперидил]-1H-пиразоло-[3,4-d]-пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-2-флуоро-4-(трифлуор-метил)бензамид	MH^- 582,1	2,22	80	A
256		N1-(4-{4-амино-1-[1-(1H-2-пиролил-метил)-4-пиперидил]-1H-пиразоло-[3,4-d]-пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-2-флуоро-4-(трифлуор-метил)бензамид, ацетатна сол	MH^- 607,0	2,45	60	A

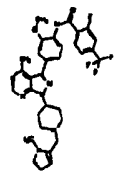
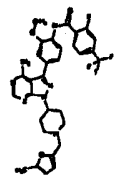
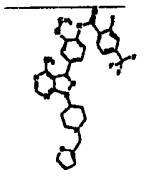
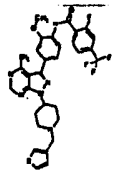
257		N1-(4-{4-амино-1-[1-(1H-2-имидазолил-метил)-4-пиперидил]-1H-пиразоло-[3,4-d]-пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-2-флуоро-4-(трифлуор-метил)бензамид	MH^+ 610,2	2,17	68	B
258		N1-[4-(4-амино-1-{1-[(1-метил-1H-2-имид-азолил)метил]-4-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-2-флуоро-4-(трифлуор-метил)бензамид, ацетатна сол	MH^- 622,0	2,23	56	A
259		N1-[4-(4-амино-1-{1-[(2-метил-1H-4-имид-азолил)метил]-4-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-2-флуоро-4-(трифлуор-метил)бензамид, ацетатна сол	MH^- 622,0	2,05	32	A

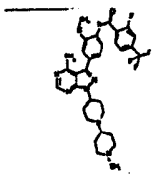
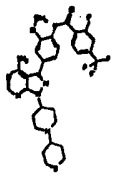
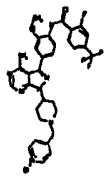
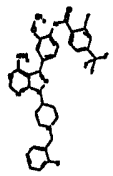
260		N1-[4-(4-амино-1-{1-[(4-метил-1H-5-имидазолил)метил]-4-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-2-флуоро-4-(трифлуор-метил)бензамид, ацетатна сол	MH^- 622,0	2,08	2,08	A
261		N1-(4-{4-амино-1-[1-(1,3-тиазол-2-илметил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-2-флуоро-4-(трифлуор-метил)бензамид	MH^- 625,1	3,15	3,15	A
262		N1-{4-[4-амино-1-{[5-(хидроксиметил)-2-фурил]метил}-4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-(трифлуор-метил)бензамид	MH^- 638,1	2,20	36	A
263		N1-{4-[4-амино-1-(1-метил-4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-(трифлуор-метил)бензамид	MH^- 542,2	2,03	67	A

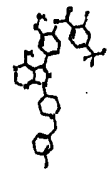
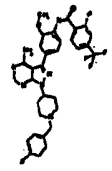
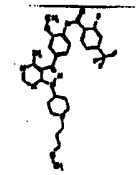
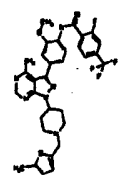
264		N1-{4-[4-амино-1-(1-изопропил-4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-(трифлуор-метил)бензамид	MH^- 570,1	2,08	58	B
265		N1-{4-[4-амино-1-(1-изо-бутил-4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пирими-дин-3-ил]-2-метокси-фенил}-2-флуоро-4-(трифлуор-метил)-бензамид, ацетатна сол	MH^- 584,0	2,43	54	A
266		N1-(4-{4-амино-1-[1-(2-фурилметил)-4-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-2-флуоро-4-(трифлуор-метил)бензамид	MH^- 608,1	3,63	82	A
267		N1-(4-{4-амино-1-[1-(3-фурилметил)-4-пипери-дил]-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-2-флуоро-4-(трифлуор-метил)бензамид	MH^+ 610,2	2,43	54	A

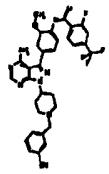
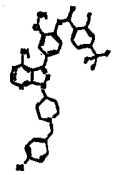
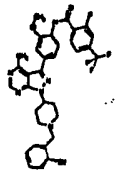
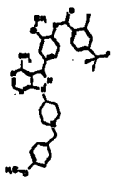
268		N1-(4-{4-амино-1-[1H-4-имидазолил-метил)-4-пиперидил]-1H-пиразоло-[3,4-d]-пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-2-флуоро-4-(трифлуор-метил)бензамид, ацетатна сол	MH^- 608,0	1,90	55	A
269		N1-{4-[4-амино-1-(1-тетрахидро-2H-4-пиранил-4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-(трифлуор-метил)бензамид,	MH^+ 614,2	2,13	91	B
270		Трет-бутил 4-{4-[4-амино-3-(4-{[2-флуоро-4-(три-флуорметил)-бензоил]-амино}-3-метоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил]-1-пиперидил}-1-пиперидинкарбоксилат	MH^+ 713,3	2,57	74	B
271		N1-{4-[4-амино-1-(1-тетрахидро-3-тиофенил-4-пиперидил)-1H-пиразо-ло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-(трифлуор-метил)бензамид	MH^+ 616,2	2,53	102	B

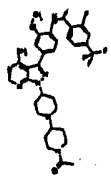
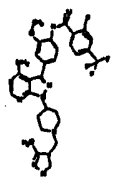
272		N1-{4-[4-амино-1-(1-бензил-4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-(трифлуор-метил)бензамид	MH^- 618,0	2,62	69	A
273		N1-(4-{4-амино-1-[1-(2-пиридилметил)-4-пипери-дил]-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-2-флуоро-4-(трифлуор-метил)бензамид, ацетатна сол	MH^- 619,1	2,32	84	A
274		N1-(4-{4-амино-1-[1-(3-пиридилметил)-4-пипери-дил]-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-2-флуоро-4-(трифлуор-метил)бензамид,	MH^- 619,1	2,32	77	A
275		N1-(4-{4-амино-1-[1-(4-пиридилметил)-4-пипери-дил]-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-2-флуоро-4-(трифлуор-метил)бензамид, ацетатна сол	MH^- 619,1	2,63	81	A

276		N1-[4-(4-амино-1-{1-[(1-метил-1H-2-пиролил)-метил]-4-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-2-флуоро-4-(трифлуор-метил)бензамид, ацетатна сол	MH^- 621,2	2,52	35	B
277		N1-[4-(4-амино-1-{1-[(5-метил-2-фурил)- метил]-4-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-2-флуоро-4-(трифлуор-метил)бензамид, ацетатна сол	MH^- 622,1	2,65	78	A
278		N1-(4-{4-амино-1-[1-(2-тиенилметил)-4-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-2-флуоро-4-(трифлуор-метил)бензамид,	MH^- 624,0	3,00	57	B
279		N1-(4-{4-амино-1-[1-(3-тиенилметил)-4-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-2-флуоро-4-(трифлуор-метил)бензамид, ацетатна сол	MH^+ 626,2	2,55	87	A

280		N1-[4-(4-амино-1-{1-[(1-метилпиперидин-4-ил]-4-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-2-флуоро-4-(трифлуор-метил)бензамид, диацетатна сол	MH^+ 627,2	1,80	72	B
281		N1-{4-[4-амино-1-(1-тетрахидро-2H-4-тио-пиранил-4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-(трифлуор-метил)бензамид	MH^+ 630,2	2,37	20	B
282		4-({4-[4-амино-3-(4-{[2флуоро-4-(три-флуор-метил)бензоил]-амино}-3-метоксифенил)-1H-пиразоло-[3,4-d]-пиримидин-1-ил]-пиперидино}-метил)-1-пиридин-N-оксид	MH^+ 637,2	2,13	93	A
283		N1-(4-{4-амино-1-[1-(2-флуорбензил)-4-пипери-дил]-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-2-флуоро-4-(трифлуор-метил)бензамид,	MH^+ 638,2	3,13	84	A

284		N1-(4-{4-амино-1-[1-(3-флуорбензил)-4-пиперидил]-1H-пиразоло-[3,4-d]-пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-2-флуоро-4-(трифлуор-метил)бензамид,	MH^+ 638,2	3,25	77	A
285		N1-(4-{4-амино-1-[1-(4-флуорбензил)-4-пиперидил]-1H-пиразоло-[3,4-d]-пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-2-флуоро-4-(трифлуор-метил)бензамид,	MH^+ 638,2	2,87	88	A
286		N1-[4-(4-амино-1-{1-[3-(метилсулфанил)пропил]-4-пиперидил}-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-2-флуоро-4-(трифлуор-метил)бензамид	MH^+ 618,2	2,42	76	A
287		N1-[4-(4-амино-1-{1-[(5-метил-2-тиенил)метил]-4-пиперидил}-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-2-флуоро-4-(трифлуор-метил)бензамид	MH^+ 640,2	3,23	73	A

288		N1-(4-{4-амино-1-[1-(3-цианобензил)-4-пиперидил]-1H-пиразоло-[3,4-d]-пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-2-флуоро-4-(трифлуор-метил)бензамид	MH^+ 645,2	3,28	57	A
289		N1-(4-{4-амино-1-[1-(4-цианобензил)-4-пиперидил]-1H-пиразоло-[3,4-d]-пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-2-флуоро-4-(трифлуор-метил)бензамид	MH^+ 645,2	3,32	62	A
290		N1-(4-{4-амино-1-[1-(2-цианобензил)-4-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-2-флуоро-4-(трифлуор-метил)бензамид	MH^+ 645,2	3,78	62	A
291		N1-(4-{4-амино-1-[1-(4-метоксибензил)-4-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-2-флуоро-4-(трифлуор-метил)бензамид	MH^+ 650,2	2,63	45	A

292		N1-[4-(4-амино-1-{1-[(1-ацетил-пиперидин-4-ил]-4-пиперидил}-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-2-флуоро-4-(трифлуор-метил)бензамид	MH^+ 655,2	2,02	71	B
293		N1-[4-(4-амино-1-{1-[(3-метил-1H-4-пиразолил)-метил]-4-пиперидил}-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-2-флуоро-4-(трифлуор-метил)бензамид, ацетатна сол	MH^+ 624,2	2,07	109	A

Пример 294:

Метил2-4-[4-амино-3-(4-[2-флуоро-4-(трифлуорметил)-бензоил]амино-3-метоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил]пиперидиноацетат

N1-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-(трифлуор-метил)бензамид (122 g, 0,230 mmol), метил 2-бромацетат (33 uL, 0,346 mmol) и цезиев карбонат (150 mg, 0,461 mmol) се смесват с DMF (2 mL). Сместа се нагрява при 85°C в продължение на 2 часа. LC/MS показва образуването на два пика, единият от тях е бис-алкилиран, а другият е желания продукт. Суровата смес се пречиства посредством препаративна ВЕТХ с

обърната фаза (Rainin HPLC, колона:Termoquest, hyperprep HS C18, 8 um, 250 x 21,2 mm. Елуенти: 5 % B/A до 100 % B/A в 25 мин.(B: ацетонитрил, A: 50 mM амониево ацетатен буфер, pH 4,5), 21 mL/min), при което се получава метил2-4-[4-амино-3-(4-[2-флуоро-4-(трифлуорметил)-бензоил]амино-3-метокси-фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил]пиперидиноацетат (60 mg, 43 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1,91 (m, 2H), 2,27 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,67 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,75 (d, J = 7,96 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 10,35 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,30 (d, J = 8,13 Hz, 1H), 9,89 (s, 1H). LCMS (Termoquest AQUA single Quad MS, Finnigan BETX – колона: Genesis C18, 3 um, 33 x 4,6 mm. Елуенти: 30 % B/A до 95 % B/A в 4,5 мин.(B: ацетонитрил, A: 50 mM амониево ацетатен буфер, pH 4,5), 0,8 mL/min): MH^+ 602,2, R_t = 2,80 мин.

Пример 295:

Транс-3-[4-(1H-бензо[d]имидазол-1-илметил)-3-метоксифенил]-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин

A. 1-(4-бромбензил)-1H-бензо[d]имидазол

1-Бромо-4-ромметил)бензен (2,50 g, 10 mmol), 1H-бензо[d] имидазол (1,181 g, 10,0 mmol), калиев хидроксид (0,561 mg, 10,0 mmol), калиев карбонат (1,382 mg, 10,0 mmol) и тетра-бутиламониев бромид (0,161 g, 0,5 mmol) се смесват в ксилен (60 mL). Реакционната смес се нагрява при 139°C в продължение на една нощ. Горещата реакционната смес се филтрува и се промива с горещ ксилен. Разтворителя се изпарявя, и остатъка се пречиства посредством флаш колонна хроматография, използвайки дихлорметан/метанол (95:5 до 80:20) като подвижна фаза, при което се получава 1-(4-бромбензил)-1H-бензо[d]-

имидазол (1,193 g, 42 %). ^{1}H NMR ($CDCl_3$-d): δ 5,31 (s, 2H), 7,05 (m, 2H), 7,28 (m, 3H), 7,46 (m, 2H), 7,95 (s, 1H).

B. 1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил]-1H-бензо[d]имидазол

Смес от 1-(4-бромбензил)-1H-бензо[d]имидазол (1,27 g, 4,98 mmol), [1,1'-бис(дифенилфосфино)фероцен] дихлорпаладиев (II) комплекс с дихлорметан (1:1) (0,10 g, 0,12 mol) и калиев ацетат (1,22 g, 12,46 mol) в N,N-диметилформамид (25 mL) се нагрява при 85°C в азотна атмосфера, в продължение на 16 часа. Сместа се оставя да се охлади до обикновена температура, и разтворителя се отстранява при понижено налягане. Към остатъка се прибавя дихлорметан (20 mL), и полученият твърд продукт се отделя чрез филтруване през набивка от целит. Филтрата се концентрира, и остатъка се пречиства посредством флаш колонна хроматография, използвайки дихлорметан/метанол (98:2 до 95:5) като подвижна фаза, при което се получава 1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил]-1H-бензо[d]имидазол (1,38 g, 100 %). ^{1}H NMR ($CDCl_3$-d): δ 1,27 (s, 12H), 5,33 (s, 2H), 7,06 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8,34 Hz, 2H), (m, 3H), 7,84 (d, J = 7,70 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H).

C. Транс-3-[4-(1H-бензо[d]имидазол-1-илметил)-3-метоксифенил]-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

Транс-3-йодо-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (200 mg, 0,453 mol), 1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил]-1H-бензо-[b]имидазол (303 mg, 0,906 mmol) паладий тетракистрифенилфосфин (0,31 mg, 0,027 mmol) и натриев карбонат (155 mg, 10,9 mmol) се смесват с етилен гликол диметилов етер

(5 mL) и вода (2,5 mL). Реакционната смес се нагрява при температура на кипене под обратен хладник в продължение на една нощ, в азотна атмосфера. Разтворителя се отстранява, и остатъка се пречиства посредством препаративна BETX с обърната фаза (Rainin HPLC, колона:Termoquest, hyperprep HS C18, 8 um, 250 x 21,2 mm. Елуенти: 5 % B/A до 100 % B/A в 25 мин.(B: ацетонитрил, A: 50 mM амониево ацетатен буфер, pH 4,5), 21 mL/min), при което се получава транс-3-[4-(1H-бензо[d]имидазол-1-илметил)-3-мет-оксифенил]-1-[4-(4-метил-пиперазино)циклохексил]-1H-пиразо-ло[3,4-d]пиримидин-4-амин (35 mg, 15 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6):
δ 1,46 (m, 2H), 1,95 (m, 10H), 2,13 (s, 3H), 2,32 (m, 5H), 4,62 (m, 1H), 5,78 (s, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,49 (m, 2H), 7,62 (m, 4H), 8,22 (s, 1H), 8,44 (s, 1H). LCMS (Termoquest AQUA single Quad MS, Finnigan BETX – колона: Genesis C18, 3 um, 33 x 4,6 mm. Елуенти: 30 % B/A до 95 % B/A в 4,5 мин.(B: ацетонитрил, A: 50 mM амониево ацетатен буфер, pH 4,5), 0,8 mL/min): MH^+ 522,3, R_t = 0,82 мин.

Пример 296:

N1-(4-{4-амино-1-[1-(2-метоксиетил)-4-пиперидил]-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-2-флуоро-4-(три-флуорметил)бензамид, ацетатна сол

N1-(4-{4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-(трифлуор-метил)бензамид (100 g, 0,189 mmol), 2-брометил метилов етер (20 uL, 0,208 mmol) и калиев карбонат (52 mg, 0,378 mmol) се смесват в DMF (2 mL). Сместа се нагрява при 65°C в продължение на една нощ. Суровата смес се пречиства посредством препаративна BETX с обърната фаза (Rainin HPLC, колона:Termoquest, hyperprep HS C18, 8 um, 250 x 21,2 mm.

Елуенти: 5 % B/A до 100 % B/A в 25 мин.(B: ацетонитрил, A: 50 mM амониево ацетатен буфер, pH 4,5), 21 mL/min), при което се получава N1-(4-{4-амино-1-[1-(2-метоксиетил)-4-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метокси-фенил)-2-флуоро-4-(трифлуорметил)бензамид, ацетатна сол (75 mg, 68 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1,90 (m, 10H), 2,22 (m, 4H), 2,54 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,46 (m, 2H), 3,94 (m, s, 3H), 4,66 (m, 1H), 7,30 (d, J = 8,19 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,74 (d, J = 7,84 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 10,33 Hz, 1H), 7,99 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,30 (d, J = 8,23 Hz, 1H), 9,89 (s, 1H). LCMS (Termoquest AQUA single Quad MS, Finnigan BETX – колона: Genesis C18, 3 um, 33 x 4,6 mm. Елуенти: 30 % B/A до 95 % B/A в 4,5 мин. (B: ацетонитрил, A: 50 mM амониево ацетатен буфер, pH 4,5), 0,8 mL/min): MH^+ 587,2, R_t = 2,17 мин.

Пример 297

N1-(4-{4-амино-1-[1-(цианометил)-4-пиперидил]-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-2-флуоро-4-(трифлуорметил)бензамид

N1-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-(трифлуорметил)бензамид (100 g, 0,189 mmol), 2-бромацетонитрил (14 uL, 0,208 mmol) и цезиев карбонат (52 mg, 0,378 mmol) се смесват в DMF (2 mL). Сместа се разбърква при стайна температура в продължение на една нощ. Суровата смес се пречиства посредством препаративна BETX с обърната фаза (Rainin HPLC, колона:Termoquest, hyperprep HS C18, 8 um, 250 x 21,2 mm. Елуенти: 5 % B/A до 100 % B/A в 25 мин. (B: ацетонитрил, A: 50 mM амониево ацетатен буфер, pH 4,5), 21 mL/min), при което се получава N1-(4-{4-амино-1-[1-(цианометил)-4-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-

метокси-фенил)-2-флуоро-4-(трифлуорметил)бензамид (68 mg, 64 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1,99 (m, 2H), 2,27 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,68 (m, 1H), 7,30 (d, J = 8,21 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,26 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 10,51 Hz, 1H), 7,99 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,30 (d, J = 8,18 Hz, 1H), 9,90 (s, 1H). LCMS (Termoquest AQUA single Quad MS, Finnigan BETX – колона: Genesis C18, 3 um, 33 x 4,6 mm. Елуенти: 30 % B/A до 95 % B/A в 4,5 мин. (B: ацетонитрил, A: 50 mM амониево ацетатен буфер, pH 4,5), 0,8 mL/min): MH^+ 569,2, R_t = 3,03 мин.

Пример 298

N1-(4-{4-амино-1-[1-(2-амино-2-оксоетил)-4-пиперидил]-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-2-флуоро-4-(трифлуорметил)бензамид, ацетатна сол

N1-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-(трифлуор-метил)бензамид (100 g, 0,189 mmol), 2-бромацетонитрил (28 mg, 0,208 mmol) и цезиев карбонат (123 mg, 0,378 mmol) се смесват в DMF (2 mL). Сместа се разбърква при стайна температура в продължение на една нощ. Суровата смес се пречиства посредством препаративна BETX с обърната фаза (Rainin HPLC, колона:Termoquest, hyperprep HS C18, 8 um, 250 x 21,2 mm. Елуенти: 5 % B/A до 100 % B/A в 25 мин. (B: ацетонитрил, A: 50 mM амониево ацетатен буфер, pH 4,5), 21 mL/min), при което се получава N1-(4-{4-амино-1-[1-(2-амино-2-оксоетил)-4-пиперидил]-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-2-флуоро-4-(трифлуорметил)бензамид, ацета-на сол (70 mg, 63 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1,90 (m, 5H), 2,34 (m, 4H), 2,93 (s, 2H), 2,99 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,69 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,30 (d, J = 8,15 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,75

(d, J = 8,15 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 10,30 Hz, 1H), 7,99 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,31 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 9,90 (s, 1H). LCMS (Termoquest AQUA single Quad MS, Finnigan BETX – колона: Genesis C18, 3 um, 33 x 4,6 mm. Елуенти: 30 % B/A до 95 % B/A в 4,5 мин. (B: ацетонитрил, A: 50 mM амониево ацетатен буфер, pH 4,5), 0,8 mL/min): MH^+ 587,2, R_t = 2,17 мин.

Пример 299

1-(1-метил-3-пиперидил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-4-амин ацетат

На разтвор на рацемичен 3-йодо-1-(1-метил-3-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (0,050 g, 0,00014 mol) в диметоксиетан (2,5 mL) и вода (5 mL) се действа с 4-феноксифенилборна киселина (0,033 g, 0,00015 mol), натриев карбонат (0,037 g, 0,00037 mol) и тетракис (трифенил-фосфин) паладий (0) (0,016 mg, 0,000014 mol) при 80°C в продължение на 18 часа. Органичния разтворител се отстранява във вакуум, а суровия продукт се пречиства посредством препаративна RP-BETX (Rainin C18, 8 μm, 300 A, 25 cm; 30 % изократно за пет минути, след това 30 % - 60 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат след 15 мин., 21 mL/min), при което се получава 1-(1-метил-3-пиперидил)-3-(4-фенокси-фенил)-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-4-амин ацетат, под фор-мата на бял твърд продукт (0,040 g, 0,00009 mol). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8,24 (s, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,43 (t, 2H), 7,10 - 7,22 (m, 5H), 4,74 – 4,84 (m, 1H), 2,94 (dd, 1H), 2,79 (d, 1H), 2,36 (t, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,86 – 2,01 (m, 3H), 1,76 – 1,84 (m, 1H), 1,60 – 1,75 (m, 1H); RP-HPLC (Delta Pak C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5% - 85% ацетонитрил - 0,1M амониев ацетат, над 20 мин., 1 mL/min) R_t 13,74 мин. MS: MH^+ 401.

Пример 300

1-[1-(2-метоксиеил)-3-пиперидил]-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-4-амин ацетат

На разтвор на рацемичен 3-йодо-1-[1-(2-метоксиеил)-3-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (0,050 g, 0,00012 mol) в диметоксиетан (2,5 mL) и вода (5 mL) се действа с 4-феноксифенилборна киселина (0,029 g, 0,00014 mol), натриев карбонат (0,033 g, 0,00031 mol) и тетракис (трифенил-фосфин) паладий (0) (0,014 mg, 0,00001 mol) при 80°C в продължение на 20 часа. Органичния разтворител се отстранява във вакуум, а суровия продукт се пречиства посредством препаративна RP-BETX (Rainin C18, 8 μm, 300 A, 25 cm; 30 % изократно за пет минути, след това 30 % - 60 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат след 15 мин., 21 mL/min). Ацетонитрила се отстранява във вакуум, а водната смес се лиофилизира, при което се получава 1-[1-(2-метоксиеил)-3-пиперидил]-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-4-амин ацетат, под формата на бял твърд продукт (0,038 g, 0,00007 mol). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ 8,24 (s, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,43 (t, 2H), 7,09 - 7,22 (m, 5H), 4,71 – 4,82 (m, 1H), 3,44 (t, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,04 (dd, 1H), 2,91 (d, 1H), 2,47 – 2,60 (m, 3H), 1,94 – 2,09 (m, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,75 – 1,84 (m, 1H), 1,57 – 1,74 (m, 1H); RP-HPLC (Delta Pak C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5% - 85% ацетонитрил - 0,1M амониев ацетат, над 20 мин., 1 mL/min) R_t 14,26 мин. MS: MH^+ 445.

Пример 301

Транс1-{4-[4-амино-3-(3-хлоро-4-{[4-(трифлуорметил)бензоил]-амино}фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил]циклохексил}-4-метилхексахидропиразиндиум дималеат

A. Трет-бутил N-(4-бромо-2-хлорфенил)карбамат

Разтвор на 4-бромо-2-хлоранилин (5,00 g, 0,0242 mol) в тетрахидрофуран (50 mL) взаимодейства с 1,0 M разтвор на натриев бис(триметилсилил)амид в тетрахидрофуран (53,2 mL, 0,0532 mmol). Сместа се разбърква в продължение на 15 минути при обикновенна температура. Прибавя се ди-трет-бутил дикарбонат (6,34 g, 0,0290 mol), и разтвора се разбърква в продължение на 2 часа. Разтворителят се отстранява във вакуум, и суровия продукт се пречиства посредством флаш колонна хроматография със силициев диоксид, използвайки хептан/етил ацетат (4:1). Разтворителят се отстранява във вакуум, при което се получава трет-бутил N-(4-бромо-2-хлорфенил)карбамат, под формата на бял твърд продукт (4,214 g, 0,0137 mol); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,75 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H), 1,46 (s, 9H);
TLC (хептан/етилацетат 4:1) R_f 0,54.

B. Трет-бутил N-[2-хлоро-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]карбамат

Смес от трет-бутил N-(4-бромо-2-хлорфенил)карбамат (2,10 g, 0,00685 mol), диборен пинаколов естер (2,09 g, 0,00822 mol), [1,1'-бис(дифенилфосфино)фероцен]дихлорпаладий(II) комплекс с дихлорметан (1:1) (0,17 g, 0,00021 mol) и калиев ацетат (2,02 g, 0,02055 mol) в N,N-диметилформамид (50 mL) се нагрява при 80°C в азотна атмосфера в продължение на 6 часа. Разтворителят се отстранява във вакуум. Остатъка се разпрашава с хептан (70 mL), и получения твърд

продукт се отстранява чрез филтруване през набивка от Celite® 521. Хептана се отстранява във вакуум, при което се получава трет-бутил N-[2-хлоро-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]карбамат, под формата на сив твърд продукт (1,93 g, 0,00546 mol); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,65 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,56 (dd, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,29 (s, 12H).

C. Транс трет-бутил N-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-хлорфенил)карбамат

Смес от транс-3-йодо-1-[4-(4-метилпиперазино)-циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (2,20 g, 0,00498 mol), трет-бутил N-[2-хлоро-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диокса-боролан-2-ил)фенил]карбамат (1,93 g, 0,00548 mol), натриев карбонат (1,32 g, 0,01245 mol) в 1,2-диметоксиетан (50 mL) и вода (100 mL) се разбъркват бързо, и се прибавя тетракис-(трифенилфосфин)паладий(0) (0,345 g, 0,00030 mol). Реакционната смес разбърква в продължение на 6 часа при 80°C, след което се прибавя допълнително тетракис(трифенилфосфин)-паладий(0) (0,345 g, 0,00030 mol). Реакционната смес разбърква в продължение на още 16 часа при 80°C. Разтворителите се отстраняват във вакуум, и остатъка се разделя между етил ацетат (100 mL) и наситен воден разтвор на натриев бикарбонат (200 mL). Фазите се разделят и водната фаза се екстрахира с етил ацетат (3 x 75 mL). Комбинираните органични фази се сушат над магнезиев сулфат, и разтворителя се отстраняват във вакуум. Продукта се пречиства посредством флаш колонна хроматография на силициев диоксид, използвайки дихлорметан/метанол/амониев хидроксид (90:10:0,5). Разтворителя се отстраняват във вакуум, при което

се получава транс трет-бутил N-(4-{4-амино-1-[4-метил-пиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-хлорфенил)карбамат, под формата на бял твърд продукт (1,993 g, 0,368 mol):

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,76 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H), 4,58 – 4,71 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,89 – 2,61 (m, 15H), 1,49 (s, 9H), 1,40 – 1,48 (m, 2H); TLC (дихлорметан/метанол = 90:10) R_f 0,13, MS: M^+ 541.

D. Транс3-(4-амино-3-хлорфенил)-1-[4-(4-метил-пиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин

Транс трет-бутил N-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)-циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-хлор-фенил)карбамат (1,993 g, 0,00368 mol) се прибавя към разтвор на 20 % трифлуороцетна киселина в дихлорметан. Сместа се разбърква в продължение на 2 часа при обикновенна температура. Разтворителя се отстраняват във вакуум, и остатъка се разтваря в дихлорметан (50 mL), и се промива с 1,0 M воден разтвор на натриев хидроксид (2 x 25 mL). Органичния слой се суши над магнезиев сулфат, и разтворителя се отстраняват във вакуум, при което се получава транс3-(4-амино-3-хлорфенил)-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (1,564 g, 0,00355 mol), под формата на бял твърд продукт: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,20 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,31 (dd, 1H), 6,92 (d, 1H), 4,57 – 4,63 (m, 1H), 2,23 – 2,55 (m, 9H), 2,14 (s, 3H), 1,89 – 2,08 (m, 6H), 1,38 - 1,52 (m, 2H); TLC (дихлорметан/метанол = 90:10) R_f 0,08, MS: M^+ 441.

E. ТрансN1-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)-циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-хлорфенил)-4-(трифлуорфенил)бензамид дималеат

Към смес от 3-(4-амино-3-хлорфенил)-1-[4-(4-метил-пиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин (0,200 g, 0,00045 mol) в пиридин (5 mL) при -10°C, се прибавя на капки 4-(трифлуорметил)-1-бензенкарбонил хлорид (0,188 g, 0,00090 mol), като температурата се поддържа под -5°C. Сместа се разбърква при -10°C в продължение на 15 минути, и след това при обикновенна температура в продължение на 18 часа. След прибавяне на 1N воден разтвор на натриев хидроксид (1,0 mL), сместа се разбърква в продължение на един час. Разтворителя се отстранява във вакуум, и остатъка се разделя между етил ацетат (15 mL) и вода (30 mL). Слоевете се разделят и водния слой се екстрахира с етил ацетат (15 mL), а комбинираните органични слоеве се сушат над магнезиев сулфат. Разтворителя се отстраняват във вакуум, и остатъка се пречиства посредством препаративна RP-BETX (Rainin C18, 8 μm, 300 A, 25 cm; 30 % изократно за пет минути, след това 30 % - 60 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат за 15 мин., 21 mL/min). Ацетонитрила се отстранява във вакуум, и водната смес се лиофилизира, при което се получава пречистената свободна основа (0,032 g, 0,000052 mol). Свободната основа се разтваря в абсолютен етанол (4 mL) и се нагрява при температура на кипене под обратен хладник. След прибавяне на разтвор от малеинова киселина (0,018 g, 0,000156 mol) в абсолютен етанол (1 mL), разтвора се нагрява при температура на кипене под обратен хладник в продължение на още 15 минути. Сместа се охлажда до обикновенна температура, и получената утайка се филтрува, промива се с минимално количество

абсолютен етанол. Утайката се суши във вакуум, при което се получава транс N1-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил}-2-хлорфенил)-4-(трифлуорметил)бензамид дималеат, под формата на бял твърд продукт (0,020 g, 0,00002 mol):

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,42 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,20 (d, 2H), 7,96 (d, 2H), 7,80 – 7,83 (m, 2H), 7,46 (dd, 1H), 6,80 – 7,20 (b, 2H), 6,13 (s, 4H), 4,61 – 4,73 (m, 1H), 2,52 – 2,64 (m, 4H), 2,23 – 2,46 (m, 5H), 2,16 (s, 3H), 1,90 – 2,10 (m, 6H), 1,42 - 1,56 (m, 2H);

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат над 20 минута, 1 mL/min) R_t 14,97 мин. MS: MH^+ 613.

Пример: 302

Транс N1-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-хлорфенил)-4-(трифлуорметокси)бензамид дималеат

Към смес от 3-(4-амино-3-хлорфенил)-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (0,200 g, 0,00045 mol) в пиридин (5 mL) при -10°C се прибавя на капки 4-(трифлуорметокси)-1-бензенкарбонил хлорид (0,203 g, 0,00091 mol), като температурата се поддържа под -5°C. Сместа се разбърква при -10°C в продължение на 15 минути, и след това при обикновенна температура в продължение на 18 часа. След прибавяне на 1N воден разтвор на натриев хидроксид (1,0 mL), сместа се разбърква в продължение на един час. Разтворителя се отстраняват във вакуум, и остатъка се разделя между етил ацетат (15 mL) и вода (30 mL). Слоевете се разделят и водния слой се екстрахира с етил ацетат (15 mL), а комбинираните органични слоеве се сушат над магнезиев

сулфат. Разтворителя се отстранява във вакуум, и остатъка се пречиства посредством препаративна RP-BETX (Rainin C18, 8 μm, 300 A, 25 cm; 30 % изократно за пет минути, след това 30 % - 60 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат за 15 мин., 21 mL/min). Ацетонитрила се отстранява във вакуум, и водната смес се лиофилизира, при което се получава пречистената свободна основа (0,034 g, 0,000054 mol). Свободната основа се разтваря в абсолютен етанол (4 mL) и се нагрява при температура на кипене под обратен хладник. Прибавя се разтвор на малеинова киселина (0,019 g, 0,000162 mol) абсолютен етанол (1 mL), и разтвора се нагрява при температура на кипене под обратен хладник в продължение на още 15 минути. Сместа се охлажда до обикновенна температура, и получената утайка се филтрува, промива се с минимално количество абсолютен етанол. Утайката се суши във вакуум, при което се получава транс N1-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-хлорфенил)-4-(трифлуорметокси)бензамид дималеат, под формата на бял твърд продукт (0,020 g, 0,00002 mol):

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,29 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,14 (d, 2H), 7,78 – 7,87 (m, 2H), 7,68 (dd, 1H), 7,57 (d, 2H), 6,80 – 7,20 (b, 2H), 6,11 (s, 4H), 4,65 – 4,77 (m, 1H), 2,38 – 2,60 (m, 12H), 1,95 - 2,15 (m, 6H), 1,51 - 1,68 (m, 2H);

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат над 20 минута, 1 mL/min) R_t 15,41 мин. MS: MH^+ 629.

Пример 303:

Транс 3-(3-хлоро-4-{[(5-метил-2-фурил)метил]амино}фенил)-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин ацетат

Смес от 3-(4-амино-3-хлорфенил)-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (0,200 g, 0,00045 mol) в 1,2-дихлорметан (20 mL) взаимодейства с 5-метил-2-фурфурал (0,052 g, 0,00048 mol), оцетна киселина (0,095 g, 0,00159 mol) и натриев триацетоксиборохидрид (0,336 g, 0,00159 mol) при обикновенна температура. Добавят се допълнително два еквивалента натриев триацетоксиборохидрид (0,672 g, 0,318 mol), в два интервала от по 24 часа. Разтворителите се отстраняват във вакуум, и остатъка се разделя между хлороформ (25 mL) и наситен воден разтвор на натриев бикарбонат (50 mL). Фазите се отделят, и водната фаза се екстрахира с хлороформ (2 x 25 mL). Комбинираните органични фази се сушат над магнезиев сулфат, и разтворителя се отстраняват във вакуум. Остатъка се пречиства посредством препаративна RP-BETX (Rainin C18, 8 μm, 300 A, 25 cm; 30 % изократно за пет минути, след това 30 % - 60 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат за 15 мин., 21 mL/min). Ацетонитрила се отстранява във вакуум, и водната смес се лиофилизира, при което се получава транс 3-(3-хлоро-4-{[(5-метил-2-фурил)метил]амино}фенил)-1-[4-(4-метил-пиперазино)-циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин ацетат под формата на бял твърд продукт (0,129 g, 0,00022 mmol):

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,20 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,20 (d, 1H), 6,14 (t, 1H), 5,98 (d, 1H), 4,55 – 4,66 (m, 1H), 4,38 (d, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,18 –2,61 (m, 10H), 2,14 (s, 3H), 1,91 (s, 3H), 1,87 – 2,09 (m, 5H), 1,37 – 1,53 (m, 2H); RP-

BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 95 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат над 20 минута, 1 mL/min) R_t 14,48 мин. MS: MH^+ 535.

Пример 304:

Транс 3-{3-хлоро-4-[(2-хлоро-6-флуорбензил)амино]фенил}-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин ацетат

Смес от 3-(4-амино-3-хлорфенил)-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (0,200 g, 0,00045 mol) в 1,2-дихлорметан (20 mL) взаимодейства с 2-хлоро-6-флуорбензалдехид (0,076 g, 0,00048 mol), оцетна киселина (0,095 g, 0,00159 mol) и натриев триацетоксиборохидрид (0,336 g, 0,00159 mol) при обикновенна температура. Добавят се допълнително три еквивалента натриев триацетоксиборохидрид (1,008 g, 0,00477 mol), през три интервала от по 24 часа, след което всички изходни продукти са изконсумирани. Разтворителите се отстраняват във вакуум, и остатъка се разделя между хлороформ (25 mL) и наситен воден разтвор на натриев бикарбонат (50 mL). Фазите се отделят, и водната фаза се екстрахира с хлороформ (2 x 25 mL). Комбинираните органични фази се сушат над магнезиев сулфат, и разтворителя се отстраняват във вакуум. Остатъка се пречиства посредством препаративна RP-BETX (Rainin C18, 8 μm, 300 A, 25 cm; 30 % изократно за пет минути, след това 30 % - 60 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат за 15 мин., 21 mL/min). Ацетонитрила се отстранява във вакуум, и водната смес се лиофилизира, при което се получава транс 3-{3-хлоро-4-[(2-хлоро-6-флуорбензил)амино]фенил}-1-[4-(4-метил-пиперазино)-циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин ацетат под формата на бял твърд продукт (0,074 g, 0,00011 mmol):

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,20 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,35 – 7,47 (m, 4H), 6,99 (d, 1H), 5,75 (t, 1H), 4,55 – 4,66 (m, 1H), 4,57 (d, 2H), 2,25 – 2,61 (m, 11H), 2,16 (s, 3H), 1,91 (s, 3H), 1,87 – 2,09 (m, 4H), 1,37 – 1,53 (m, 2H);

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 95 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат над 20 минута, 1 mL/min) R_t 15,97 мин. MS: MH^+ 583.

Пример 305:

Транс-N1-(4-{4-амино-1-[1-(1H-2-имидазолилкарбонил)-4-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метокси-фенил)-(транс)-2-фенил-1-циклопропанкарбоксамид малеат

Смес от N1-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-фенил-1-циклопропан-карбоксамид (0,200 g, 0,00041 mol) в толуен (10 mL) взаимодейства с 5H,10H-диимидазо[1,5-a:1,5-d]пиразин-5,10-дион (0,040 g, 0,00021 mol) при температура на кипене под обратен хладник в продължение на 18 часа. Прибавя се допълнителен еквивалент от 5H,10H-диимидазо[1,5-a:1,5-d]-пиразин-5,10-дион, и сместа се нагрява при температура на кипене под обратен хладник в продължение на още 6 часа. Разтворителя се отстранява във вакуум, и остатъка се пречиства посредством препаративна RP-BETX (Rainin C18, 8 μm, 300 A, 25 cm; 30 % изократно за пет минути, след това 30 % - 60 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат за 15 мин., 21 mL/min). Ацетонитрила се отстранява във вакуум, и водната смес се лиофилизира, при което се получава свободната основа (0,103 g, 0,00017 mol). Свободната основа се разтваря в абсолютен етанол (10 mL) и се нагрява при температура на кипене под обратен хладник. След прибавяне на разтвор на малеинова киселина (0,030 g, 0,00034 mol) в абсолютен етанол (1 mL), разтвора се нагрява

при температура на кипене под обратен хладник в продължение на 15 минути, като след това време се образува утайка. Сместа се охлажда до обикновенна температура, и получената утайка се филтрува, промива се с минимално количество абсолютен етанол. Утайката се суши във вакуум, при което се получава транс-N1-(4-{4-амино-1-[1-(1H-2-имидазолилкарбонил)-4-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-(транс)-2-фенил-1-цикло-пропанкарбоксамид малеат, под формата на бял твърд продукт (0,055 g, 0,00008 mol):

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9,63 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,00 (b, 1H), 7,74 (b, 1H), 7,43 – 7,48 (m, 1H), 7,16 - 7,33 (m, 7H), 6,21 (s, 2H), 4,97 - 5,13 (m, 1H), 2,91 – 3,47 (m, 4H), 2,53 – 2,65 (m, 1H), 2,30 – 2,45 (m, 1H), 2,07 – 2,26 (m, 2H), 1,95 – 2,07 (m, 2H), 1,45 – 1,50 (m, 1H), 1,28 – 1,32 (m, 1H);

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 95 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат над 20 минута, 1 mL/min) R_t 14,17 мин. MS: MH^+ 578.

Пример 306:

Цис N1-(4-{4-амино-1-[4-(2-аминоетил)-4-хидроксициклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-(транс)2-фенил-1-циклопропанкарбоксамид ацетат

А. Цис N1-(4-{4-амино-1-[4-(цианометил)- 4-хидроксициклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-(транс)-2-фенил-1-циклопропанкарбоксамид

Смес от цис N1-{4-[4-амино-1-(1-оксаспиро[2,5]окт-6-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-(транс)-2-фенилциклопропан-1-карбоксамид (0,605 g, 0,0012 mol), литиев перхлорат (0,189 g, 0,0018 mol) и калиев цианид (0,116 g,

0,0018 mol) в ацетонитрил (60 mL) се нагрява при 80°C в продължение на два дена. Охлажда се до обикновенна температура, разрежда се с вода (30 mL), и се екстрахира с диетилов етер (3 x 30 mL). Комбинираните органични фази се сушат над магнезиев сулфат. Разтворителя се отстраняват във вакуум, и суровия продукт се пречиства посредством флаш колонна хроматография със силициев диоксид, използвайки дихлорметан/метанол (95:5). Разтворителят се отстранява във вакуум, при което се получава цис N1-(4-{4-амино-1-[4-(цианометил)-4-хидроксициклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-(транс)-2-фенил-1-цикло-пропан карбоксамид, под формата на бял твърд продукт (0,602 g, 0,0011 mol):
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9,64 (s, 1H), 8,23 (t, 2H), 7,31 (t, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,17 (m, 4H), 4,61 – 4,62 (m, 1H), 3,91 (s, 1H), 2,66 (s, 2H), 2,55 – 2,62 (m, 1H), 2,31 – 2,45 (m, 3H), 1,58 – 1,89 (m, 6H), 1,45 – 1,53 (m, 1H), 1,28 – 1,38 (m, 1H);
RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат над 20 минута, 1 mL/min) R_t 15,21 мин. MS: MH^+ 538.

B. Цис N1-(4-{4-амино-1-[4-(2-аминоетил)-4-хидроксициклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-(транс)2-фенил-1-циклопропанкарбоксамид ацетат

Към разтвор на цис N1-(4-{4-амино-1-[4-(цианометил)-4-хидроксициклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-(транс)-2-фенил-1-циклопропан карбоксамид (0,200 g, 0,00037 mol) в метанол (20 mL) и амониев хидроксид (1 mL), се прибавя Реней никел (0,5 mL). Сместа се разбърква в продължение на 18 часа във водородна атмосфера (1 атм.). Реакционната смес се филтрува през целит и разтворителя се отстранява във вакуум. Остатъка се пречиства посредством

препаративна RP-BETX (Rainin C18, 8 μm, 300 A, 25 cm; 30 % изократно за пет минути, след това 30 % - 60 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат за 15 мин., 21 mL/min). Ацетонитрила се отстранява във вакуум, и водната смес се лиофилизира, при което се получава цис N1-(4-{4-амино-1-[4-(2-аминоетил)-4-хидроксициклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-(транс)2-фенил-1-циклопропанкарбоксамид ацетат, под формата на бял твърд продукт (0,045 g, 0,000083 mol):

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9,64 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,22 – 8,24 (m, 1H), 7,17 - 7,33 (m, 7H), 4,65 – 4,67 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,84 – 2,91 (m, 1H), 2,53 – 2,55 (m, 1H), 2,33 – 2,40 (m, 4H), 1,85 (s, 3H), 1,35 – 1,80 (m, 9H), 1,30 – 1,33 (m, 1H);

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат над 20 минута, 1 mL/min) R_t 13,29 мин. MS: MH^+ 444.

Пример 308:

Цис N1-(4-{4-амино-1-[4-(2-амино-2-оксоетил)-4-хидроксициклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-(транс)-2-фенил-1-циклопропанкарбоксамид

Към добре разбъркван разтвор на цис N1-(4-{4-амино-1-[4-(цианометил)-4-хидроксициклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-(транс)-2-фенил-1-циклопропанкарбоксамид (0,200 g, 0,00037 mol), в диметилсулфоксид (4 mL) се прибавя калиев карбонат (0,216 g, 0,00156 mol) при обикновенна температура. Прибавя се на капки 30 % воден разтвор на водороден пероксид (0,6 mL), като температурата се поддържа константна. Сместа се разбърква при обикновенна температура в продължение на 32 часа. Към сместа се прибавя вода (20 mL), и утайката, която се образува, се филтрува. Утай-

ката се промива с вода, и се суши във вакуум. Твърдия продукт се пречиства посредством препаративна RP-BETX (Rainin C18, 8 μm, 300 A, 25 cm; 30 % изократно за пет минути, след това 30 % - 60 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат за 15 мин., 21 mL/min). Ацетонитрила се отстранява във вакуум, и водната смес се лиофилизира, при което се получава цис N1-(4-{4-амино-1-[4-(2-амино-2-оксоетил)-4-хидроксициклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-(транс)-2-фенил-1-цикло-пропанкарбоксамид, под формата на бял твърд продукт (0,117 g, 0,00021 mol):

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9,64 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,43 – 7,48 (m, 1H), 7,15 - 7,35 (m, 7H), 7,05 – 7,10 (m, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,61 – 4,71 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,54 – 2,64 (m, 1H), 2,30 – 2,44 (m, 3H), 2,24 (s, 2H), 1,55 – 1,81 (m, 6H), 1,45 – 1,53 (m, 1H), 1,28 – 1,36 (m, 1H);

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат над 20 минута, 1 mL/min) R_t 14,05 мин. MS: MH^+ 556.

Пример 308:

Цис N1-[4-(4-амино-1-{4-[(диметиламино)метил]-4-хидроксициклохексил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-2-метоксифенил]-(транс)-2-фенил-1-циклопропанкарбоксамид ацетат

Към разтвор на цис N1-{4-[4-амино-1-(1-оксаспиро[2,5]окт-6-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-(транс)-2-фенилциклопропан-1-карбоксамид (0,190g,0,000302 mol), в 2-пропанол (10 mL) се прибавя 2M разтвор на диетиламин в метанол (0,91 mL), и получената смес се нагрява при 65°C в епруветка под налягане в продължение на 18 часа. Разтворителя се отстранява във вакуум, и остатъка се пречиства посредством препаративна RP-BETX (Rainin C18, 8 μm, 300 A,

25 cm; 30 % изократно за пет минути, след това 30 % - 60 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат за 15 мин., 21 mL/min). Ацетонитрила се отстранява във вакуум, и водната смес се лиофилизира, при което се получава цис N1-[4-(4-амино-1-{4-[(диметиламино)метил]-4-хидрокси-циклохексил}-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-3-ил)-2-метокси-фенил]-(транс)-2-фенил-1-циклопропанкарбоксамид ацетат, под формата на бял твърд продукт (0,109 g, 0,000177 mol):

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9,64 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,22 – 8,24 (m, 1H), 7,17 - 7,33 (m, 7H), 4,56 – 4,68 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,54 – 2,64 (m, 1H), 2,30 – 2,44 (m, 3H), 2,28 (s, 6H), 2,24 (s, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,63 – 1,78 (m, 4H), 1,44 – 1,58 (m, 3H), 1,28 – 1,36 (m, 1H); RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат над 20 минута, 1 mL/min) R_t 13,54 мин. MS: MH^+ 556.

Пример 310:

Транс N2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-(2R)-тетрахидро-1H-2-пиролкарбоксамид ацетат

Разтвор на транс 3-(4-амино-3-метоксифенил)-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (0,200 g, 0,00046 mol) в N,N-диметилформамид (10 mL) взаимодейства с 1-хидрокси-7-азабензотриазол (0,068 g, 0,00050 mol), 1-(3-диметиламинопропил)-3-етилкарбодиимид хидрохлорид (0,132 g, 0,00069 mol), D-Boc-пролин (0,108 g, 0,00050 mol) и N,N-диизопропилетиламин (0,184 g, 0,00142 mol) при обикновенна температура, в продължение на 24 часа. Разтворителя се отстранява във вакуум, а остатъка се разделя между дихлорметан (10 mL) и 5 % воден разтвор на лимонена киселина (20 mL). Слоевете се разделят, и водния слой се

екстрахира с дихлорметан (2 x 10 mL). Комбинираните органични фази се промиват с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат (15 mL), и се сушат над магнезиев сулфат. Разтворителя се отстраняват във вакуум, и остатъка се разбърква в 20 % трифлуороцетна киселина в дихлорметан в продължение на 6 часа при обикновенна температура. Разтворителя се отстраняват във вакуум, и остатъка се се пречиства посредством препаративна RP-BETX (Rainin C18, 8 μm, 300 A, 25 cm; 5 % изократно за пет минути, след това 5 % - 40 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат за 20 мин., 21 mL/min). Ацетонитрила се отстранява във вакуум, и водната смес се лиофилизира, при което се получава транс N2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-(2R)тетрахидро-1H-2-пирол-карбоксамид ацетат (0,096 g, 0,00016 mol), под формата на бял твърд продукт.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,33 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 4,58 – 4,69 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,77 (dd, 1H), 2,96 – 3,04 (m, 1H), 2,74 – 2,84 (m, 1H), 2,47 – 2,58 (m, 5H), 2,23 – 2,45 (m, 5H), 2,14 (s, 3H), 1,91 (s, 3H), 1,88 – 2,11 (m, 7H), 1,78 – 1,88 (m, 1H), 1,60 – 1,69 (m, 2H), 1,39 – 1,54 (m, 2H);

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат над 20 минута, 1 mL/min) R_t 8,47 мин. MS: MH^+ 534.

Пример 311:

4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиридиниумолат

A. 4-(4-амино-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-пиридиниумолат

Разтвор на 3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (5,00 g, 0,019 mol) в N,N-диметилформамид (50 mL) взаимодейства с 60 % натриев хидрид в масло (0,92 g, 0,023 mol) при обикновенна температура. Сместа се разбърква в продължение на 15 минути, и се прибавя 4-нитропиридин-N-оксид (5,37 g, 0,038 mol). Сместа се нагрява при 100°C в продължение на 18 часа. Утайката, която се образува, се филтрува, промива се с N,N-диметилформамид и етил ацетат, при което се получава 4-(4-амино-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил)-1-пиридиниумолат (3,79 g, 0,011 mol), под формата на червеникавокафяв твърд продукт:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,38 (s, 1H), 8,34 (d, 2H), 8,24 ((d, 2H); RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5% - 95 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат над 10 минута, 1 mL/min) R_t 7,36 мин. MS: MH^+ 355.

B. 4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил]-1-пиридиниумолат

Суспензия от 4-(4-амино-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил)-1-пиридиниумолат (0,140 g, 0,00040 mol), в диметоксиетан (7 mL) и вода (15 mL) взаимодейства с 4-феноксифенилборна киселина (0,093 g, 0,00043 mol), натриев карбонат (0,105 g, 0,000109 mol) и тетракис(трифенилфосфин)-паладий (0) (0,046 g, 0,00004 mol) при 80°C в продължение на 18 часа. Твърдия продукт се отфилтрува, при което се получава 4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-

1-ил]-1-пиридиниумолат (0,138 g, 0,00035 mol), под формата на кафяв твърд продукт. Една част (0,040 g, 0,00010 mol) се пречиства посредством препаративна RP-BETX (Rainin C18, 8 μm, 300 A, 25 cm; 40 % изократно за пет минути, след това 40 % - 100 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат за 30 мин., 21 mL/min). Ацетонитрила се отстранява във вакуум, и водната смес се лиофилизира, при което се получава 4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиридиниумолат под формата на бял твърд продукт (0,013 g, 0,00003 mol).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,44 (s, 1H), 8,34 – 8,41 (m, 4H), 7,77 (d, 2H), 7,45 (t, 2H), 7,13 – 7,24 (m, 5H);

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 95 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат над 20 минута, 1 mL/min) R_t 14,66 мин. MS: MH^+ 397.

Пример 312:

3-(4-феноксифенил)-1-(4-пиридил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин

Суспензия от 4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиридиниумолат (0,100g, 0,00025mol), и 10 % паладий върху въглен (0,016 g, 0,00002 mol) в оцетна киселина (3 mL) взаимодейства с натриев хипофосфит монохидрат (0,033 g, 0,00038 mol) при 60°C. След 2 часа се прибавя допълнително 10 % паладий върху въглен (0,016 g, 0,00002 mol). Сместа се разбърква в продължение на 18 часа, след което прибавят допълнително 10 % паладий върху въглен (0,016 g, 0,00002 mol) и натриев хипофосфит монохидрат (0,033 g, 0,00038 mol). Сместа се разбърква в продължение на още 24 часа. Сместа се филтрува през Целит® 521, промива се с оцетна киселина. Разтворителя се отстранява във вакуум, и

остатъка се пречиства посредством препаративна RP-BETX (Rainin C18, 8 mm, 300 A, 25 cm; 40 % изократно за пет минути, след това 40 % - 100 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат за 30 мин., 21 mL/min). Ацетонитрила се отстранява във вакуум, и водната смес се лиофилизира, при което се получава 3-(4-феноксифенил)-1-(4-пиридил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (0,020 g, 0,00005 mol), под формата на бял твърд продукт: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,71 (d, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,39 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,46 (t, 2H), 7,13 – 7,25 (m, 5H);
RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 95 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат над 20 минута, 1 mL/min) R_t 17,31 мин. MS: MH^+ 381.

Пример 313:

N2-{4-[4-амино-1-(4-пиридил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид

A. N2-{4-[4-амино-1-(4-пиридил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-1-метил-1H-2-индол-карбоксамид

Суспензия от 4-(4-амино-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил)пиридиниумолеат (0,500 g, 0,0014 mol) в диметоксиетан (15 mL) и вода (30 mL) взаимодействат с N2-[2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-фенил]-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид (0,631 g, 0,00155 mol), натриев карбонат (0,374 g, 0,0035 mol) и тетракис(трифенил-фосфин)паладий (0) (0,163 g, 0,00014 mol) при 80°C в продължение на 18 часа. Твърдият продукт се отфилтрува, и се промива с вода. Твърдият продукт се суспендира в етил ацетат в продължение на 18 часа и се филтрува, промива се с етил ацетат. Твърдият продукт се суши във вакуум, при което се получава суров 4-[4-амино-3-(3-метокси-4-[(1-метил-1H-2-

индол)-карбонил]аминофенил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-пиридиниумолеат (0,523 g, 0,0010 mol), под формата на кафяв твърд продукт:

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 95 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат над 10 минута, 1 mL/min) R_t 10,92 мин; MS: MH^+ 507.

B. N2-{4-[4-амино-1-(4-пиридил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-1-метил-1H-2-индол-карбоксамид

Суспензия от 4-[4-амино-3-(3-метокси-4-{[(1-метил-1H-2-индолил)карбонил]амино}фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил)1-пиридиниумолат (0,200 g, 0,00039 mol) и 10 % паладий върху въглен (0,042 g, 0,00004 mol) в оцетна киселина (3 mL) взаимодейства с натриев хипофосфит монохидрат (0,063 g, 0,00059 mol) при 60°C в продължение на 2 часа. Прибавят се допълнително 10 % паладий върху въглен (0,042 g, 0,00004 mol) и натриев хипофосфит (0,045 g, 0,00042 mol), и сместа се разбърква в продължение на 24 часа. Разтворителя се отстранява във вакуум, и остатъка се суспендира в метанол в продължение на 4 часа. Сместа се филтрува през Целит® 521, промива се с метанол. Разтворителя се отстранява във вакуум, а остатъка се пречиства посредством препаративна RP-BETX (Rainin C18, 8 mm, 300 A, 25 cm; 50 % изократно за пет минути, след това 50 % - 100 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат за 25 мин., 21 mL/min). Ацетонитрила се отстранява във вакуум, и водната смес се лиофилизира, при което се получава N2-{4-[4-амино-1-(4-пиридил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метокси-фенил}-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид (0,020 g, 0,00004 mol), под формата на бял твърд продукт:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9,48 (s, 1H), 8,72 (d, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,42 (d, 2H), 8,20 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,16 (t, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,99 (s, 1H); RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат над 20 минута, 1 mL/min) R_t 19,50 мин. MS: MH^+ 491.

Пример 314:

1-(6-амино-3-пиридил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин; и

Пример 315:

3-(4-феноксифенил)-1-(2-пиридил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин

Разтвор на 3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин (0,200 g, 0,00079 mol) в N-метил пиролидинон (10 mL) взаимодейства с 60 % натриев хидрид в масло (0,032 g, 0,00079 mol). След като спре отделянето на газ, сместа се разбърква при обикновенна температура в продължение на 30 минути, и се прибавя 5-бромо-2-нитропиридин (0,161 g, 0,00079 mol), и се нагрява при 40°C в продължение на 18 часа. Прибавя се допълнително 60 % натриев хидрид в масло (0,032 g, 0,00079 mol), и сместа се разбърква в продължение на още 2 часа. Разтворителя се отстраняват във вакуум, и остатъка се разделя между дихлорметан (15 mL) и вода (25 mL). Слоевете се разделят, и водния слой се екстрахира с дихлорметан (2 x 15 mL). Комбинираните органични слоеве се промиват със солна луга, и се сушат над магнезиев сулфат. Разтворителя се отстранява във вакуум, и остатъка се пречиства посредством флаш колонна хроматография със силициев диоксид, използвайки хептан/етил ацетат (1:2) като елуент, при което се получават два продукта. По-малко полярното съедине-

ние, 1-(6-нитро-3-пиридил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-4-амин, се суспендира в абсолютен етанол (10 mL), и се прибавят N,N-диметилформамид (5 mL) и 10 % паладий върху въглен (0,007 g). Сместа се разбърква в балон от водородна атмосфера в продължение на 18 часа. Сместа се филтрува през Целит® 521, промива се с абсолютен етанол. Разтворителя се отстранява във вакуум, при което се получава 1-(6-амино-3-пиридил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин (0,007 g, 0,00002 mol), под формата на бял твърд продукт:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,53 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,44 (t, 2H), 7,12 – 7,23 (m, 5H), 6,60 (d, 1H), 6,20 (s, 2H); RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат над 20 минута, 1 mL/min) R_t 15,38 мин. MS: MH^+ 396.

По-полярното съединение, 3-(4-феноксифенил)-1-(5-бромо-2-пиридил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин, се суспендира в абсолютен етанол (10 mL), и се прибавят N,N-диметилформамид (5 mL) и 10 % паладий върху въглен (0,007 g). Сместа се разбърква в балон от водородна атмосфера в продължение на 18 часа. Сместа се филтрува през Целит® 521, промива се с абсолютен етанол. Разтворителя се отстранява във вакуум, при което се получава 3-(4-феноксифенил)-1-(2-пиридил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (0,030 g, 0,00007 mol), под формата на бял твърд продукт:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,60 – 8,64 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,03 – 8,08 (m, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,41 - 7,49 (m, 3H), 7,12 – 7,23 (m, 5H);

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат над 20 минута, 1 mL/min) R_t 16,32 мин. MS: MH^+ 381.

Обща методика за редуктивно аминиране, използвайки транс-3-(4-амино-фенил)-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин и алдехид като изходни продукти, е дадена по-долу. Примери 316 и 317 се получават, като се използва този метод.

Протокол:

Смес от транс-3-(4-амино-фенил)-1-[4-(4-метил-пиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (1 eq.), съответния алдехид (1,05 екв.), натриев триацетоксиборохидрид (3,4 eq.), и оцетна киселина (3,4 eq.), се разбърква в безводен 1,2-дихлоретан в продължение на 16 часа. Реакционната смес се концентрира при понижено налягане, погасява се с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат, и отново се концентрира. Остатъка се пречиства посредством препаративна BETX (Hypersil C18, 8 μm, 25 cm; 10 - 60 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат след 25 минута, 21 mL/min), при което се получава желания продукт. Пример 316 се получава съгласно тази методика, използвайки алдехида 2-метокси-3-формил-пиридин, а пример 317 се получава, използвайки алдехида 2-формил-индол.

Пример 316:

Транс-3-(4-[(2-метокси-3-пиридил)метил]аминофенил)-1-[4-(4-метил-пиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин диацетат

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,18 (s, 1H), 8,06 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 6,95 (dd, 1H), 6,69 (d, 2H), 6,51 (t, 1H), 4,60

(m, 1H), 4,26 (d, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,6 – 2,2 (br, 9H), 2,13 (s, 3H), 2,05 (m, 6H), 1,91 (s, 6H), 1,46 (m, 2H);
RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат над 20 минута, 1 mL/min) R_t 12,07 мин. MS: MH^+ 528.

Пример 317:

Транс-3-{4-[(1H-2-индолилметил)-амино]фенил}-1-[4-(4-метил-пиперазино)-циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин ацетат.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,08 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,01 (t, 1H), 6,95 (t, 1H), 6,81 (d, 2H), 6,47 (t, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,45 (d, 2H), 2,6 – 2,2 (br, 9H), 2,13 (s, 3H), 2,05 (m, 6H), 1,91 (s, 3H), 1,46 (m, 2H);
RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат над 20 минута, 1 mL/min) R_t 13,74 мин. MS: MH^+ 536.

Пример 318:

Транс-3-[(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}амино)метил]-1,2-дихидро-2-пиридинон диацетат

Транс-3-(4-[(2-метокси-3-пиридил)метил]аминофенил)-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин диацетат (0,105 g, 0,000199 mol) се разтварят в 30 % бромоводород в оцетна киселина (4 mL), и сместа се нагрява при температура на кипене под обратен хладник в продължение на 1,5 час. Разтворителя се отстранява във вакуум, и остатъка се пречиства посредством препаративна BETX (Hypersil C18, 8 μm, 25 cm; 10 - 60 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат след 25 минута, 21 mL/min), при което се получава транс-3-[(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)цикло-

хексил]-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}амино)метил]-1,2-дихидро-2-пиридинон диацетат (0,0204 g, 0,0000324 mol), под формата на бял твърд продукт:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,18 (s, 1H), 7,29 (m, 4H), 6,68 (d, 2H), 6,40 (t, 1H), 6,15 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,09 (d, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,6 – 2,2 (br, 9H), 2,13 (s, 3H), 2,05 (m, 6H), 1,91 (s, 6H), 1,46 (m, 2H);

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат над 20 минута, 1 mL/min) R_t 9,40 мин. MS: MH^+ 514.

Обща методика за редуктивно аминиране с транс-3-(4-амино-3-метоксифенил)-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин и алдехид като изходни продукти, е дадена по-долу.

Примери 319 – 321 се получават, като се използва този метод.

Протокол:

Смес от транс-3-(4-амино-3-метоксифенил)-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (1 eq.), съответния алдехид (1,05 екв.), натриев триацетоксиборохидрид (3,4 eq.), и оцетна киселина (3,4 eq.), се разбърква в безводен 1,2-дихлоретан в продължение на 16 часа. Реакционната смес се концентрира при понижено налягане, погасява се с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат, и отново се концентрира. Остатъка се пречиства посредством препаративна BETX (Hypersil C18, 8 μm, 25 cm; 10 - 60 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат след 25 минута, 21 mL/min), при което се получава желаните продукти.

Пример 319 се получава, използвайки алдехида 2-амино-4-хлоро-5-формил-1,3-тиазол. Пример 320 се получава, изпол-

звайки алдехида 5-метил-3-формил-изоксазол. Пример 321 се получава, използвайки алдехида 4-формил-1,3-тиазол.

Пример 319:

Транс-5-[(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксианилино)метил]-4-хлоро-1,3-тиазол-2-амин диацетат.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,19 (s, 1H), 7,19 (s, 2H), 7,06 (m, 3H), 6,68 (d, 1H), 5,76 (t, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,30 (d, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,6 – 2,2 (br, 9H), 2,17 (s, 3H), 2,05 (m, 6H), 1,91 (s, 6H), 1,46 (m, 2H);

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат над 20 минута, 1 mL/min) R_t 11,59 мин. MS: MH^+ 583.

Пример 320:

Транс-3-(3-метокси-4-[(5-метил-3-изиксазолил)метил]-аминофенил)-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин ацетат

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,19 (s, 1H), 7,04 (m, 2H), 6,68 (d, 2H), 6,16 (s, 1H), 5,86 (t, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,37 (d, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,6 – 2,2 (br, 9H), 2,40 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,05 (m, 6H), 1,91 (s, 3H), 1,46 (m, 2H);

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат над 20 мин., 1 mL/min) R_t 11,53 мин. MS: MH^+ 532.

Пример 321:

Транс-3-{3-метокси-4-[(1,3-тиазол-4-илметил)амино]фенил}-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амино ацетат

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9,08 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 5,76 (t, 1H), 4,60

(m, 1H), 4,52 (d, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,6 – 2,2 (br, 9H), 2,13 (s, 3H), 2,05 (m, 6H), 1,91 (s, 3H), 1,46 (m, 2H);
RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат над 20 мин., 1 mL/min) R_t 11,17 мин. MS: MH^+ 534.

Обща методика за синтезирането на бензотетрахидрофуранfви производни с транс-3-(4-аминофенил)-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин и съответния 2-хидроксибензалдехид като изходен продукт, е описана по-долу.
Протокол:

Транс-3-(4-аминофенил)-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (1 еквив., 0,0001 – 0,0002 mol scale) и съответния 2-хидрокси-бензалдехид (1 еквив.) се комбинират в абсолютен етанол (5 mL), и се разбъркват при обикновенна температура в продължение на 48 часа. Реакционната смес се концентрира при понижено налягане, а остатъка се суши в продължение на една нощ, при което се получава съответния имин, който се използва без да се пречиства повече. Триметилсулфоксониев йодид (2,5 еквив.) се разтваря в безводен диметилсулфоксид (2 mL), и се прибавя наведнъж 60 % дисперсия на натриев хидрид в парафин (2,5 еквив.). Над 10 минути се прибавя разтвора на имина в безводен диметилсулфоксид (2 mL), и получената смес се разбърква при обикновенна температура в азотна атмосфера,в продължение на 2,5 часа. Разтвора се излива в ледено-студена вода (50 mL), и се екстрахира с дихлорметан (2 x 40 mL). Комбинираните органични екстракти се сушат с магнезиев сулфат и се концентрират при понижено налягане. Остатъка се

пречиства посредством препаративна BETX (Hypersil C18, 8 μm, 25 cm; 10 % - 60 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, 21 mL/min), при което се получава крайното съединение.

Пример 322 се получава, като се използва 2-хидрокси-4,6-дихлорбензалдехид, а пример 323 се получава, като се използва 2-хидрокси-4-хлорбензалдехид.

Пример 322:

Транс-3-4-[(4,6-дихлоро-2,3-дихидробензо[b]фуран-3-ил)-амино]фенил-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин ацетат

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,19 (s, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,80 (d, 2H), 6,56 (d, 1H), 5,34 (m, 1H), 4,80 (dd, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,42 (dd, 1H), 2,6 - 2,2 (br, 9H), 2,13 (s, 3H), 2,05 (m, 6H), 1,91 (s, 3H), 1,46 (m, 2H);

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат над 20 мин., 1 mL/min) R_t 16,03 мин. MS: MH^+ 593.

Пример 323:

Транс-3-{4-[(4-хлоро-2,3-дихидробензо[b]фуран-3-ил)-амино]-фенил}-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин ацетат.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,20 (s, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,28 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,81 (d, 2H), 6,53 (d, 1H), 5,34 (m, 1H), 4,74 (dd, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,38 (dd, 1H), 2,6 - 2,2 (br, 9H), 2,13 (s, 3H), 2,05 (m, 6H), 1,91 (s, 3H), 1,46 (m, 2H);

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат над 20 мин., 1 mL/min) R_t 14,42 мин.

MS: MH^+ 559.

Пример 324:

Транс-3-4-[(4,6-дихлоро-2,3-дихидробензо[b]фуран-3-ил)амино]-3-метоксифенил-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин ацетат.

Транс-3-4-[(4,6-дихлоро-2,3-дихидробензо[b]фуран-3-ил)-амино]-3-метоксифенил-1-[4-(4-метилпиперазино)цикло-хексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин ацетат се получава, като се използва метода от примери 322 и 323, използвайки транс-3-(4-амино-3-метоксифенил)-1-[4-(4-метилпиперазино)-циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин и 2-хидрокси-4,6-дихидробензалдехид като изходни продукти.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,20 (s, 1H), 7,11 (m, 4H), 6,80 (d, 1H), 5,45 (m, 2H), 4,84 (dd, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,42 (dd, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,6 - 2,2 (br, 9H), 2,13 (s, 3H), 2,05 (m, 6H), 1,91 (s, 3H), 1,46 (m, 2H);

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат над 20 мин., 1 mL/min) R_t 16,85 мин. MS: MH^+ 623.

Междинно съединение 7:

Трет-бутил 4-[4-амино-3-(4-аминофенил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил]-1-пиперидинкарбоксилат

А. Трет-бутил 4-[4-амино-3-(4-[(бензилоксикарбонил]-амино-фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил]-1-пипери-динкарбоксилат

Смес от бензил N-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]карбамат (9,54 g, 0,027 mol), трет-бутил 4-(4-амино-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил)-1-пипери-динкарбоксилат (10,0 g, 0,0225 mol), тетракис(трифенил-фосфин)паладий (1,56 g, 0,00135 mol) и натриев карбонат (5,97 g, 0,0563 mol) се нагрява в смес от етилен гликол

диметилов етер (120 mL) и вода (60 mL) при 80°C в продължение на 16 часа в азотна атмосфера. Сместа се оставя да се охлади до обикновенна температура, и разтворителите се отстраняват при понижено налягане. Остатъка се разделя между вода (150 mL) и дихлорметан (150 mL); органичната фаза се промива със солна луга, суши се с магнезиев сулфат, и се концентрира при понижено налягане. Остатъка се разпрашава в диетилов етер, и утайката се събира чрез филтруване, и се суши, при което се получава трет-бутил 4-[4-амино-3-(4-[(бензилокси)карбонил]аминофенил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил]-1-пиперидинкарбоксилат (10,1 g, 0,0186 mol), под формата на бял твърд продукт.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,00 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,36 (m, 5H), 5,18 (m, 2H), 4,90 (m, 1H), 4,08 (br, 2H), 3,00 (br, 2H), 2,02 (m, 4H), 1,42 (s, 9H);

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, над 20 мин., 1 mL/min) R_t 18,58 мин.

B. Трет-бутил 4-[4-амино-3-(4-аминофенил)-1H-Пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил]-1-пиперидин-карбоксилат

Към разтвор на трет-бутил 4-[4-амино-3-(4-[(бензилокси)-карбонил]аминофенил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил]-1-пиперидинкарбоксилат (5,0 g, 0,0092 mol) в тетрахидрофуран (150 mL) се прибавя 10 % паладий върху въглан (1,0 g), и реакционната смес се хидрогенира на клатачен апарат Parr в продължение на 96 часа. Катализатора се отстранява посредством филтруване през набивка от целит, и филтрата се концентрира при понижено налягане. Остатъка се разпрашава в n-хептан, и утайката се събира чрез филтруване, и се суши, при

което се получава трет-бутил 4-[4-амино-3-(4-аминофенил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил]-1-пиперидин-карбоксилат (2,51 g, 0,0061 mol), под формата на мръсно-бял твърд продукт. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,20 (s, 1H), 7,35 (d, 2H), 6,69 (d, 2H), 5,42 (s, 2H), 4,90 (m, 1H), 4,08 (br, 2H), 3,00 (br, 2H), 2,02 (m, 4H), 1,42 (s, 9H);

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат над 20 мин., 1 mL/min) R_t 14,85 мин.

Примери 325 – 337 се получават съгласно следващата обща методика за редуктивно аминиране, последвано от BOC отнемане на защитата. Трет-бутил 4-[4-амино-3-(4-амино-фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил]-1-пиперидин-карбоксилат и съответния алдехид се използват като изходни продукти.

Протокол:

Смес от трет-бутил 4-[4-амино-3-(4-аминофенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидинкарбоксилат (1екв.), алдехид (1,2 екв.), натриев триацетоксиборохидрид (3,4 еквив.), и оцетна киселина (3,4 еквив.), се разбъркват в безводен 1,2-дихлоретан в продължение на 16 часа. Реакционната смес се концентрира при понижено налягане, разпрашава се в етил ацетат, и й се действа с 4N воден разтвор на солна киселина. Получената смес се разбърква в продължение на 1 час, водната фаза се неутрализира с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат, и слоевете се разделят. Органичната фаза се концентрира при понижено налягане, а остатъка се пречиства посредством препаративна RP-BETX (Hypersil C18, 8 μm, 25 cm; 10 - 60 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат,

след 25 мин., 21 mL/min), при което се получават желаните продукти.

Следващите съединения се получават, като се използва горната методика:

Пример 325:

3-{4-[(бензо[b]фуран-2-илметил)амино]фенил}-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин диацетат

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,19 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,23 (m, 2H), 6,85 (d, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,66 (t, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,51 (d, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,90 (s, 6H), 1,79 (m, 2H);

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, над 20 мин., 1 mL/min) R_t 13,37 мин. MS: MH^+ 440.

Пример 326:

3-(4-[(2-метокси-3-пиридил)метил]аминофенил)-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин диацетат

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,19 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 6,96 (dd, 1H), 6,69 (d, 2H), 6,51 (t, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,27 (d, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,07 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,90 (s, 6H), 1,79 (m, 2H);

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, над 20 мин., 1 mL/min) R_t 11,06 мин. MS: MH^+ 431.

Пример 327:

3-(4-[(5-метил-2-тиенил)метил]аминофенил)-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин диацетат

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,19 (s, 1H), 7,36 (d, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,77 (d, 2H), 6,64 (d, 1H), 6,54 (t, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,41

(d, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,04 (m, 2H), 1,90 (s, 6H), 1,79 (m, 2H);

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, над 20 мин., 1 mL/min) R_t 12,85 мин.

MS: MH^+ 420. Пример 328:

3-{4-[(2-фурилметил)амино]фенил}-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин диацетат

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,19 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,36 (d, 2H), 6,77 (d, 2H), 6,46 (t, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,34 (d, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,31 (d, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,90 (s, 6H), 1,79 (m, 2H);

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, над 20 мин., 1 mL/min) R_t 10,96 мин. MS: MH^+ 390.

Пример 329:

3-[4-(бензиламино)фенил]-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин диацетат

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,19 (s, 1H), 7,34 (m, 6H), 7,24 (t, 1H), 6,73 (d, 2H), 6,60 (t, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,33 (d, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,90 (s, 6H), 1,79 (m, 2H);

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, над 20 мин., 1 mL/min) R_t 12,32 мин.

MS: MH^+ 400.

Пример 330:

3-{4-[(2-метоксибензил)амино]фенил}-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин диацетат

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,19 (s, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,01 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,70 (d, 2H), 6,41 (t, 1H),

4,70 (m, 1H), 4,28 (d, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,07 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,90 (s, 6H), 1,79 (m, 2H);

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, над 20 мин., 1 mL/min) R_t 12,73 мин. MS: MH^+ 430.

Пример 331:

3-{4-[(3-метоксибензил)амино]фенил}-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин диацетат

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,19 (s, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,25 (t, 1H), 6,96 (m, 2H), 6,81 (d, 1H), 6,72 (d, 2H), 6,59 (t, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,30 (d, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,07 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,90 (s, 6H), 1,79 (m, 2H);

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, над 20 мин., 1 mL/min) R_t 12,38 мин. MS: MH^+ 430.

Пример 332:

3-{4-[(4-метоксибензил)амино]фенил}-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин диацетат

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,19 (s, 1H), 7,35 (m, 4H), 6,90 (d, 2H), 6,72 (d, 2H), 6,51 (t, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,25 (d, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,07 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,90 (s, 6H), 1,79 (m, 2H); RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, над 20 мин., 1 mL/min) R_t 12,37 мин. MS: MH^+ 430.

Пример 333:

1-(4-пиперидил)-3-(4-[3-(трифлуорметил)бензил]аминофенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин диацетат

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,19 (s, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,36 (d, 2H), 6,72 (m, 3H), 4,70 (m, 1H), 4,44 (d, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,90 (s, 6H), 1,79 (m, 2H);

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, над 20 мин., 1 mL/min) R_t 14,08 мин. MS: MH^+ 468.

Пример 334:

1-(4-пиперидил)-3-(4-[4-(трифлуорметил)бензил]аминофенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин диацетат

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,19 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 6,72 (m, 3H), 4,70 (m, 1H), 4,44 (d, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,90 (s, 6H), 1,79 (m, 2H);

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, над 20 мин., 1 mL/min) R_t 14,23 мин. MS: MH^+ 468.

Пример 335:

3-(4-[(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)метил]аминофенил)-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин диацетат

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,19 (s, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,73 (d, 2H), 6,51 (t, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,36 (d, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,65 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,90 (s, 6H), 1,79 (m, 2H);

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, над 20 мин., 1 mL/min) R_t 10,13 мин. MS: MH^+ 421.

Пример 336:

3-{4-[(2-хлоро-6-флуорбензил)амино]фенил}-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин диацетат

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,19 (s, 1H), 7,42 (m, 4H), 7,26 (t, 1H), 6,83 (d, 2H), 6,27 (t, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,37 (d, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,90 (s, 6H), 1,79 (m, 2H);

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, над 20 мен., 1 mL/min) R_t 12,32 мин. MS: MH^+ 452.

Пример 337:

3-(4-[2-флуоро-4-(трифлуорметил)бензил]аминофенил)-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин диацетат

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,19 (s, 1H), 7,61 (m, 3H), 7,38 (d, 2H), 6,73 (d, 2H), 6,68 (t, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,47 (d, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,90 (s, 6H), 1,79 (m, 2H);

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, над 20 мин., 1 mL/min) R_t 12,83 мин. MS: MH^+ 486.

Пример 338:

3-{4-[(бензо[b]фуран-2-илметил)амино]-3-метоксифенил}-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин диацетат

Смес от трет-бутил 4-[4-амино-3-(4-амино-3-метоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидинкарбоксилат (g, mol), бензофуран-2-карбалдехид (0,046 g, 0,000315 mol), натриев триацетоксиборохидрид (0,089 g, 0,00042 mol) и оцетна киселина (0,024 mL, 0,00042 mol) се разбъркват в безводен 1,2-дихлоретан в продължение на 16 часа. Реакционната смес се концентрира при понижено налягане, разпрашава се в етил ацетат (4 mL), и ѝ се действа с 4N воден разтвор на солна киселина (1 mL). Получената смес се разбърква в продължение на 1 час; водната фаза се неутрализира с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат, и слоевете се разделят. Органичната фаза се концентрира при понижено налягане, а остатъка се пречиства посредством препаративна RP-BETX (Hypersil C18, 8 μm, 25 cm; 10 - 60 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, след 25 мин., 21 mL/min), при което се

получава 3-{4-[(бензо[b]фуран-2-илметил)амино]3-метокси-фенил}-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-4-амин диацетат (0,027 g, 0,0000457 mol).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,19 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,06 (m, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,80 (t, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,57 (d, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,07 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,90 (s, 6H), 1,79 (m, 2H);

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, над 20 мин., 1 mL/min) R_t 14,83 мин. MS: MH^+ 470.

Пример 339:

3-[4-(2,3-дихидробензо[b]фуран-3-иламино)фенил]-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин ацетат

Салицилалдехид (0,063 g, 0,000513 mol) и трет-бутил 4-[4-амино-3-(4-аминофенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидинкарбоксилат (0,200 g, 0,000489 mol), се комбинират в абсолютен етанол (5 mL), и се разбъркват при обикновенна температура в продължение на 48 часа. Реакционната смес се концентрира при понижено налягане, а остатъка се суши в продължение на една нощ, при което се получава трет-бутил 4-[4-амино-3-(4-{[-1-(2-хидроксифенил)метилиден]фенил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидинкарбоксилат, който се използва без да се пречиства повече. Триметил-сулфоксониев йодид (0,269 g, 0,00122 mol) се разтваря в безводен диметилсулфоксид (2 mL), и се прибавя наведнъж 60 % дисперсия на натриев хидрид в парафин (0,049 g, 0,00122 mol). Над 10 минути се прибавя разтвора на трет-бутил4-[4-амино-3-(4-{[-1-(2-хидроксифенил)-метилиден]-фенил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидин-карбоксилат в безводен ди-метилсулфоксид (2 mL), и получената смес се разбърква при

обикновенна температура в азотна атмосфера, в продължение на 2,5 часа. Разтвора се излива в ледено-студена вода (70 mL), и се екстрахира с дихлорметан (2 x 50 mL). Комбинираните органични екстракти се сушат с магнезиев сулфат и се концентрират при понижено налягане, при което се получава суров трет-бутил 4-{4-амино-3-[4-(2,3-дихидробензо[b]фуран-3-иламино)фенил]-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-1-ил}-1-пиперидинкарбоксилат, който се използва без да се пречиства повече. Суровото съединение се разтваря в етил ацетат (5 mL), и му се действа с 4N воден разтвор на солна киселина (1,5 mL). Получената емулсия се разбърква енергично в продължение на 1 час; водната фаза се неутрализира с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат, и слоевете се разделят. Органичната фаза се концентрира при понижено налягане, а остатъка се пречиства посредством препаративна RP-BETX (Hypersil C18, 8 μm, 25 cm; 10 - 60 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, след 25 мин., 21 mL/min), при което се получава 3-[4-(2,3-дихидробензо[b]фуран-3-иламино)фенил]-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин ацетат (0,038 g, 0,000078 mol), под формата на бял твърд продукт.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,19 (s, 1H), 7,41 (m, 3H), 7,25 (t, 1H), 6,89 (m, 4H), 6,51 (t, 1H), 4,70 (m, 1H), 5,35 (m, 1H), 4,79 (m, 2H), 4,27 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,90 (s, 3H), 1,79 (m, 2H);

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, над 20 мин., 1 mL/min) R_t 11,38 мин. MS: MH^+ 428.

Пример 340:

Транс-3-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}анилино-1H-1λ^6-бензо[b]-изотиазол-1,1-дион ацетат

A. 3-хлоро-1H-1λ^6-бензо[b]изотиазол-1,1-дион

Захарин (10,0 g, 0,0546 mol) и фосфорен пентахлорид (12,6 g, 0,060 mol) сенагрява при 170°C в продължение на 1,5ас. Реакционната смес се охлажда до обикновенна температура, и се суспендира в диетилов етер (200 mL). Утайката се събира чрез филтруване, промива се добре с диетилов етер, и се суши, при което се получава 3-хлоро-1H-1λ^6-бензо[b]изотиазол-1,1-дион (3,7g, 0,0184 mol), под формата на бял твърд продукт, който се използва по-нататък без да се пречиства повече.

MS: MH^+ 202.

B. 3-(4-броманилино)-1H-1λ^6-бензо[b]изотиазол-1,1-дион

Към разтвор на 3-хлоро-1H-1λ^6-бензо[b]изотиазол-1,1-дион (1,0 g, 0,00496 mol) в ацетон (20 mL), се прибавя наведнъж 4-броманилин (1,71 g, 0,00992 mol), и сместа се разбърква в продължение на 15 минути. Сместа се концентрира при понижено налягане, и остатъка се суспендира във вода (100 mL). Утайката се събира чрез филтруване, промива се добре с вода, и се суши, при което се получава 3-(4-броманилино)-1H-1λ^6-бензо[b]изотиазол-1,1-дион (1,57 g, 0,00467 mol), под формата на бял твърд продукт.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,93 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,93 (m, 4H), 7,69 (d, 2H);

C. 3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-анлино]-1H-1λ^6-бензо[b]изотиазол-1,1-дион

Смес от 3-(4-броманилино)-1H-1λ^6-бензо[b]изотиазол-1,1-дион (1,57 g, 0,00467 mol), диборен пинаколов естер (1,43 g, 0,00561 mol), [1,1'-бис(дифенилфосфино)фероцен]-дихлор-паладиев (II) комплекс с дихлорметан (1:1) (0,114 g, 0,00014 mol) и калиев ацетат (1,37 g, 0,014 mol) в N,N-диметил-формамид (35 mL) се нагрява при 80°C в азотна атмосфера, в продължение на 16 часа. Сместа се оставя да се охлади до обикновенна температура, и разтворителите се отстраняват при понижено налягане. Към остатъка се прибавя дихлорметан (70 mL), и получения твърд продукт се отделя чрез филтруване през набивка от целит. Филтрата се концентрира, при което се получава жълто масло, което се разпрашава в диетилов етер, при което се получава 3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилино]-1H-1λ^6-бензо[b]изотиазол-1,1-дион (1,14 g, 0,00297 mol), под формата на бял твърд продукт. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,92 (br, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,91 (m, 4H), 7,68 (d, 2H), 1,29 (s, 12H).

D. Транс-3-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)-циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}амино)-1H-1λ^6-бензо[b]изотиазол-1,1-дион ацетат

Смес от 3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилино]-1H-1λ^6-бензо[b]изотиазол-1,1-дион (0,09 g, 0,000234 mol), транс-3-йодо-1-[4-(4-метилпиперазино)-цикло-хексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (0,08g, 0,00018mol), тетракис(трифенилфосфин)паладий (0,013 g, 0,000011 mol) и натриев карбонат (0,048 g, 0,00045 mol) се нагрява в смес от етилен гликол диметилов етер (4 mL) и вода (2 mL) при 80°C, в продължение на 16 часа, в азотна атмосфера. Сместа се

оставя да се охлади до обикновенна температура, и разтворителите се отстраняват при понижено налягане. Остатъка се пречиства посредством препаративна RP-BETX (Hypersil C18, 8 μm, 25 cm; 10 % - 60 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, след 25 мин., 21 mL/min), при което се получава транс-3-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)-цикло-хексил]-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-3-ил}амино)-1H-1λ^6-бензо[b]-изотиазол-1,1-дион ацетат (0,075 g, 0,000119 mol), под формата на бял твърд продукт.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,29 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,91 (m, 3H), 7,79 (m, 2H), 7,66 (d, 2H), 4,65 (m, 1H), 2,6 – 2,2 (br, 9H), 2,13 (s, 3H), 2,05 (m, 6H), 1,91 (s, 3H), 1,46 (m, 2H);

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, над 20 мин., 1 mL/min) R_t 11,27 мин. MS: MH^+ 572.

Пример 341

Цис-3-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}анилино)-1H-1λ^6-бензо[b]-изотиазол-1,1-дион диацетат

Цис-3-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}анилино)-1H-1λ^6-бензо[b]-изотиазол-1,1-дион диацетат се получава от 3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилино]-1H-1λ^6-бензо-[b]изотиазол-1,1-дион (0,09 g, 0,000234 mol), и цис-3-йодо-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин посредством протокол, подобен на описания по-горе.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,42 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,91 (m, 3H), 7,84 (m, 2H), 7,62 (d, 2H), 4,80 (m, 1H), 2,6 – 2,2 (br, 9H), 2,13 (s, 3H), 2,07 (m, 4H), 1,91 (s, 3H), 1,65 (m, 2H), 1,58 m, 2H);

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, над 20 мин., 1 mL/min) R_t 11,59 мин. MS: MH^+ 572.

Пример 342

Транс-N3-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)-циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)бензо[d]изоксазол-3-амин ацетат

A. N1-(4-бромфенил)-2-флуорбензамид

Разтвор на 2-флуорбензоил хлорид (5,82 g, 0,0367 mol) и 4-броманилин (6,31 g, 0,0367 mol) в безводен дихлорметан (150 mL) се охлажда до 0°C, и се прибавя на капки N,N-диизопропилетиламин (5,21 g, 0,0407 mol) в азотна атмосфера. Получената смес се разбърква при обикновенна температура в продължение на 24 часа, концентрира се, и остатъка се разделя между етил ацетат (120 mL) и вода (100 mL). Органичната фаза се промива със солна луга, суши се с магнезиев сулфат, и се концентрира. Остатъка се суспендира в студен диетилов етер (50 mL), а утайката се събира посредством филтруване, и се суши, при което се получава N1-(4-бромфенил)-2-флуорбензамид (9,6 g, 0,0326 mol), под формата на бял твърд продукт.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,54 (s, 1H), 7,66 (m, 3H), 7,56 (m, 3H), 7,34 (m, 2H). TLC (етил ацетат/хептан 1:2) R_f 0,37.

B. N1-(4-бромфенил)-2-флуоро-1-бензенкарботиоамид

Смес от N1-(4-бромфенил)-2-флуорбензамид (3,3 g, 0,0112 mol) и 2,4-бис-(4-метоксифенил)-1,3-дитиа-2,4-дифосфетан-2,4-дисулфид (2,27 g, 0,00561 mol) се нагрява в толуен при температура на кипене под обратен хладник в азотна атмосфера, в продължение на 3 часа. Реакционната смес се охлажда до обикновенна температура, разтворителя се

отстранява при понижено налягане, и остатъка се пречиства посредством флаш хроматография със силициев диоксид, използвайки етил ацетат/n-хептан (1:6) като подвижна фаза, при което се получава N1-(4-бромфенил)-2-флуоро-1-бензен-карботиоамид (3,1 g, 0,010 mol), под формата на жълт твърд продукт.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 12,13 (s, 1H), 7,99 (d, 2H), 7,62 (m, 3H), 7,51 (m, 1H), 7,31 (m, 2H).

TLC (етил ацетат/хептан 1:4) R_f 0,27.

C. N1-(4-бромфенил)-2-флуоро-1-бензенамидоксим

Смес от N1-(4-бромфенил)-2-флуоро-1-бензенкарботио-амид (1,56 g, 0,00505 mol), хидроксиламин хидрохлорид (0,44 g, 0,00631 mmol) и натриев бикарбонат (0,53 g, 0,00631 mol) се нагрява в абсолютен етанол (25 mL) при температура на кипене под обратен хладник в азотна атмосфера, в продължение на 14 часа. Реакционната смес се охлажда до обикновенна температура, разтворителя се отстранява при понижено налягане, и остатъка се разделя между наситен воден разтвор на натриев бикарбонат (50 mL) и етил ацетат (50 mL). Органичната фаза се промива със солна луга, суши се с магнезиев сулфат, и се концентрира. Остатъка се суспендира в студен диетилов етер, а утайката се събира посредством филтруване, и се суши, при което се получава N1-(4-бромфенил)-2-флуоро-1-бензен-амид-оксим (1,21 g, 0,00392 mol), под формата на мръсно-бял твърд продукт.

TLC (етил ацетат/хептан 1:4) R_f 0,12.

D N-бензо[d]изоксазол-3-ил-N-(4-бромфенил)амин

Към разтвор на N1-(4-бромфенил)-2-флуоро-1-бензен-амидоксим (1,51 g, 0,00489 mol) в N-метилпиролидинон (25 mL), се прибавя калиев трет-бутоксид (0,54 g, 0,00513 mol), и

получения разтвор се нагрява при 100°C в азотна атмосфера, в продължение на 3 часа. Реакционната смес се охлажда до обикновенна температура, разтворителя се отстранява при понижено налягане, и остатъка се разделя между наситен воден разтвор на натриев бикарбонат (50 mL) и етил ацетат (50 mL). Органичната фаза се промива със солна луга, суши се с магнезиев сулфат, и се концентрира. Остатъка се пречиства посредством флаш хроматография със силициев диоксид, използвайки етил ацетат/n-хептан (1:5) като подвижна фаза, при което се получава N-бензо[d]изоксазол-3-ил-N-(4-бромфенил)амин (0,95 g, 0,00329 mol), под формата на бял твърд продукт.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9,72 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,61 (m, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,37 (dd, 1H).

TLC (етил ацетат/хептан 1:4) R_f 0,26.

E. N-бензо[d]изоксазол-3-ил-N-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]амин

Смес от N-бензо[d]изоксазол-3-ил-N-(4-бромфенил)амин (1,30 g, 0,0045 mol), диборен пинаколов естер (1,37 g, 0,0054 mol), [1,1'-бис(дифенилфосфино) фероцен]-дихлорпаладиев (II) комплекс с дихлорметан (1:1) (0,110 g, 0,000135 mol) и калиев ацетат (1,32 g, 0,0135 mol) в N,N-диметилформамид (35 mL) се нагрява при 80°C в азотна атмосфера, в продължение на 16 часа. Сместа се оставя да се охлади до обикновенна температура, и разтворителите се отстраняват при понижено налягане. Към остатъка се прибавя дихлорметан (70 mL), и получения твърд продукт се отделя чрез филтруване през набивка от целит. Филтрата се концентрира, при което се получава жълто масло, което се пречиства посредством флаш хроматография със силициев диоксид, използвайки етил

ацетат/n-хептан (1:5) като подвижна фаза, при което се получава, N-бензо[d]изоксазол-3-ил-N-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]амин (0,40 g, 0,00119 mol), под формата на бял твърд продукт.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9,74 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,70 (m, 4H), 7,61 (d, 2H), 7,37 (dd, 1H), 1,29 (s, 12H).

TLC (етил ацетат/хептан 1:4) R_f 0,21.

F. Транс-N3-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)-циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-бензо-[d]изоксазол-3-амин ацетат

Смес от N-бензо[d]изоксазол-3-ил-N-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]амин (0,10 g, 0,000298 mol), транс-3-йодо-1-[4-(4-метилпиперазино)-циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (0,101 g, 0,000229 mol), тетракис-(трифенилфосфин)паладий (0,016 g, 0,0000137 mol) и натриев карбонат (0,061 g, 0,000573 mol) се нагрява в смес от етилен гликол диметилов етер (4 mL) и вода (2 mL) при 80°C, в продължение на 16 часа, в азотна атмосфера. Сместа се оставя да се охлади до обикновенна температура, и разтворителите се отстраняват при понижено налягане. Остатъка се пречиства посредством препаративна BETX (Hypersil C18, 8 μm, 25 cm; 10 - 60 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, след 25 мин., 21 mL/min), при което се получава транс-N3-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)-циклохексил]-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-бензо[d]изоксазол-3-амин ацетат (0,102 g, 0,000175 mol), под формата на бял твърд продукт.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9,81 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,65 (m, 4H), 7,40 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 2,6 – 2,2 (br, 9H), 2,13 (s, 3H), 2,05 (m, 6H), 1,91 (s, 3H), 1,46 (m, 2H);

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, над 20 мин., 1 mL/min) R_t 13,66 мин. MS: MH^+ 524.

Пример 343:

Цис-N3-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)бензо[d]изоксазол-3-амин диацетат

Цис-N3-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)цикло-хексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)бензо[d]-изоксазол-3-амин диацетат се получава от N-бензо[d]изоксазол-3-ил-N-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-амин и цис-3-йодо-1-[4-(4-метилпиперазино)-циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин, съгласно протокол, подобен на описания по-горе.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9,86 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,67 (m, 4H), 7,43 (m, 1H), 4,83 (m, 1H), 2,6 – 2,2 (br, 9H), 2,13 (s, 3H), 2,08 (m, 4H), 1,91 (s, 6H), 1,74 (m, 2H), 1,62 (m, 2H);

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, над 20 мин., 1 mL/min) R_t 13,77 мин. MS: MH^+ 524.

Пример 344:

N3-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]фенил} бензо[d]изоксазол-3-амин ацетат

Смес от N-бензо[d]изоксазол-3-ил-N-[4-(4,4,5,5-тетра-метил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]амин (0,087 g, 0,000258 mol), трет-бутил 4-(4-амино-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-пиперидинкарбоксилат (0,088 g, 0,000198 mol), тетракис(трифенилфосфин)паладий (0,014 g, 0,000012 mol) и натриев карбонат (0,053 g, 0,000495 mol) се

нагрява в смес от етилен гликол диметилов етер (4 mL) и вода (2 mL) при 80°C, в продължение на 16 часа, в азотна атмосфера. Сместа се оставя да се охлади до обикновенна температура, и разтворителите се отстраняват при понижено налягане, и остатъка се разделя между вода и дихлорметан. Органичната фаза се суши с магнезиев сулфат, и се концентрира при понижено налягане, при което се получава суров трет-бутил 4-{4-амино-3-[4-(бензо[d]изоксазол-3-иламино)фенил]-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-1-ил}-1-пиперидинкарбоксилат, който се използва по-нататък без да се пречиства повече. Той се разтваря в етил ацетат (5 mL), и му се действа с 4N воден разтвор на солна киселина (1 mL). Получената емулсия се разбърква енергично в продължение на 1 час; водния слой се неутрализира с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат, и слоевете се разделят. Органичната фаза се концентрира при понижено налягане, а остатъка се пречиства посредством препаративна BETX (Hypersil C18, 8 μm, 25 cm; 10 - 60 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, след 25 мин., 21 mL/min), при което се получава N3-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]фенил}бензо[d]изоксазол-3-амин ацетат (0,009 g, 0,0000185 mol), под формата на бял твърд продукт.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9,82 (s, 1H), 8,20 (m, 2H), 7,89 (d, 2H), 7,65 (m, 4H), 7,41 (t, 1H), 4,74 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,90 (s, 6H), 1,79 (m, 2H);

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, над 20 мин., 1 mL/min) R_t 11,20 мин. MS: MH^+ 427.

Пример 345:

Транс-3-[4-(1H-3-индазолиламино)фенил]-1-[4-(4-метил-пиперазино)циклохексил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин ацетат

A. N1-(4-бромфенил)-2-флуоро-1-бензенкарбохидразон-амид

N1-(4-бромфенил)-2-флуоро-1-бензенкарботиоамид (1,50 g, 0,00485 mol) и 1M разтвор на хидразин в тетрахидрофуран (6,3 mL, 0,0063 mol) се нагряват в абсолютен етанол (25 mL) при температура на кипене под обратен хладник в азотна атмосфера, в продължение на 14 часа. Прибавят се допълнително 3 mL 1M разтвор на хидразин в тетрахидрофуран, и се разбъркването при температура на кипене под обратен хладник продължава още 6 часа. Реакционната смес се охлажда до обикновенна температура, разтворителя се отстранява при понижено налягане, и остатъка се разделя между наситен воден разтвор на натриев бикарбонат (50 mL) и етил ацетат (50 mL). Органичната фаза се промива със солна луга, суши се с магнезиев сулфат, и се концентрира, при което се получава N1-(4-бромфенил)-2-флуоро-1-бензенкарбохидразонамид (1,54 g, 0,0050 mol), под формата на червеникавокафяв твърд продукт.

TLC (етил ацетат/хептан 1:3) R_f 0,10.

B. N-(4-бромфенил)-N-(1H-3-индазолил)амин

Към разтвор на N1-(4-бромфенил)-2-флуоро-1-бензенкарбохидразонамид (1,2 g, 0,00391 mol) в N-метил пиролидинон (25 mL), се прибавя калиев трет-бутоксид (0,50 g, 0,0041 mol), и получения разтвор се нагрява при 100°C в азотна атмосфера, в продължение на 3 часа. Реакционната смес се охлажда до обикновенна температура, разтворителя се отстранява при

понижено налягане, и остатъка се разделя между наситен воден разтвор на натриев бикарбонат (50 mL) и етил ацетат (50 mL). Органичната фаза се промива със солна луга, суши се с магнезиев сулфат, и се концентрира. Остатъка се пречиства посредством флаш хроматография със силициев диоксид, използвайки етил ацетат/n-хептан (1:5) като подвижна фаза, при което се получава N-(4-бромфенил)-N-(1H-3-индазолил)-амин (0,29 g, 0,0010 mol), под формата на бял твърд продукт.
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 12,06 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,35 (m, 4H), 7,03 (dd, 1H).
TLC (етил ацетат/хептан 1:3) R_f 0,26.

C. N-(1H-3-индазолил)-N-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]амин

Смес от N-(4-бромфенил)-N-(1H-3-индазолил)амин (0,29 g, 0,00101 mol), диборен пинаколов естер (1,31g, 0,00121 mol), [1,1'-бис(дифенилфосфино)фероцен]-дихлор-паладиев (II) ком-плекс с дихлорметан (1:1) (0,025g, 0,00003mol) и калиев ацетат (0,294 g, 0,003 mol) в N,N-диметилформамид (35 mL) се нагрява при 80°C в азотна атмосфера, в продължение на 16 часа. Сместа се оставя да се охлади до обикновенна температура, и разтворителя се отстранява при понижено налягане. Към остатъка се прибавя дихлорметан (70 mL), и получения твърд продукт се отделя чрез филтруване през набивка от целит. Филтрата се концентрира, при което се получава жълто масло, което се пречиства посредством флаш хроматография със силициев диоксид, използвайки етил ацетат/n-хептан (1:3) като подвижна фаза, при което се получава, N-(1H-3-индазолил)-N-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]амин (0,064 g, 0,000191 mol), под формата на мръсно-бял твърд продукт.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 12,09 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,03 (dd, 1H), 1,28 (s, 12H).

TLC (етил ацетат/хептан 1:3) R_f 0,21.

D. Транс-3-[4-(1H-3-индазолиламино)фенил]-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин ацетат

Смес от N-(1H-3-индазолил)-N-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]амин (0,064 g, 0,000191 mol), транс-3-йодо-1-[4-(4-метилпиперазино)-циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (0,070 g, 0,000159 mol), тетракис(трифенилфосфин)паладий (0,011 g, 0,0000095 mol) и натриев карбонат (0,042 g, 0,000398 mol) се нагрява в смес от етилен гликол диметилов етер (4 mL) и вода (2 mL) при 80°C, в продължение на 16 часа, в азотна атмосфера. Сместа се оставя да се охлади до обикновенна температура, и разтворителите се отстраняват при понижено налягане. Остатъка се пречиства посредством препаративна BETX (Hypersil C18, 8 μm, 25 cm; 10-60 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, след 25 мин., 21 mL/min), при което се получава транс-3-[4-(1H-3-индазолил-амино)фенил]-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин ацетат (0,035 g, 0,000060mol), под формата на бял твърд продукт.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 12,09 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,06 (t, 1H), 4,64 (m, 1H), 2,6 – 2,2 (br, 9H), 2,13 (s, 3H), 2,05 (m, 6H), 1,91 (s, 3H), 1,49 (m, 2H);

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, над 20 мин., 1 mL/min) R_t 12,96 мин. MS: MH^+ 523.

Пример 346:

Транс-N3-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-6-(трифлуорметил)-бензо[d]изоксазол-3-амин ацетат

A. N1-(4-бромфенил)-2-флуоро-4-(трифлуорметил)-бензамид

Разтвор на 2-флуоро-4-(трифлуорметил)бензоил хлорид (5,05 g, 0,0223 mol) и 4-броманилин (3,83 g, 0,0223 mol) в безводен дихлорметан (150 mL) се охлажда до 0°C, и се прибавя на капки N,N-диизопропилетиламин (4,26 mL, 0,0245 mol) в азотна атмосфера. Получената смес се разбърква при обикновенна температура в продължение на 24 часа, концентрира се, и остатъка се разделя между етил ацетат (120 mL) и вода (100 mL). Органичната фаза се промива със солна луга, суши се с магнезиев сулфат, и се концентрира. Остатъка се суспендира в студен n-хептан (50 mL), а утайката се събира посредством филтруване, и се суши, при което се получава N1-(4-бромфенил)-2-флуоро-4-(трифлуорметил)бензамид (7,1 g, 0,0196 mol), под формата на бял твърд продукт.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,74 (s, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,56 (d, 2H).

B. N1-(4-бромфенил)-2-флуоро-1-(трифлуорметил)-1-бензенкарботиоамид

Смес от N1-(4-бромфенил)-2-флуоро-4-(трифлуорметил)-бензамид (7,1 g, 0,0196 mol), и 2,4-бис-(4-метоксифенил)-1,3-дитиа-2,4-дифосфетан-2,4-дисулфид (3,97 g, 0,0098 mol) се нагрява в толуен при температура на кипене под обратен хладник в азотна атмосфера, в продължение на 3 часа. Реакционната смес се охлажда до обикновенна температура, разтворителя се отстранява при понижено налягане, и остатъка

се пречиства посредством флаш хроматография със силициев диоксид, използвайки етил ацетат/n-хептан (1:8) като подвижна фаза, при което се получава N1-(4-бромфенил)-2-флуоро-1-(трифлуорметил)-1-бензенкарботиоамид (6,0 g, 0,0159 mol), под формата на жълт твърд продукт.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 12,33 (s, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,81 (m, 2H), 7,65 (m, 3H).

TLC (етил ацетат/хептан 1:4) R_f 0,61.

C. N1-(4-бромфенил)-2-флуоро-4-(трифлуорметил)-1-бензенамидоксим

Смес от N1-(4-бромфенил)-2-флуоро-4-(трифлуорметил)-1-бензенкарботиоамид (2,50 g, 0,00663 mol), хидроксиламин хидрохлорид (0,65 g, 0,00928 mol) и натриев бикарбонат (0,78 g, 0,00928 mol) се нагрява в абсолютен етанол (25 mL) при температура на кипене под обратен хладник в азотна атмосфера, в продължение на 14 часа. Реакционната смес се охлажда до обикновенна температура, разтворителя се отстранява при понижено налягане, и остатъка се разделя между наситен воден разтвор на натриев бикарбонат (50 mL) и етил ацетат (50 mL). Органичната фаза се промива със солна луга, суши се с магнезиев сулфат, и се концентрира. Остатъка се суспендира в студен n-хептан, а утайката се събира посредством филтруване, и се суши, при което се получава N1-(4-бромфенил)-2-флуоро-4-(трифлуорметил)-1-бензенамид-оксим (2,35 g, 0,00625 mol), под формата на мръсно-бял твърд продукт.

TLC (етил ацетат/хептан 1:4) R_f 0,12.

D. N-(4-бромфенил)-N-[6-(трифлуорметил)бензо[d]-изоксазол-3-ил]амин

Към разтвор на N1-(4-бромфенил)-2-флуоро-4-(трифлуорметил)-1-бензенамидоксим (2,25 g, 0,00598 mol) в N-метилпиролидинон (30 mL), се прибавя калиев трет-бутоксид (0,71 g, 0,00628 mol), и получения разтвор се нагрява при 100°C в азотна атмосфера, в продължение на 3 часа. Реакционната смес се охлажда до обикновенна температура, разтворителя се отстранява при понижено налягане, и остатъка се разделя между наситен воден разтвор на натриев бикарбонат (50 mL) и етил ацетат (50 mL). Органичната фаза се промива със солна луга, суши се с магнезиев сулфат, и се концентрира. Остатъка се суспендира в студен n-хептан, а утайката се събира посредством филтруване, и се суши, при което се получава N-(4-бромфенил)-N-[6-(трифлуорметил)бензо[d]-изоксазол-3-ил]-амин (1,75 g, 0,0049 mol), под формата на мръсно-бял твърд продукт.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9,95 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,58 (d, 2H).

TLC (етил ацетат/хептан 1:5) R_f 0,31.

E. N-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-фенил]-N-[6-(трифлуорметил)бензо[d]изоксазол-3-ил]амин

Смес от N-(4-бромфенил)-N-[6-(трифлуорметил)бензо[d]-изоксазол-3-ил]амин (1,75 g, 0,0049 mol), диборен пинаколов естер (1,49 g, 0,0059 mol), [1,1'-бис(дифенилфосфино)-фероцен]-дихлорпаладиев (II) комплекс с дихлорметан (1:1) (0,120 g, 0,000147 mol) и калиев ацетат (1,44 g, 0,0144 mol) в N,N-диметилформамид (10 mL) се нагрява при 80°C в азотна атмосфера, в продължение на 16 часа. Сместа се оставя да се охлади до обикновенна температура, и разтворителя се отстра-

нява при понижено налягане. Към остатъка се прибавя дихлорметан (70 mL), и получения твърд продукт се отделя чрез филтруване през набивка от целит. Филтрата се концентрира, при което се получава жълто масло, което се пречиства посредством флаш хроматография със силициев диоксид, използвайки етил ацетат/n-хептан (1:6) като подвижна фаза, при което се получава, N-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-фенил]-N-[6-(трифлуорметил)бензо[d]-изоксазол-3-ил]амин (0,065 g, 0,000161 mol), под формата на бял твърд продукт. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9,97 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 1,29 (s, 12H).

F. Транс-N3-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)-циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-6-(трифлуорметил)бензо[d]изоксазол-3-амин ацетат

Смес от N-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-N-[6-(трифлуорметил)бензо[d]-изоксазол-3-ил]амин (0,062 g, 0,000153 mol), транс-3-йодо-1-[4-(4-метилпиперазино)-циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (0,065 g, 0,000146 mol), тетракис(трифенилфосфин)паладий (0,010 g, 0,0000087 mol) и натриев карбонат (0,039 g, 0,000365 mol) се нагрява в смес от етилен гликол диметилов етер (4 mL) и вода (2 mL) при 80°C, в продължение на 16 часа, в азотна атмосфера. Сместа се оставя да се охлади до обикновенна температура, и разтворителите се отстраняват при понижено налягане. Остатъка се пречиства посредством препаративна BETX (Hypersil C18, 8 μm, 25 cm; 10 - 70 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, над 30 мин., 21 mL/min), при което се получава транс-N3-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-6-(три-флуорметил)-

бензо[d]изоксазол-3-амин ацетат (0,026 g, 0,0000398 mol), под формата на бял твърд продукт.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,05 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,69 (d, 2H), 4,67 (m, 1H), 2,6 – 2,2 (br, 9H), 2,13 (s, 3H), 2,05 (m, 6H), 1,91 (s, 3H), 1,46 (m, 2H);

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, над 20 мин., 1 mL/min) R_t 16,18 мин. MS: MH^+ 592.

Пример 347:

N2-[4-(4-амино-1-{1-[(2-метил-1H-4-имидазолил)метил]-4-пиперидил}-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-3-ил)-2-метокси-фенил]-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид, дималеатна сол

A. N2-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-1-метил-1H-2-индол-карбоксамид

3-йодо-1-(4-пиперидил-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-4-амин, HCl сол (6,75 g, 17,73 mmol), N2-[2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид (7,571 g, 18,63 mmol), паладий тетракис-(трифенилфосфин) (1,23 g, 1,06 mmol) и натриев карбонат (8,27 g, 78,03 mmol) се смесва с етилен гликол диметилов етер (180 mL) и вода (90 mL). Реакционната смес се нагрява при температура на кипене под обратен хладник в продължение на една нощ. Органичния разтворител се отстранява при понижено налягане, и водната суспензия се екстрахира с изобилен дихлорметан. Комбинираните органични слоеве се промиват с вода, след това със солна луга, сушат се над $MgSO_4$, филтруват се, и се изпаряват. Остатъка се пречиства посредством флаш колонна хроматография, използвайки дихлорметан/мета-

нол/амониев хидроксид (90:10:0,5 до 60:40:0,5) като подвижна фаза, при което се получава N2-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид (4,38 g). Водната суспензия се филтрува, промива се с вода, и се суши, при което се получава N2-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид (2,77 g). Твърдите продукти се комбинират (7,15 g, 81 %).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 1,85 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 4,77 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,33 (m, 4H), 7,58 (d, J = 8,45 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7,94 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,15 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 9,44 (s, 1H).

LCMS (Termoquest AQUA single Quad MS, Finnigan BETX – колона: Genesis C18, 3 um, 33 x 4,6 mm. Елуенти: 30 % B/A до 95 % B/A в 4,5 мин.(B: ацетонитрил, A: 50 mM амониево ацетатен буфер, pH 4,5), 0,8 mL/min): R_t = 1,97 мин. MH^+ = 497,3

B. N2-[4-(4-амино-1-{1-[(2-метил-1H-4-имидазолил)-метил]-4-пиперидил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-2-метоксифенил]-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид

N2-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид (250 mg, 0,503 mmol), 2-метил-1H-4-имидазолкарбалдехид (83 mg, 0,755 mmol), натриев триацетоксиборохидрид (159 mg, 0,755 mmol) и ледена оцетна киселина (30 mg, 0,554 mmol) се смесват в 1,2-дихлоретан (6 mL). Реакционната смес се разклаща при стайна температура в продължение на една нощ. Прибавя се наситен разтвор на натриев бикарбонат, за да се доведе pH до приблизително 8. Слоевете се разделят, и водния слой се екстрахира с дихлорметан. Комбинирания органи-

чен слой се промива със солна луга, суши се над $MgSO_4$, филтрува се, и се изпарява. Остатъка се пречиства посредством флаш колонна хроматография, използвайки дихлорметан/метанол/амониев хидроксид (95:5:0,5 до 80:20:0,5) като подвижна фаза, при което се получава N2-[4-(4-амино-1-{1-[(2-метил-1H-4-имидазолил)-метил]-4-пиперидил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-2-метоксифенил]-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид (215 mg, 72 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 1,91 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 4,78 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,32 (m, 4H) 7,78 (d, J = 8,43 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,92 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 7,92 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 9,44 (s, 1H).

LCMS (Termoquest AQUA single Quad MS, Finnigan BETX – колона: Genesis C18, 3 um, 33 x 4,6 mm. Елуенти: 30 % B/A до 95 % B/A в 4,5 мин.(B: ацетонитрил, A: 50 mM амониево ацетатен буфер, pH 4,5), 0,8 mL/min): R_t = 2,00 мин.
MH^+ = 591,3.

C. N2-[4-(4-амино-1-{1-[(2-метил-1H-4-имидазолил)-метил]-4-пиперидил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-2-метоксифенил]-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид, дималеатна сол

N2-[4-(4-амино-1-{1-[(2-метил-1H-4-имидазолил)метил]-4-пиперидил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-2-метоксифенил]-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид (210 mg, 0,355 mmol) се разтваря в горещ етил ацетат (25 mL) и няколко капки етанол. Прибавя се малеинова киселина (83 mg, 0,711 mmol) в горещ етил ацетат (3 mL). Реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на 3 часа. Твърдия продукт се събира посредством филтруване, при което се получава N2-[4-(4-амино-1-{1-[(2-метил-1H-4-имидазолил)метил]-4-

пиперидил}-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-2-метоксифенил]-1-метил-1Н-2-индолкарбоксамид, дималеатна сол (255 mg, 87 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 2,12 (m, 2H), 2,43 (m, 5H), 2,92 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,99 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 4,93 (m, 1H), 6,13 (s, 4H), 7,16 (m, 1H), 7,34 (m, 5H), 7,60 (d, J = 8,43 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,92 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,15 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 9,44 (s, 1H).

LCMS (Termoquest AQUA single Quad MS, Finnigan BETX – колона: Genesis C18, 3 um, 33 x 4,6 mm. Елуенти: 30 % B/A до 95 % B/A в 4,5 мин.(B: ацетонитрил, A: 50 mM амониево ацетатен буфер, pH 4,5), 0,8 mL/min): R_t = 1,98 мин.

MH^+ = 591,3.

Пример 348:

N2-(4-{4-амино-1-[1-(1Н-4-имидазолилметил)-4-пиперидил]-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1Н-2-индолкарбоксамид, дималеатна сол

А. N2-(4-{4-амино-1-[1-(1Н-4-имидазолилметил)-4-пиперидил]-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1Н-2-индолкарбоксамид, диацетатна сол

N2-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1Н-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-1-метил-1Н-2-индолкарбоксамид (250 mg, 0,503 mmol), 1Н-4-имидазолкарбалдехид (73 mg, 0,755 mmol), натриев триацетоксиборохидрид (159 mg, 0,755 mmol) и ледена оцетна киселина (30 mg, 0,554 mmol) се смесват в 1,2-дихлоретан (6 mL). Реакционната смес се разклаща при стайна температура в продължение на една нощ. Прибавя се наситен разтвор на натриев бикарбонат, за да се доведе pH до приблизително 8. Слоевете се разделят, и водния слой се екстрахира с дихлорметан. Комбинирания органичен слой се промива със солна луга, суши се над $MgSO_4$,

филтрува се, и се изпарява. Остатъка най-напред се пречиства посредством флаш колонна хроматография, използвайки дихлорметан/метанол/амониев хидроксид (95:5:0,5 до 80:20:0,5) като подвижна фаза, след това отново се пречиства посредством препаративна BETX с обърната фаза, използвайки ацетонитрил/вода (50 mM амониево ацетатен буфер) като подвижна фаза, при което се получава N2-(4-{4-амино-1-[1-(1H-4-имидазолилметил)-4-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид, диацетатна сол (170 mg, 49 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 1,90 (m, 8H), 2,20 (m, 4H), 2,99 (m, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 4,67 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,31 (m, 5H) 7,54 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,43 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,95 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 9,44 (s, 1H).

LCMS (Termoquest AQUA single Quad MS, Finnigan BETX – колона: Genesis C18, 3 um, 33 x 4,6 mm. Елуенти: 30 % B/A до 95 % B/A в 4,5 мин.(B: ацетонитрил, A: 50 mM амониево ацетатен буфер, pH 4,5), 0,8 mL/min): R_t = 1,97 мин.
MH^+ = 577,3.

B. N2-(4-{4-амино-1-[1-(1H-4-имидазолилметил)-4-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид, дималеатна сол

N2-(4-{4-амино-1-[1-(1H-4-имидазолилметил)-4-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид, диацетатна сол (170 mg, 0,244 mmol) се разтваря в горещ етил ацетат (25 mL) и няколко капки етанол. Прибавя се малеинова киселина (103 mg, 0,884 mmol) в горещ етил ацетат (3 mL). Реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на 3 часа. Твърдия продукт се събира посредством филтруване, при което

се получава N2-(4-{4-амино-1-[1-(1H-4-имидазолилметил)-4-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид, дималеатна сол (153 mg, 76 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 2,19 (m, 2H), 2,49 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 4,21 (s, 2H), 5,02 (m, 1H), 6,15 (s, 4H), 7,16 (m, 1H), 7,32 (m, 5H), 7,40 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,45 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7,95 Hz, 1H), 7,98 (bs, 1H), 8,13 (d, J = 8,16 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 9,44 (s, 1H). LCMS (Termoquest AQUA single Quad MS, Finnigan BETX – колона: Genesis C18, 3 um, 33 x 4,6 mm. Елуенти: 30 % B/A до 95 % B/A в 4,5 мин.(B: ацетонитрил, A: 50 mM амониево ацетатен буфер, pH 4,5), 0,8 mL/min): R_t = 1,98 мин. MH^+ = 577,3.

Пример 349:

N2-(4-{4-амино-1-[1-(2-флуоретил)-4-пиперидил]-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид, дималеатна сол

A. N2-(4-{4-амино-1-[1-(2-флуоретил)-4-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид

N2-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид (250 mg, 0,503 mmol), 1-бромо-2-флуоретан (47 ul, 0,629 mmol), калиев карбонат (87 mg, 0,629 mmol) и натриев йодид (10 mg, 0,066 mmol) се смесват в DMF (3 mL). Реакционната смес се нагрява при 80°C в продължение на една нощ. Суровата реакционна смес се пречиства посредством препаративна BETX с обърната фаза, използвайки ацетонитрил/вода (50mM амониево ацетатен буфер) като подвижна фаза, при което се получава N2-(4-{4-амино-1-[1-(2-флуоретил)-4-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-

метил-1H-2-индолкарбоксамид (221 mg, 81 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1,91 (m, 2H), 2,26 (m, 4H), 2,66 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 3,97 (m, s, 3H), 4,04 (s, 3H), 4,61 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,33 (m, 4H), 7,58 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,95 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 9,44 (s, 1H). LCMS (Termoquest AQUA single Quad MS, Finnigan BETX – колона: Genesis C18, 3 um, 33 x 4,6 mm. Елуенти: 30 % B/A до 95 % B/A в 4,5 мин. (B: ацетонитрил, A: 50 mM амониево ацетатен буфер, pH 4,5), 0,8 mL/min): R_t = 2,17 мин. MH^+ 543,3.

B. N2-(4-{4-амино-1-[1-(2-флуоретил)-4-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид, дималеатна сол

N2-(4-{4-амино-1-[1-(2-флуоретил)-4-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид (221 mg, 0,407 mmol) се разтваря в горещ етил ацетат (25 mL) и няколко капки етанол. Прибавя се малеинова киселина (94 mg, 0,814 mmol) в горещ етил ацетат (3 mL). Реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на една нощ. Не се образува утайка. Органичния разтворител се отстранява, и твърдия продукт се разпрашава с етил ацетат. Твърдия продукт се събира посредством филтруване, при което се получава N2-(4-{4-амино-1-[1-(2-флуоретил)-4-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-2-индолкарбокс-амид, дималеатна сол (252 mg, 80 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2,34 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 3,49 - 3,67 (m, 6H), 3,96 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 4,81 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 5,06 (m, 1H), 6,14 (s, 4H), 7,16 (m, 1H), 7,34 (m, 4H), 7,60 (d, J = 8,32 Hz, 1H), 7,70 (d,

J = 7,95 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,15 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 9,45 (s, 1H).

LCMS (Termoquest AQUA single Quad MS, Finnigan BETX – колона: Genesis C18, 3 um, 33 x 4,6 mm. Елуенти: 30 % B/A до 95 % B/A в 4,5 мин.(B: ацетонитрил, A: 50 mM амониево ацетатен буфер, pH 4,5), 0,8 mL/min): R_t = 2,17 мин. MH^+ = 543,3.

Пример 350:

N2-(4-{4-амино-1-[1-(2,2-дифлуоретил)-4-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид, дималеатна сол

A. N2-(4-{4-амино-1-[1-(2,2-дифлуоретил)-4-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид

N2-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид (250 mg, 0,503 mmol), 2-бромо-1,1-дифлуоретан (91 mg, 0,629 mmol), калиев карбонат (87 mg, 0,629 mmol) и натриев йодид (10 mg, 0,066 mmol) се смесват в DMF (3 mL). Реакционната смес се нагрява при 80°C в продължение на една нощ. BETX показва само около петдесет процента конвертиране. Температурата на ваната се понижава до 55°C, и се прибавя още 2-бромо-1,1-дифлуоретан (0,1 mL). След като се разбърква при 55°C в продължение на една нощ, се прибавя още 2-бромо-1,1-дифлуоретан (0,1 mL), и реакционната смес се разбърква при 55°C в продължение на една нощ. BETX показва, че по-голямата част от изходния продукт се е конвертирал до продукта. Суровата реакционна смес се пречиства посредством препаративна BETX с обърната фаза, използвайки ацетонитрил/вода (50mM амониево ацетатен буфер) като подвижна фаза, при което се получава N2-(4-{4-амино-1-[1-(2,2-дифлуор-

етил)-4-пиперидил]-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1Н-2-индолкарбоксамид (227 mg, 81 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1,89 (m, 2H), 2,27 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 4,69 (m, 1H), 6,17 (tt, J = 55,81 Hz, J = 4,35 Hz, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,33 (m, 4H), 7,78 (d, J = 7,94 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,94 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,19 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 9,44 (s, 1H). LCMS (Termoquest AQUA single Quad MS, Finnigan BETX – колона: Genesis C18, 3 um, 33 x 4,6 mm. Елуенти: 30 % B/A до 95 % B/A в 4,5 мин. (B: ацетонитрил, A: 50 mM амониево ацетатен буфер, pH 4,5), 0,8 mL/min): R_t = 3,32 мин. MH^+ 561,3.

B. N2-(4-{4-амино-1-[1-(2,2-дифлуоретил)-4-пиперидил]-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1Н-2-индолкарбоксамид, дималеатна сол

N2-(4-{4-амино-1-[1-(2,2-дифлуоретил)-4-пиперидил]-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1Н-2-индолкарбоксамид (227 mg, 0,405 mmol) се разтваря в горещ етил ацетат (25 mL). Прибавя се малеинова киселина (94 mg, 0,810 mmol) в горещ етил ацетат (3 mL). Реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на една нощ. Не се образува утайка. След разбъркване при стайна температура в продължение на 4 дена, на дъното на колбата се образува утайка. Разтворителя се отдекантира. Твърдия продукт се промива с етил ацетат, и се суши, при което се получава N2-(4-{4-амино-1-[1-(2,2-дифлуоретил)-4-пиперидил]-1Н-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1Н-2-индолкарбоксамид, дималеатна сол (220 mg, 68 %).

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2,05 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,84 – 2,32 (bm, 6H), 3,96 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 4,85 (m, 1H), 6,22 (s, 4H), 6,34 (t, J = 56,07 Hz, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,33 (m, 4H), 7,59 (d,

J = 8,45 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,94 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,19 Hz, 1H), LCMS (Termoquest AQUA single Quad MS, Finnigan BETX – колона: Genesis C18, 3 um, 33 x 4,6 mm. Елуенти: 30 % B/A до 95 % B/A в 4,5 мин.(B: ацетонитрил, A: 50 mM амониево ацетатен буфер, pH 4,5), 0,8 mL/min): R_t = 3,32 мин. MH^+ = 561,3.

Пример 351:

N2-(4-{4-амино-1-(1-етил-4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-1-метил-1H-2-индол-карбоксамид

N2-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-1-метил-1H-2-индолкарбокс-амид (250 mg, 0,503 mmol), ацеталдехид (44 mg, 1,007 mmol), и натриев триацетоксиборохидрид (212 mg, 1,007 mmol) се смес-ват в 1,2-дихлоретан (6 mL). Реакционната смес се разклаща при стайна температура в продължение на една нощ. Разтвори-теля се отстранява, и остатъка се пречиства посредством препаративна BETX с обърната фаза, използвайки ацето-нитрил/вода (50 mM амониево ацетатен буфер) като подвижна фаза, при което се получава N2-(4-{4-амино-1-(1-етил-4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифе-нил}-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид (247 mg, 93 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1,04 ((t, J = 7,15 Hz, 3H), 1,92 (m, 8H), 2,08 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,40 (q, J = 7,15 Hz, 2H), 3,03 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 4,68 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,33 (m, 4H) 7,58 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,95 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,15 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 9,44 (s, 1H). LCMS (Termoquest AQUA single Quad MS, Finnigan BETX – колона: Genesis C18, 3 um, 33 x 4,6 mm. Елуенти: 30 % B/A до 95 % B/A в 4,5 мин. (B: ацето-нитрил, A: 50 mM амониево ацетатен буфер, pH 4,5), 0,8 mL/min): R_t = 2,08 мин. MH^+ = 525,3.

Примери 352 – 356 се осъществяват, използвайки матодите, описани в пример 351.

Пример 352:

N2-[4-(4-амино-1-{1-[(3-метил-1H-4-пиразолил)метил]-4-пиперидил}-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-3-ил)-2-метокси-фенил]-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид, ацетатна сол

Добив: 187 mg, 63 %.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1,91 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 2,19 (m, 5H), 2,96 (m, 2H), 3,35 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 4,67 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,31 (m, 5H) 7,58 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,94 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,15 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 9,44 (s, 1H).

LCMS (Termoquest AQUA single Quad MS, Finnigan BETX – колона: Genesis C18, 3 um, 33 x 4,6 mm. Елуенти: 30 % B/A до 95 % B/A в 4,5 мин.(B: ацетонитрил, A: 50 mM амониево ацетатен буфер, pH 4,5), 0,8 mL/min): R_t = 2,03 мин.

MH^+ = 591,3.

Пример 353:

N2-(4-{4-амино-1-[1-(3-фурилметил)-4-пиперидил]-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-2-индол-карбоксамид

Добив: 233 mg, 80 %.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1,91 (m, 2H), 2,13 – 2,23 (m, 4H), 3,00 (m, 2H), 3,39 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 4,68 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 7,31 (m, 4H) 7,60 (m, 3H), 7,70 (d, J = 7,94 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,05 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 9,44 (s, 1H). LCMS (Termoquest AQUA single Quad MS, Finnigan BETX – колона: Genesis C18, 3 um, 33 x 4,6 mm. Елуенти: 30 % B/A до 95 % B/A в 4,5 мин. (B: ацетонитрил, A: 50 mM амониево ацетатен буфер, pH 4,5), 0,8 mL/min): R_t = 2,37 мин. MH^+ = 577,3.

Пример 354:

N2-{4-[4-амино-1-(1-тетрахидро-2H-4-пиранил-4-пиперидил)-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид

Реакцията протича при 70°C, в продължение на една нощ, вместо при стайна температура в продължение на една нощ, както се описва в пример 351.

Добив: 176 mg, 71 %.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1,46 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,91 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 4,67 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,33 (m, 4H) 7,58 (d, J = 8,44 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,94 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,04 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 9,44 (s, 1H). LCMS (Termoquest AQUA single Quad MS, Finnigan BETX – колона: Genesis C18, 3 um, 33 x 4,6 mm. Елуенти: 30 % B/A до 95 % B/A в 4,5 мин. (B: ацетонитрил, A: 50 mM амониево ацетатен буфер, pH 4,5), 0,8 mL/min): R_t = 2,08 мин. MH^+ = 581,3.

Пример 355:

N2-(4-{4-амино-1-[(1-ацетилпиперидин-4-ил)-пиперидин-4-ил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид

Реакцията протича при 70°C, в продължение на една нощ, вместо при стайна температура в продължение на една нощ, както се описва в пример 351.

Добив: 223 mg, 71 %.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1,28 (m, 1H), 1,43 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 2,19 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 3,01 (m, 3H), 3,83 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 4,38 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,31 (m, 4H) 7,78 (d, J = 7,94 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,94 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,15 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H),

9,44 (s, 1H). LCMS (Termoquest AQUA single Quad MS, Finnigan BETX – колона: Genesis C18, 3 um, 33 x 4,6 mm. Елуенти: 30 % B/A до 95 % B/A в 4,5 мин.(B: ацетонитрил, A: 50 mM амониево ацетатен буфер, pH 4,5), 0,8 mL/min): R_t = 1,97 мин. MH^+ = 622,3.

Пример 356:

N2-(4-{4-амино-1-[1-4-пиридилметил)-4-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид

Добив: 57 mg, 18 %.

^1H NMR (DMSO-d_6): δ 1,91 (m, 2H), 2,28 (m, 4H), 3,95 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 4,71 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,34 (m, 6H) 7,59 (d, J = 8,03 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7,94 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,52 (d, J = 5,78 Hz, 2H), 9,44 (s, 1H). LCMS (Termoquest AQUA single Quad MS, Finnigan BETX – колона: Genesis C18, 3 um, 33 x 4,6 mm. Елуенти: 30 % B/A до 95 % B/A в 4,5 мин.(B: ацетонитрил, A: 50 mM амониево ацетатен буфер, pH 4,5), 0,8 mL/min): R_t = 2,50 мин. MH^+ = 588,3.

Пример 357:

N2-(4-{4-амино-1-[3-(4-метилпиперазино)-пропил]-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-2-индол-карбоксамид

A. 1-(3-бромпропил)-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин

На суспензия от 3-йодо-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-4-амин (10,00 g, 38,31 mmol) в тетрахидрофуран (150 mL), се действа с 3-бромо-1-пропанол (15,98 g, 114,93 mmol) и трифенилфосфин (20,1 g, 76,62 mmol). Към реакционната смес се прибавя бавно диетилазодикарбоксилат (13,34 g, 76,62 mmol).

Реакционната смес се разбърква при 0°C в продължение на 30 минути, след което ледената баня се отстранява, и се се разбърква в продължение на 30 минути, при стайна температура. Реакционната смес се концентрира частично, и се прибавя етил ацетат (200 mL). Утайката се филтрува, а филтрата се концентрира до сухо. Суровото съединение се пречиства посредством флаш хроматография със силика гел, използвайки 100 % етил ацетат като елуент. Получават се 7,8 g (53 %) 1-(3-бромпропил)-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин.
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,230 (s, 1H), 4,419 - 4,385 (t, 2H), 3,530 – 3,498 (t, 2H), 2,370 - 2,304 (q, 2H); LCMS (Termoquest AQUA single Quad MS, Genesis C18 колона, 3 μm големина на частичките, 33 x 4,6 mm; 70 % 50 mM амониев ацетат във вода до 95 % ацетонитрил, след 6 мин., 0,8 до 0,5 mL/min): R_t = 2,05 мин. (100 %), MH^+ = 422,9.

B. 3-йодо-1-[3-(4-метилпиперазино)пропил]-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин.

На суспензия от 1-(3-бромпропил)-3-йодо-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-4-амин (0,500 g, 1,31 mmol) в диметилформамид (10 mL), се действа с 1-метилпиперазин (0,157 g, 1,572 mmol) и триетиламин (0,133 g, 1,31 mmol). Реакционната смес се разбърква при 70°C в продължение на 66,25 часа. Разтворителя се отстранява при понижено налягане. Прибавят се дихлорметан (15 mL) и 1N солна киселина (20 mL). Слоевете се разделят, и водния слой се промива с дихлорметан (100 mL). Водния слой се неутрализира до pH 13, и след това се екстрахира с дихлорметан (250 mL). Органичния слой се суши, филтрува се, и се концентрира при понижено налягане. Суровия продукт се пречиства посредством флаш хроматография със силика гел, използвайки степенен градиент; 20 % метанол в

дихлорметан до 50 % метанол в дихлорметан за 55 минути на колона ISCO.. От колоната се получават се 0,238 g (45 %) чист 3-йодо-1-[3-(4-метилпиперазино)пропил]-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,191 (s, 1H), 4,308 – 4,273 (t, 2H), 2,269 – 2,228 (m, 10H), 1, 944 – 1,877 (m, 2H);

LCMS (Termoquest AQUA single Quad MS, колона: Genesis C18, 3 μm големина на частичките, 33 x 4,6 mm; 70 % 50 mM амониев ацетат във вода до 95 % ацетонитрил, след 6 мин., 0,8 до 0,5 mL/min): R_t = 0,75 мин. (100 %),

MH^+ = 422,9.

C. N2-(4-{4-амино-1-[3-(4-метилпиперазино)пропил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид

На разтвор от 3-йодо-1-[3-(4-метилпиперазино)пропил]-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин (0,188 g, 0,469 mmol) в етилен гликол диметилов етер (16 mL) се действа с N2-[2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-фенил]-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид (0,209 g, 0,516 mmol), тетракис(трифенилфосфин)паладий (0,033 g, 0,028 mmol) и разтвор на натриев карбонат (0,119 g, 1,13 mmol) във вода (8 mL). Реакционната смес се разбърква в продължение на 4,5 часа при 80°C. Органичния разтворител се отстранява при понижено налягане, и се прибавя етил ацетат (200 mL). Слоевете се разделят, и водния слой се екстрахира с етил ацетат (400 mL). Комбинираните органични слоеве се сушат се над магнезиев сулфат, филтруват се, и се изпаряват при понижено налягане. Суровия продукт се пречиства посредством флаш колонна хроматография със силика гел, използвайки степенен градиент от 20 % метанол в дихлорметан до 50 % метанол в

дихлорметан. От колоната се получават се 0,078 g (30 %) чист N2-(4-{4-амино-1-[3-(4-метилпиперазино)пропил]-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-2-индол-карбоксамид. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9,442 (s, 1H), 8,258 (s, 1H), 8,122 – 8,1076 (d, J = 8,16 Hz), 7,719 – 7,6991 (d, J = 7,96 Hz), 7,6005 – 7,5793 (d, J = 8,48 Hz), 7,349 – 7,294 (m, 4H), 7,172 – 7,135 (t, 1H), 4,405 – 4,371 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,958 (s, 3H), 3,291 (m, 2H), 2,5 (m, 3H), 2,45 – 2,337 (m, 5H), 2,30 – 2,10 (m, 3H), 2,022 – 2,005 (m, 2H); LCMS (Termoquest AQUA single Quad MS, колона: Genesis C18, 3 μm големина на частичките, 33 x 4,6 mm; 70 % 50 mM амониев ацетат във вода до 95 % ацетонитрил, след 6 мин., 0,8 до 0,5 mL/min): R_t = 2,05 мин. (100 %), MH^+ = 554,3.

Пример 358:

N2-{4-[4-амино-1-(3-морфолинопропил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-1-метил-1H-2-индол-карбоксамид

А. 3-йодо-1-(3-морфолинопропил)-1H-пиразоло-[3,4-d]-пиримидин-4-амин

На суспензия от 1-(3-бромпропил)-3-йодо-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-4-амин (0,500 g, 1,31 mmol) в диметилформ-амид (10 mL), се действа с морфолин (0,137 g, 1,572 mmol) и триетиламин (0,133 g, 1,31 mmol). Реакционната смес се раз-бърква при 70°C в продължение на 66,25 часа. Разтворителя се отстранява при понижено налягане. Прибавят се дихлорметан (15 mL) и 1N солна киселина (20 mL). Слоевете се разделят, и водния слой се промива с дихлорметан (100 mL). Водния слой се неутрализира до pH 14, и след това се екстрахира с дихлор-метан дихлорметан (250 mL). Органичния слой се суши над магнезиев сулфат, филтрува се, и се изпарява при понижено

налягане. Суровия продукт се пречиства посредством флаш хроматография със силика гел, използвайки степенен градиент; от 10 % метанол в дихлорметан до 50 % метанол в дихлорметан за 58 минути на 35 g колона ISCO.. От колоната се получават се 0,244 g (48 %) чист 3-йодо-1-(3-морфолино-пропил)-1H-пиразоло-[3,4-d]-пиримидин-4-амин.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,194 (s, 1H), 4,327 – 4,293 (t, 2H), 3,485 – 3,364 (m, 4H), 2,253 – 2,338 (m, 6H), 1, 963 – 1,895 (m, 2H); LCMS (Termoquest AQUA single Quad MS, колона: Genesis C18, 3 μm големина на частичките, 33 x 4,6 mm; 70 % 50 mM амониев ацетат във вода до 95 % ацетонитрил, след 6 мин., 0,8 до 0,5 mL/min): R_t = 0,71 мин. (100 %), MH^+ = 389,0.

B. N2-{4-[4-амино-1-(3-морфолинопропил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид

На разтвор от 3-йодо-1-(3-морфолинопропил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин (0,244 g, 0,629 mmol) в етилен гликол диметилов етер (16 mL) се действа с N2-[2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-фенил]-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид (0,281 g, 0,692 mmol), тетракис(трифенилфосфин)паладий (0,044 g, 0,038 mmol) и разтвор на натриев карбонат (0,160 g, 1,51 mmol) във вода (8 mL). Реакционната смес се разбърква в продължение на 4,5 часа при 80°C. Органичния разтворител се отстранява при понижено налягане, и се прибавя етил ацетат (200 mL). Слоевете се разделят, и водния слой се екстрахира с етил ацетат (400 mL). Комбинираните органични слоеве се сушат се над магнезиев сулфат, филтруват се, и се изпаряват при понижено налягане. Суровия продукт се пречиства посредством флаш колонна хроматография със силика гел, използвайки степенен градиент

от 10 % метанол в дихлорметан до 50 % метанол в дихлорметан като елуент. От колоната се получават се 0,191 g (56 %) чист N2-{4-[4-амино-1-(3-морфолинопропил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9,440 (s, 1H), 8,260 (s, 1H), 8,1229 – 8,1026 (d, 1H, J = 8,12 Hz), 7,7184 – 7,6986 (d, 1H, J = 7,92 Hz), 7,5983 – 7,578 (d, 1H, J = 8,08 Hz), 7,345 – 7,290 (m, 4H), 7,172 – 7,133 (m, 1H), 4,421 – 4386 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,958 (s, 3H), 3,521 –3,500 (m, 4H), 2,349 – 2,314 (m, 6H), 2,035 – 2,001 (m, 2H); LCMS (Termoquest AQUA single Quad MS, колона: Genesis C18, 3 μm големина на частичките, 33 x 4,6 mm; 70 % 50 mM амониев ацетат във вода до 95 % ацетонитрил, след 6 мин., 0,8 до 0,5 mL/min): R_t = 2,05 мин. (100 %), MH^+ = 541,3.

Пример 359:

N2-(4-{4-амино-1-[3-(1H-1-имидазолил)пропил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид

А. 1-[3-(1H-1-имидазолил)пропил]-3-йодо-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-4-амин

На суспензия от 1-(3-бромпропил)-3-йодо-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-4-амин (0,500 g, 1,31 mmol) в диметилформамид (10 mL), се действа с имидазол (0,107 g, 1,572 mmol) и триетиламин (0,133 g, 1,31 mmol). Реакционната смес се разбърква при 70°C в продължение на 22,5 часа. Разтворителя се отстранява при понижено налягане. Прибавят се дихлорметан (15 mL) и 1N солна киселина (20 mL). Слоевете се разделят, и водния слой се промива с дихлорметан (100 mL). Водния слой се неутрализира до pH 14, и след това се екстрахира с дихлорметан (250 mL). Органичния слой се суши над магнезиев сулфат, филтрува се, и се изпарява при понижено налягане.

Суровия продукт се пречиства посредством флаш хроматография със силика гел, използвайки 10 % метанол в дихлорметан като елуент. От колоната се получават се 0,086 g (18 %) чист 1-[3-(1H-1-имидазолил)пропил]-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,211 (s, 1H), 7,896 (s, 1H), 7,264 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,32 – 4,227 (m, 2H), 4,011 – 3,977 (m, 2H), 2,329 – 2,215 (m, 2H); LCMS (Termoquest AQUA single Quad MS, колона Genesis C18, 3 μm големина на частичките, 33 x 4,6 mm; 70 % 50 mM амониев ацетат във вода до 95 % ацетонитрил, след 6 мин., 0,8 до 0,5 mL/min): R_t = 0,46 мин. (100 %), MH^+ = 370,0.

B. N2-(4-{4-амино-1-[3-(1H-имидазолил)пропил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид

На суспензия от 1-[3-(1H-1-имидазолил)пропил]-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (0,086 g, 0,233 mmol) в етилен гликол диметилов етер (4 mL) се действа с N2-[2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-фенил]-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид (0,104 g, 0,256 mmol), тетракис(трифенилфосфин)паладий (0,016 g, 0,014 mmol) и разтвор на натриев карбонат (0,059 g, 0,56 mmol) във вода (2 mL). Реакционната смес се разбърква в продължение на 24 часа при 80°C. Органичния разтворител се отстранява при понижено налягане, и се прибавя дихлорметан (25 mL). Слоевете се разделят, и водния слой се екстрахира с дихлорметан (100 mL). Комбинираните органични слоеве се сушат се над магнезиев сулфат, филтруват се, и се изпаряват при понижено налягане. Суровия продукт се пречиства посредством флаш колонна хроматография със силика гел, използвайки степенен градиент от 5 % метанол в дихлорметан до 50 % метанол в

дихлорметан на 10 g колона ISCO. От колоната се получават 0,06 g (49 %) чист N2-(4-{4-амино-1-[3-(1H-имидазолил)пропил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9,443 (s, 1H), 8,278 (s, 1H), 8,1324 – 8,1121 (d, 1H, J = 8,12 Hz), 7,744 – 7,699 (m, 2H), 7,6 – 7,579 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,365 – 7,283 (m, 5H), 7,172 – 7,135 (m, 1H), 6,939 (s, 1H), 4,36 – 4,326 (m, 2H), 4,079 – 4,019 (m, 5H), 3,964 (s, 3H), 2,309 (m, 2H); LCMS (Termoquest AQUA single Quad MS, колона: Genesis C18, 3 μm големина на частичките, 33 x 4,6 mm; 70 % 50 mM амониев ацетат във вода до 95 % ацетонитрил, след 6 мин., 0,8 до 0,5 mL/min): R_t = 2,25 мин. (100 %), MH^+ = 522,3.

Пример 360:

N2-[4-(4-амино-1-тетрахидро-1H-3-пиролил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-2-метоксифенил]-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид

А. Трет-бутил 3-(4-амино-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил)-1-пиролидинкарбоксилат

На суспензия от 3-йодо-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-4-амин (5,0 g, 19,15 mmol) в тетрахидрофуран (100 mL), се действа с трет-бутил 3-хидрокси-1-пиролидинкарбоксилат (5,38 g, 28,73 mmol) и трифенилфосфин (7,53 g, 28,73 mmol). Реакционната смес се охлажда до 0°C в ледена баня. Към реакционната смес се прибавя бавно диетилазодикарбоксилат (5,0 g, 28,73 mmol). Разтворителя се отстранява при понижено налягане след 6 дена. Суровото масло се използва директно в следващата реакция, без да се анализира повече.

B. 3-йодо-1-тетрахидро-1H-3-пиролил-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин хидрохлорид

На суспензия от суровия трет-бутил 3-(4-амино-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил)-1-пиролидинкарбоксилат в ацетон (100 mL) се действа с 6N солна киселина (50 mL). Реакционната смес се разбърква при 40°C в продължение на 15 часа. Инициалната утайка се филтрува, и се потвърждава посредством LCMS, че е с онечиствания. Реакционната смес се оставя да престои при стайна температура в продължение на една нощ, и се образува утайка. Утайката се филтрува и се промива с диетилов етер. Филтратът предоставя 2,186 g (31 %) чист 3-йодо-1-тетрахидро-1H-3-пиролил-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин хидрохлорид. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9,8815 (s, 1H), 8,9923 (br.s, 1H), 8,4803 (s, 1H), 7,82 (br.s, 1H), 5,5908 – 5,5295 (m, 1H), 3,7131 – 3,6706 (m, 1H), 3,5590 - 3,5003 (m, 1H), 3,4466 – 3,4174 (m, 2H), 2,4592 – 2,4255 (m, 1H), 2,4064 – 2,3146 (m, 1H); LCMS (Termoquest AQUA single-quad MS, колона: Genesis C18, 3 μm големина на частичките, 33 x 4,6 mm; 70 % 50 mM амониев ацетат във вода до 95 % ацетонитрил, след 6 мин., 0,8 до 0,5 mL/min): R_t = 1,09 мин. (100 %), MH^+ 331,0.

C. N2-[4-(4-амино-1-тетрахидро-1H-3-пиролил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-2-метоксифенил]-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид

На суспензия от 3-йодо-1-тетрахидро-1H-3-пиролил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин хидрохлорид (2,186 g, 5,96 mmol) в етилен гликол диметилов етер (50 mL) се действа с N2-[2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-фенил]-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид (2,66 g, 6,56 mmol), тетракис(трифенилфосфин)паладий (0,413 g, 0,358 mmol) и

разтвор на натриев карбонат (2,65 g, 25,03 mmol) във вода (25 mL). Реакционната смес се разбърква в продължение на 24 часа при 80°C. Органичния разтворител се отстранява при понижено налягане. Прибавят се дихлорметан (100 mL) и 1N натриева основа (50 mL). Продуктът се утаява извън водния слой. Водния слой се изпарява при понижено налягане. Получения твърд продукт се промива с обилни количества дихлорметан и етил ацетат. Органичния разтворител се отстранява при понижено налягане, при което се получават 2,218 g (77 %) чист N2-[4-(4-амино-1-тетрахидро-1H-3-пиролил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-2-метоксифенил]-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9,443 (s, 1H), 8,1168 – 8,0965 (d, 1H, J = 8,12 Hz), 7,7181 – 7,6983 (d, 1H, J = 7,92 Hz,), 7,598 – 7,5778 (d, 1H, J = 8,08 Hz), 7,349 – 7,291 (m, 4H), 7,171 – 7,132 (m, 1H), 5,332 – 5,313 (m, 1H), 4,041 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,224 – 3,058 (m, 3H), 2,926 – 2,910 (m, 1H), 2,213 – 2,158 (m, 2H); LCMS (Termoquest AQUA single-quad MS, колона: Genesis C18, 3 μm големина на частичките, 33 x 4,6 mm; 70 % 50 mM амониев ацетат във вода до 95 % ацетонитрил, след 6 мин., 0,8 до 0,5 mL/min): R_t = 2,09 мин. (100 %), MH^+ = 483,3.

Пример 361:

N2-[4-(4-амино-1-{1-[(1-метил-1H-4-имидазолил)метил]-тетрахидро-1H-3-пиролил}-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-3-ил)-2-метоксифенил]-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид

На суспензия от N2-[4-(4-амино-1-тетрахидро-1H-3-пиролил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-2-метоксифенил]-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид (0,250 g, 0,518 mmol) в дихлоретан (5 mL) се действа с 1-метил-2-имидазолкарбоксалдехид (0,155 g, 1,04 mmol) и натриев триацетокси борохидрид

(0,220 g, 1,04 mmol). Реакционнат смес се разбърква при стайна температура в продължение на 18 часа в азотна атмосфера. Към реакционната смес се прибавя натриев хидроксид (1N, 15 mL), и тя се разбърква в продължение на още 1 час. Органичния слой се отстранява при понижено налягане, и се прибавя дихлорметан. Слоевете се разделят, и водния слой се екстрахира с дихлорметан (200 mL). Комбинираните органични слоеве се сушат над магнезиев сулфат, филтруват се и се изпаряват при понижено налягане. Суровия продукт се пречиства посредством флаш хроматография със силика гел, използвайки 10 % метанол в дихлорметан (15 мин), 15 % метанол в дихлорметан (15 минути), 20 % метанол в дихлорметан (20 минути), и 50 % метанол в дихлорметан (5 минути), като елуент. От колоната се получават 0,60 g (20 %) чист N2-[4-(4-амино-1-{1-[(1-метил-1H-4-имидазолил)метил]-тетрахидро-1H-3-пиролил}-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-3-ил)-2-метоксифенил]-1-метил-1H-2-индол-карбоксамид. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ□ 9,446 (s, 1H), 8,249 (s, 1H), 8,1312 – 8,1108 (d, 1H, J = 8,16 Hz), 7,7207 – 7,7008 (d, 1H, J = 7,96 Hz,), 7,6023 – 7,5812 (d, 1H, J = 8,44 Hz), 7,356 – 7,293 (m, 4H), 7,174 – 7,120 (m, 2H), 6,822 (s, 1H), 5,425 – 5,391 (m, 1H), 4,044 (s, 3H), 3,962 (s, 3H), 3,693 (m, 2H), 3,651 (s, 3H), 2,86 – 2,797 (m, 3H), 2,368 – 2,323 (m, 2H); LCMS (Termoquest AQUA single-quad MS, колона: Genesis C18, 3 μm големина на частичките, 33 x 4,6 mm; 70 % 50 mM амониев ацетат във вода до 95 % ацетонитрил, след 6 мин., 0,8 до 0,5 mL/min): R_t = 2,34 мин. (100 %), MH^+ 577,3.

Пример 362:

N2-{4-[4-амино-1-(1-изопропилтетрахидро-1H-3-пиролил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид

На суспензия от N2-[4-(4-амино-1-тетрахидро-1H-3-пиролил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-2-метоксифенил]-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид (0,250 g, 0,518 mmol) в дихлоретан (5 mL) се действа с ацетон (1,96 g, 33,5 mmol) и натриев триацетокси борохидрид (0,220 g, 1,04 mmol). Реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на 18 часа в азотна атмосфера. Към реакционната смес се прибавя натриев хидроксид (1N, 15 mL), и тя се разбърква в продължение на още 1 час. Органичния слой се отстранява при понижено налягане, и се прибавя дихлорметан. Слоевете се разделят, и водния слой се екстрахира с дихлорметан (200 mL). Комбинираните органични слоеве се сушат над магнезиев сулфат, филтруват се и се изпаряват при понижено налягане. Суровия продукт се пречиства посредством флаш хроматография със силика гел, използвайки 10 % метанол в дихлорметан (15 мин), 15 % метанол в дихлорметан (15 минути), 20 % метанол в дихлорметан (20 минути), и 50 % метанол в дихлорметан (5 минути), като елуент. От колоната се получават 0,123 g (44 %) чист N2-{4-[4-амино-1-(1-изопропилтетрахидро-1H-3-пиролил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9,449 (s, 1H), 8,265 (s, 1H), 8,127 – 8,1068 (d, 1H, J = 8,08 Hz), 7,196 – 7,699 (d, 1H, J = 7,88 Hz,), 7,6013 – 7,5803 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,351 – 7,299 (m, 4H), 7,173 – 7,135 (m, 1H), 5,394 (m, 1H), 4,042 (s, 3H), 3,961 (s, 3H), 2,793 (m, 3H), 2,337 (m, 3H), 1,068 (br.s, 6H);

LCMS (Termoquest AQUA single-quad MS, колона: Genesis C18, 3 μm големина на частичките, 33 x 4,6 mm; 70 % 50 mM амониев ацетат във вода до 95 % ацетонитрил, след 6 мин., 0,8 до 0,5 mL/min): R_t = 2,38 мин. (100 %), MH^+ 523,3.

Пример 363:

N2-(4-{4-амино-1-[1-(2-метоксиетил)тетрахидро-1H-3-пиролил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид

На суспензия от N2-[4-(4-амино-1-тетрахидро-1H-3-пиролил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-2-метоксифенил]-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид (0,250 g, 0,518 mmol) в диметилформамид (5 mL) се действа с 2-брометил метилов етер (0,079 g, 0,569 mmol) и калиев карбонат (0,143 g, 1,04 mmol). Реакционнат смес се разбърква при 65°C в продължение на 18 часа в азотна атмосфера. Към реакционната смес се прибавя вода (25 mL). Образуваната утайка се филтрува и се суши в лиофилизатор. Суровия продукт се пречиства посредством флаш хроматография със силика гел, използвайки 10 % метанол в дихлорметан (15 мин), 15 % метанол в дихлорметан (15 минути), 20 % метанол в дихлорметан (20 минути), и 50 % метанол в дихлорметан (5 минути), като елуент. От колоната се получават 0,080 g (29 %) N2-(4-{4-амино-1-[1-(2-метоксиетил)-тетрахидро-1H-3-пиролил]-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9,447 (s, 1H), 8,265 (s, 1H), 8,1278 – 8,1075 (d, 1H, J = 8,12 Hz), 7,1792 – 7,6993 (d, 1H, J = 7,96 Hz,), 7,5996 – 7,5799 (d, 1H, J = 7,88 Hz), 7,349 – 7,295 (m, 4H), 7,172 – 7,133 (m, 1H), 5,42 (m, 1H), 4,042 (s, 3H), 3,96

(s, 3H), 3,479 (m, 2H), 3,266 – 3,258 (m, 3H), 2,95 - 2,60 (m, 4H), 2,332 (m, 2H);

LCMS (Termoquest AQUA single-quad MS, колона: Genesis C18, 3 μm големина на частичките, 33 x 4,6 mm; 70 % 50 mM амониев ацетат във вода до 95 % ацетонитрил, след 6 мин., 0,8 до 0,5 mL/min): R_t = 2,34 мин. (100 %), MH^+ 541,3.

Пример 364:

N2-(4-{4-амино-1-[1-(1H-имидазолилметил)тетрахидро-1H-3-пиролил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид

На суспензия от N2-[4-(4-амино-1-тетрахидро-1H-3-пиролил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-2-метоксифенил]-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид (0,200 g, 0,415 mmol) в дихлоретан (5 mL) се действа с 4-формилимидазол (0,08 g, 0,83 mmol) и натриев триацетокси борохидрид (0,176 g, 0,83 mmol). Реакционнат смес се разбърква при стайна температура в продължение на 24 часа в азотна атмосфера. Към реакционната смес се прибавя натриев хидроксид (1N, 15 mL), и тя се разбърква в продължение на 1 час. Органичния слой се отстранява при понижено налягане, и се прибавя дихлорметан. Слоевете се разделят, и водния слой се екстрахира с дихлорметан (200 mL). Комбинираните органични слоеве се сушат над магнезиев сулфат, филтруват се и се изпаряват при понижено налягане. Суровия продукт се пречиства посредством флаш хроматография със силика гел, използвайки 10 % метанол в дихлорметан (20 мин), 15 % метанол в дихлорметан (10 минути), 20 % метанол в дихлорметан (10 минути), и 50 % метанол в дихлорметан (8 минути), като елуент. От колоната се получават 0,074 g (25 %) чист N2-(4-{4-амино-1-[1-(1H-имидазолилметил)-тетрахидро-1H-3-пиролил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-

2-метоксифенил)-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9,446 (s, 1H), 8,252 (s, 1H), 8,126 – 8,1082 (d, 1H, J = 8,16 Hz), 7,7198 – 7,7 (d, 1H, J = 7,92 Hz,), 7,6 – 7,569 (m, 2H), 7,35 – 7,298 (m, 4H), 7,171 – 7,134 (m, 1H), 6,946 (s, 1H), 5,422 – 5,385 (m, 1H), 4,043 (s, 3H), 3,961 (s, 3H), 3,691 (s, 2H), 3,175 – 3,162 (m, 2H), 2,9 – 2,883 (m, 3H), 2,385 – 2,332 (m, 2H); LCMS (Termoquest AQUA single-quad MS, колона: Genesis C18, 3 μm големина на частичките, 33 x 4,6 mm; 70 % 50 mM амониев ацетат във вода до 95 % ацетонитрил, след 6 мин., 0,8 до 0,5 mL/min): R_t = 2,13 мин. (100 %), MH^+ 563,3.

Пример 365:

N2-[4-(4-амино-1-{1-[(3-метил-1H-4-пиразолил)метил]-тетрахидро-1H-3-пиролил}-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-3-ил)-2-метоксифенил]-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид

На суспензия от N2-[4-(4-амино-1-тетрахидро-1H-3-пиролил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-2-метоксифенил]-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид (0,200 g, 0,415 mmol) в дихлоретан (5 mL) се действа с 3-метил-1H-пиразол-4-карбоксалдехид (0,091 g, 0,83 mmol) и натриев триацетокси борохидрид (0,176 g, 0,83 mmol). Реакционнат смес се разбърква при стайна температура в продължение на 24 часа в азотна атмосфера. Към реакционната смес се прибавя натриев хидроксид (1N, 15 mL), и тя се разбърква в продължение на 1 час. Органичния слой се отстранява при понижено налягане, и се прибавя дихлорметан. Слоевете се разделят, и водния слой се екстрахира с дихлорметан (100 mL) и етил ацетат (100 mL). Комбинираните органични слоеве се сушат над магнезиев сулфат, филтруват се и се изпаряват при понижено налягане. Суровия продукт се пречиства посредством флаш хроматография със силика гел, използвайки 10 % метанол в дихлорметан (15 мин), 15 %

метанол в дихлорметан (10 минути), 20 % метанол в дихлорметан (10 минути), и 50 % метанол в дихлорметан (8 минути), като елуент. От колоната се получават 0,106 g (44 %) чист N2-[4-(4-амино-1-{1-[(3-метил-1H-4-пиразолил)метил]тетрахидро-1H-3-пиролил}-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-3-ил)-2-метоксифенил]-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9,446 (s, 1H), 8,247 (s, 1H), 8,1275 – 8,1071 (d, 1H, J = 8,16 Hz), 7,72 – 7,003 (d, 1H, J = 7,96 Hz,), 7,6004 – 7,5793 (d, 1H, J = 8,44 Hz), 7,398 – 7,286 (m, 5H), 7,172 – 7,134 (m, 1H), 5,379 (m, 1H), 4,0443 (s, 3H), 3,962 (s, 3H), 3,492 (m, 2H), 3,1 (m, 1H), 2,75 (m, 3H), 2,352 – 2,335 (m, 2H), 1,909 (s, 3H); LCMS (Termoquest AQUA single-quad MS, колона: Genesis C18, 3 μm големина на частичките, 33 x 4,6 mm; 70 % 50 mM амониев ацетат във вода до 95 % ацетонитрил, след 6 мин., 0,8 до 0,5 mL/min): R_t = 2,17 мин. (100 %),
MH^+ 577,3.

Пример 366:

N2-(4-{4-амино-1-[(3R)-1-метилтетрахидро-1H-3-пиролил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин

N2-(4-{4-амино-1-[(3R)-1-метилтетрахидро-1H-3-пиролил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин се получава от (S)-(-)-3-пиролидинон по начин, аналогичен на този, който се използва за получаването на рац-N2-{4-[4-амино-1-(1-метилтетрахидро-1H-3-пиролил)-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-3-ил]фенил}-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин. Съединението се получава под формата на бял твърд продукт (0,195 g, 53 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) 2,31 – 2,35 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,70 – 2,77 (m, 3H), 3,05 (t, 1H), 5,40

(m, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,93 (d, 2H), 8,24 (s, 1H), 10,85 (s, 1H); RP-BETX R_t 11,090 мин. 99 % чистота (5 % - 85 % ацетонитрил/0,1 М воден амониев ацетат, буфериран до 4,5, над 20 мин., 1 mL/min; λ = 254 nm; Deltapak C18, 300 Å, 5 μm, 150 x 3,9 mm колона); m/z 455 (MH^+).

Пример 367:

N2-(4-{4-амино-1-[(3S)-1-метилтетрахидро-1H-3-пиролил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин

N2-(4-{4-амино-1-[(3S)-1-метилтетрахидро-1H-3-пиролил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин се получава от (R)-(-)-3-пиролидинол по начин, аналогичен на този, който се използва за получаването на рац-N2-{4-[4-амино-1-(1-метилтетрахидро-1H-3-пиролил)-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-3-ил]фенил}-5,7-диметил-1,3-бенз-оксазол-2-амин. Съединението се получава под формата на бял твърд продукт (0,126 g, 20 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) 2,31 – 2,35 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,67 – 2,76 (m, 3H), 3,05 (t, 1H), 5,40 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,93 (d, 2H), 8,24 (s, 1H), 10,85 (s, 1H); RP-BETX R_t 11,129 мин. 99 % чистота (5 % - 85 % ацетонитрил/0,1 М воден амониев ацетат, буфериран до 4,5, над 20 мин., 1 mL/min; λ = 254 nm; Deltapak C18, 300 Å, 5 μm, 150 x 3,9 mm колона); m/z 455 (MH^+).

Пример 368:

рац-N2-(4-{4-амино-1-[1-(2—метоксиетил)тетрахидро-1H-3-пиролил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-7-изопропил-5-метил-1,3-бензоксазол-2-амин

рац-N2-(4-{4-амино-1-[1-(2-метоксиетил)тетрахидро-1H-3-пиролил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-7-изопро-

пил-5-метил-1,3-бензоксазол-2-амин се получава от рац-3-йодо-1-[1-(2-метоксиетил)тетрахидро-1H-3-пиролил]-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-4-амин (0,200 g, 0,515 mmol) и N2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-7-изопропил-1,3-бензоксазол-2-амин (0,244 g, 0,644 mmol), по начин, подобен на този, който се използва за получаването на цис-N2-{4-[4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло-[3,4-d]-пиримидин-3-ил}-2-флуорфенил)-1,3-бензоксазол-2-амин. Съединението се получава под формата на мръсно-бял твърд продукт (0,067 g, 25 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) 1,361 (d, 6H), 2,30 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,76 – 2,83 (m, 3H), 3,17 (t, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,38 (m, 1H), 3,45 (t, 2H), 5,37 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,67 (d, 2H), 7,95 (d, 2H), 8,24 (s, 1H), 10,88 (s, 1H); RP-BETX R_t 12,337 мин. 94 % чистота (5 % - 85 % ацетонитрил/0,1 M воден амониев ацетат, буфериран до 4,5, над 20 мин., 1 mL/min; λ = 254 nm; Deltapak C18, 300 Å, 5 μm, 150 x 3,9 mm колона); m/z 513 (MH^+).

Пример 369:

цис-Етил4-(4-амино-3-{4-[(5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-ил)амино]фенил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-циклохексанкарбоксилат

3-йодо-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-4-амин (0,52 g, 2,0 mmol), етил 4-хидроксициклохексанкарбоксилат (0,806 mL, 5,0 mmol), трифенилфосфин (1,05 g, 4,0 mmol), диетил азодикарбоксилат (0,628 g, 4,0 mmol)се суспендират в тетрахидрофуран (15 mL), и сместа се разбърква при обикновенна температура под слабо продухване с азот, в продължение на 48 часа. Сместа се разрежда с вода (50 mL), и се екстрахира с етил ацетат (3 x 50 mL). Органичните фракции се комбинират, сушат се над магнезиев сулфат, филтруват се, и се концентрират.

Остатъка се пречиства частично посредством флаш колонна хроматография (100 % етил ацетат), при което се получава етил 4-(4-амино-5-йодо-7H-пироло[3,4-d]пиримидин-7-ил)-1-циклохексанкарбоксилат, под формата на смес от цис- и транс-диастереомери, заедно с трифенилфосфин оксид. След повторното пречистване на сместа посредством флаш колонна хроматография със силика гел деактивиран с триетиламин (0,5 % метанол/дихлорметан като елуент), се получава желания цис-етил4-(4-амино-3-{4-[(5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-ил)-амино]фенил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-циклохексанкарбоксилат под формата на жълт твърд продукт (0,260 g, 0,625 mmol): RP-BETX (25 до 100 % ацетонитрил в 0,1 M воден амониев ацетат над 10 мин., 1 mL/min, използвайки 5 μ Hypersil HS C18, 250 x 4,6 mm колона) R_t 9,55 мин; MS $(MH)^+$ 416.

цис-Етил4-(4-амино-3-{4-[(5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-ил)амино]фенил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-циклохексанкарбоксилат (0,10 g, 0,24 mmol) се комбинира с N-(5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-ил)-N-[4-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]амин (0,088 g, 0,24 mmol), натриев карбонат (0,064 g, 0,60 mmol), тетракис(трифенилфосфин)паладий (0) (0,014 g, 0,012 mmol), етилен гликол диметилов етер (2 mL) и вода (1 mL), и сместа се нагрява при 85 °C в затворена епруветка Schlenk в продължение на 4 часа. Реакционната смес се охлажда до обикновенна температура, разрежда се с вода (10 mL), екстрахира се с 10 % метанол дихлорметан (3 x 50 mL). Органичните фракции се комбинират, сушат се над магнезиев сулфат, филтруват се, и се концентрират. След пречистване на продукта посредством флаш колонна хроматография със силика гел деактивиран с триетиламин (2,5 % метанол/дихлорметан като елуент), се получава цис-

етил 4-(4-амино-3-{4-[(5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-ил)амино]фенил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-циклохексанкарбоксилат под формата на бял твърд продукт (0,040 g, 0,076 mmol); RP-BETX (25 до 100 % ацетонитрил в 0,1 M воден амониев ацетат над 10 мин., 1 mL/min, използвайки 5 μ Hypersil HS C18, 250 x 4,6 mm колона) R_t 12,63 мин; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,85 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,64 (d, 2H), 7,11 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,10 (qt, 2H), 3,27 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,08 (m, 6H), 1,61 (m, 2H), 1,20 (t, 3H).

Пример 370:

цис-Метил 4-(4-амино-3-{4-[(5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-ил)-амино]фенил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-циклохексанкарбоксилат

цис-Етил4-(4-амино-3-{4-[(5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-ил)амино]фенил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-циклохексанкарбоксилат (0,030 g, 0,057 mmol), натриев метоксид (0,0033 mg, 0,063mmol) и метанол (2 mL) се комбинират, и се нагряват в затворена епруветка на Schlenk в продължение на 48 часа при 75 °C. След пречистване на продукта посредством препаративна RP-BETX (25 до 100 % ацетонитрил в 0,1 M воден амониев ацетат над 20 мин., 21 mL/min, използвайки 8 μ Hypersil HS C18, 250 x 4,6 mm колона) R_t 15,6 – 16,5 мин) се получава цис-метил 4-(4-амино-3-{4-[(5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-ил)амино]фенил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-циклохексанкарбоксилат под формата на бял прах (0,010 g, 0,020 mmol): RP-BETX (25 до 100 % ацетонитрил в 0,1 M воден амониев ацетат над 10 мин., 1 mL/min, използвайки 5 μ Hypersil HS C18, 250 x 4,6 mm колона) R_t 11,82 мин; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,85 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,92 (d, 2H),

7,65 (d, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,67 (m, 1H), 3,63 (m, 3H), 3,27 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,07 (m, 6H), 1,61 (m, 2H).

Пример 371:

цис-4-(4-амино-3-{4-[(5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-ил)-амино]фенил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-циклохексанкарбоксилат

цис-Етил 4-(4-амино-3-{4-[(5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-ил)амино]фенил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-цикло-хексанкарбоксилат (0,10 mg, 0,19 mmol), воден разтвор на натриев хидроксид (1M, 2 mL, 2 mmol), и метанол (2 mL) се комбинират и се нагряват във въздушен кондензатор при 70°C в продължение на 14 часа. Остатъка се подкислява с воден разтвор на солна киселина (3M, 2 mL, 6 mmol), и се екстрахира с 10 % метанол/дихлорметан (3 x 20 mL). Комбинираните органични фракции се сушат над магнезиев сулфат, филтруват се, и се концентрират. След пречистване на продукта посредством препаративна RP-BETX (25 до 100 % ацетонитрил в 0,1 M воден амониев ацетат над 20 мин., 21 mL/min, използвайки 8 μ Hypersil HS C18, 250 x 4,6 mm колона) R_t 8,8 – 10,9 мин) се получава цис-4-(4-амино-3-{4-[(5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-ил)амино]фенил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-1-цикло-хексанкарбоксилат под формата на кремаво-оцветен прах (0,026 g, 0,052 mmol): RP-BETX (25 до 100 % ацетонитрил в 0,1 M воден амониев ацетат над 10 мин., 1 mL/min, използвайки 5 μ Hypersil HS C18, 250 x 4,6 mm колона) R_t 9,03 мин; MS $(MH)^+$ 498.

Пример 372:

Цис-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-3-[4-(2-пиримидиниламино)фенил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

4-броманилин (0,300 g, 1,74 mol) и 2-хлорпиримидин (0,200 g, 1,74 mol) се нагряват при 150°C в колба от 25 mL в продължение на 2 часа. Реакционната смес се охлажда до обикновенна температура, и след пречистване на остатъка посредством препаративна RP-BETX (25 до 100 % ацетонитрил в 0,1 M воден амониев ацетат над 20 мин., 21 mL/min, използвайки 8 μ Hypersil HS C18, 250 x 4,6 mm колона) R_t 13,8 – 15,9 мин) се получава N-(4-бромфенил)-N-(2-пиримидинил)-амин, под формата на жълт твърд продукт (0,135 g, 0,54 mmol): RP-BETX (25 до 100 % ацетонитрил в 0,1 M воден амониев ацетат над 10 мин., 1 mL/min, използвайки 5 μ Hypersil HS C18, 250 x 4,6 mm колона) R_t 11,8 мин. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9,78 (s, 1H), 8,50 (d, 2H), 7,76 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 6,87 (t, 1H). N-(4-бромфенил)-N-(2-пиримидинил)амин се конвертира до съединението съгласно заглавието, използвайки методика, подобна на тази, описана за получаването на цис-N2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-4-етил-1,3-тиазол-2-амин. След пречистване на продукта посредством препаративна RP-BETX (25 до 100 % ацетонитрил в 0,1 M воден амониев ацетат над 20 мин., 21 mL/min, използвайки 8 μ Hypersil HS C18, 250 x 4,6 mm колона) R_t 4,0 – 5,0 мин) се получава цис-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-3-[4-(2-пиримидиниламино)-фенил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин, под формата на бял прах (0,095 g, 0,196 mmol): RP-BETX (25 до 100 % ацетонитрил в 0,1 M воден амониев ацетат над 10 мин., 1 mL/min, използвайки

5 μ Hypersil HS C18, 250 x 4,6 mm колона) R_t 5,38 мин. MS $(MH)^+$ 845.

Пример 373:

N2-(4-{4-амино-1-[2-(4-метилпиперазино)-4-пиридил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1H-2-индолкарбоксамид ацетат

A. 1-(2-хлоро-4-пиридил)-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин

Разтвор на 3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (4,12 g, 0,016 mol) в N,N-диметилформамид (50 mL) взаимодейства с 60 % натриев хидрид в масло (0,75 g, 0,019 mol) при обикновенна температура. Сместа се разбърква в продължение на 15 минути, и се прибавя 2-хлоро-4-нитропиридин (3,00 g, 0,019 mol). Сместа се нагрява при 100°C в продължение на 18 часа. Сместа се охлажда до стайна температура, и утайката се филтрува, промива се с N,N-диметилформамид (20 mL), и след това се суспендира в етил ацетат (50 mL) в продължение на четири часа. Твърдия продукт се филтрува и се суши във вакуум, при което се получава 1-(2-хлоро-4-пиридил)-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин (2,39 g, 0,009 mol), под формата на червеникавокафяв твърд продукт:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,52 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,25 (dd, 1H); RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 95 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат над 10 минута, 1 mL/min) R_t 10,29 мин;. MS: MH^+ 373.

B. N2-{4-[4-амино-1-(2-хлоро-4-пиридил)-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид

Суспензия от 1-(2-хлоро-4-пиридил)-3-йодо-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-4-амин (0,95 g, 0,00256 mol), в диметоксиетан

(30 mL) и вода (60 mL) взаимодейства с N2-[2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид (1,14 g, 0,00281 mmol), натриев карбонат (0,68 g, 0,00640 mmol) и тетракис(трифенилфосфин)-паладий (0) (0,30 g, 0,00026 mmol) при 80°C в продължение на 3 дена. Твърдия продукт се отфилтрува и се промива с вода. Твърдия продукт се разпрашава с етил ацетат (75 mL) в продължение на 6 часа, и се филтрува, като се промива с етил ацетат (20 mL). След това твърдия продукт се разпрашава с метанол (75 mL) в продължение на 6 часа, и се филтрува, като се промива с метанол (20 mL). Твърдия продукт се суши във вакуум, при което се получава суров N2-{4-[4-амино-1-(2-хлоро-4-пиридил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид (0,672 g, 0,00128 mmol), под формата на червеникавокафяв твърд продукт:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9,48 (s, 1H), 8,55 – 8,58 (m, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,44 (dd, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,31 – 7,38 (m, 2H), 7,16 (t, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,00 (s, 1H);

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 95 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат изократно при 95 % за 3 мин., 1 mL/min) R_t 12,70 мин. MS: MH^+ 525.

C. N2-(4-{4-амино-1-[2-(4-метилпиперазино)-4-пиридил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1H-2-индолкарбоксамид ацетат

Суспензия от N2-{4-[4-амино-1-(2-хлоро-4-пиридил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метокси-фенил}-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид (0,120 g, 0,00023 mmol), в 1-метил-пиперазин (5 mL) се нагрява при 120°C в продължение на 5 дена. Разтворителя се отстранява във вакуум, и остатъка се

суспендира в диетилов етер (25 mL) в продължение на 4 часа. Сместа се филтрува, промива се с диетилов етер (105 mL), и се суши във вакуум. Суровия продукт се пречиства посредством препаративна RP-BETX (Rainin C18, 8 μm, 300 A, 25 cm; 40 % изократно за пет минути, след това 40 % - 100 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат над 30 мин., 21 mL/min). Ацетонитрила се отстранява във вакуум, и водната смес се лиофилизира, при което се получава N2-(4-{4-амино-1-[2-(4-метилпиперазино)-4-пиридил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1H-2-индолкарбоксамид ацетат (0,030 g, 0,00005 mol), под формата на бял твърд продукт:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9,47 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,30 – 7,37 (m, 3H), 7,26 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,50 – 3,58 (m, 4H), 2,38 – 2,46 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 1,91 (s, 3H);

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 95 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат над 20 мин., 1 mL/min) R_t 15,33 мин. MS: MH^+ 575.

Пример 374

N2-{4-[4-амино-1-(2-морфолино-4-пиридил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-1-метил-1H-2-индол-карбоксамид

Суспензия от N2-{4-[4-амино-1-(2-хлоро-4-пиридил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид (0,120 g, 0,00023 mol) и морфолин (10 mL) се нагрява при 100°C в продължение на 6 дена. Разтворителя се отстранява във вакуум, и остатъка се суспендира в диетилов етер (25 mL) в продължение на 4 часа. Сместа се филтрува, и суровия твърд продукт се пречиства посредством препаративна RP-BETX (Rainin C18, 8 μm, 300 A, 25 cm; 35 % - 80 %

ацетонитрил – 0,1 М амониев ацетат над 20 мин., 21 mL/min). Ацетонитрила се отстранява във вакуум, и водната смес се лиофилизира, при което се получава N2-{4-[4-амино-1-(2-морфолино-4-пиридил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид (0,048 g, 0,00008 mol), под формата на бял твърд продукт.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9,48 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,16 (t, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 3,72 – 3,78 (m, 4H), 3,49 – 3,56 (m, 4H);

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 95 % ацетонитрил – 0,1 М амониев ацетат над 20 мин., 1 mL/min) R_t 17,89 мин. MS: MH^+ 576.

Пример 375

(S)-N2-(4-{4-амино-1-[1-(2-метоксиетил)-3-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин

А. (R)-трет-бутил 3-хидрокси-1-пиперидинкарбоксилат

Смес от (R)-3-хидрокси пиперидин хидрохлорид (10 mg, 0,073 mol), ди-трет бутил дикарбонат (20 g, 0,091 mol) и натриев бикарбонат (19 g, 0,182 mol) в диоксан (80 mL) и вода (80 mL) се разбърква при стайна температура в азотна атмосфера в продължение на 18 часа. Органичния разтворител се отстранява при понижено налягане. Водния слой се екстрахира с диетилов етер (2 x 200 mL). Органичния слой се промива със солна луга и се суши над магнезиев сулфат. Разтворителя се отстранява при понижено налягане, при което се получава бистро масло от (R)-трет-бутил 3-хидрокси-1-пиперидин-

карбоксилат (17,6 g, 0,087 mol). Суровия продукт се съхранява до следващата реакция.

^{1}H NMR (Хлороформ-d, 400 MHz): δ 3,76 (m, 1H), 3,67 (br, 1H), 3,55 (br, 1H), 2,92 (m, 2H), 2,75 (s, 1H), 1,85 (br, 1H), 1,72 (br, 11H). GC- MS: MH^+ 202.

B. (S)-трет-бутил 3-4-амино-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил)-1-пиперидинкарбоксилат

Към смес от 3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (2 g, 0,0077 mol), (R)-трет-бутил 3-хидрокси-1-пиперидин-карбоксилат (2,3 g, 0,012 mol) и трифенилфосфин (3 g, 0,012 mol) в тетрахидрофуран (70 mL), се прибавя диетил азади-карбоксилат (2 mg, 0,012 mol) при 0°C. Сместа се разбърква при стайна температура в азотна атмосфера в продължение на 2 дена. За да се завърши реакцията до край, към сместа се прибавят допълнително (R)-трет-бутил 3-хидрокси-1-пипери-динкарбоксилат (0,62 g, 0,003 mol) и трифенилфосфин (0,81 g, 0,012 mol), и диетил азадикарбоксилат (0,6 mg, 0,003 mol). Сместа се разбърква при стайна температура в азотна атмо-сфера в продължение на още 18 часа. Разтворителя се отстра-нява при понижено налягане, при което се получава суров (S)-трет-бутил 3-4-амино-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил)-1-пиперидинкарбоксилат, който се използва суров в следва-щата реакция.

RP-BETX (Delta Pack C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 85 % ацето-нитрил – 0,1 M амониев ацетат над 10 мин., 1 mL/min) R_t 10,0 мин. MS: MH^+ 445.

C. (S)-3-йодо-1-(3-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин ацетат

Към смес от (S)-трет-бутил 3-4-амино-3-йодо-1H-пиразо-ло[3,4-d]-пиримидин-1-ил)-1-пиперидинкарбоксилат (3,4 g,

0,0077 mol) в ацетон (80 mL) се прибавя се прибавя 6N разтвор на хлороводород (20 mL) при стайна температура. Сместа се разбърква при 45°C в продължение на 4 часа, а след това при стайна температура в продължение на 18 часа. Ацетона се отстранява при понижено налягане, и водния слой се промива с толуен (2 x 20 mL) и дихлорметан (2 x 20 mL). Водния слой се алкализира с 5N разтвор на натриев хидроксид (25 mL) при 0°C. Водния слой се концентрира до сухо, и остатъка се пречиства посредством RP-BETX (Hypersilprep HS C18, 8 μm, 250 x 21,1 mm; 2 % - 30 % над 15 мин с 0,1 M амониев ацетат, 21 mL/min), при което се получава (S)-3-йодо-1-(3-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин ацетат (0,75 g, 0,0019 mol). RP-BETX (Hypersilprep HS C18, 5 μm, 250 x 4,6 mm; 5 % - 85 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, над 10 мин, 1 mL/min) R_t 8,2 мин. MS: MH^+ 345.

D. (S)-3-йодо-1-[1-(2-метоксиетил)-3-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

Към смес от (S)-3-йодо-1-3-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин ацетат (0,75 g, 0,0019 mol) и калиев карбонат (0,77 g, 0,00568 mol) в N,N-диметилформамид (30 mL) се прибавя 2-брометил метилов етер (0,27 g, 0,0019 mol) и калиев йодид (0,0016 g, 0,000095 mol) при стайна температура. Сместа се разбърква при 65°C в азотна атмосфера в продължение на 16 часа. Сместа се охлажда до стайна температура, и се прибавят 2-брометил метилов етер (0,27 g, 0,0019 mol) и калиев йодид (0,0016 g, 0,000095 mol). Сместа се разбърква при 65°C в азотна атмосфера в продължение на 4 часа. Разтворителя се отстранява при понижено налягане. Остатъка се разделя между наситен разтвор на натриев бикарбонат (25 mL) и дихлорметан (50 mL). Водния слой се екстрахира с

дихлорметан (4 x 50 mL). Разтворителите се изпаряват при понижено налягане, и остатъка се пречиства посредством RP-BETX (Hypersilprep HS C18, 8 μm, 250 x 21,1 mm; 2 % - 30 % над 15 мин с 0,1 M амониев ацетат, 21 mL/min), при което се получава (S)-3-йодо-1-[1-(2-метоксиетил)-3-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (0,64 g, 0,0014 mol). RP-BETX (Hypersilprep HS C18, 5 μm, 250 x 4,6 mm; 5 % - 85 % ацетонитрил - 0,1 M амониев ацетат над 10 мин, 1 mL/min), R_t 8,9 мин. MS: MH^+ 403.

E. (S)-N2-(4-{4-амино-1-[1-(2-метоксиетил)-3-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин

Смес от (S)-3-йодо-1-[1-(2-метоксиетил)-3-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (0,64 g, 0,0014 mol), N-(5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-ил)-N-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)амин (0,64 g, 0,00175 mo, 1,2 екв.l), тетракис(трифенилфосфин)паладий (0,081 g, 0,00007 mol) и натриев карбонат (0,37 g, 0,0035 mol) в N,N-диметилформамид (15 mL) и вода (7 mL) се нагрява при 80°C в продължение на 16 часа в азотна атмосфера. Сместа се оставя да се охлади до обикновенна температура, и разтворителя се отстранява при понижено налягане. Остатъка се разделя между вода (25 mL) и дихлорметан (50 mL). Водния слой се екстрахира с дихлорметан (3 x 50 mL). Комбинираните органични екстракти се промиват със солна луга, и се сушат над магнезиев сулфат. Разтворителите се изпаряват при понижено налягане, при което се получава кафеникаво масло, което ке пречиства посредством флаш колонна хроматография със силика гел, използвайки 10% - 20 % метанол/дихлорметан като подвижна фаза, при което се получава (S)-N2-(4-{4-амино-1-[1-(2-

метоксиетил)-3-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин (0,60 g, 0,0012 mol). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,85 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,11 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,77 (br, 1H), 3,36 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,04 (br, 2H), 2,90 (br, 2H), 2,55 (br, 2H), 2,54 (br, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,02 (br, 3H), 1,80 (br, 1H), 1,70 (br, 1H); RP-HPLC (Delta Pak C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 95 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, над 10 мин., 1 mL/min) R_t 11,9 мин. MS: MH^+ 513.

Пример 376

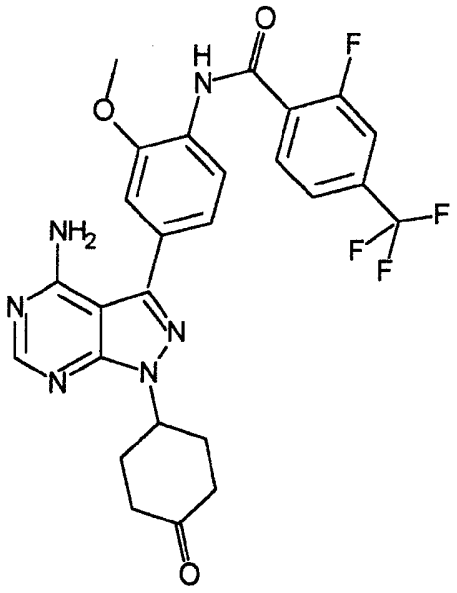
Цис-2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}анилино)-1,3-бензоксазол-5-карбоксамид триацетат

Смес от цис-2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)-циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}анилино)-1,3-бензоксазол-5-карбонитрил триацетат (0,18 g, 0,00025 mol) в диоксан (2 mL) диоксан се прибавя 2N воден разтвор на натриев хидроксид (1,25 mL 0,0025 mol) и вода (75 mL). Сместа се разбърква при стайна температура в продължение на 2 минути в азотна атмосфера, преди да се прибави 30 % разтвор на натриев пероксид (0,2 mL). Сместа се нагрява при температура на кипене под обратен хладник в продължение на 5 часа, след това се разбърква при стайна температура в продължение на 18 часа. Към сместа се прибавя още 30 % разтвор на натриев пероксид (0,2 mL), преди да се нагрява при температура на кипене под обратен хладник в продължение на 6 часа, след това се разбърква при стайна температура в продължение на 2 дена. Органичния азтворител се отстранява при понижено налягане, и се прибавя 5 % разтвор на лимонена киселина, за да се поддържа pH 7. Водния слой се отстранява

при понижено налягане, и суровия продукт се пречиства посредством RP-BETX (Hypersilprep HS C18, 8 μm, 250 x 21,1 mm; 5 % - 100 % над 25 мин с 0,1 M амониев ацетат, 21 mL/min), при което се получава цис-2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}анилино)-1,3-бензоксазол-5-карбоксамид триацетат (0,11 g, 0,00015 mol). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,30 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,00 (m, 3H), 7,75 (m, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,35 (br, 1H), 4,80 (br, 1H), 2,50 (br, 2H), 2,40 (br, 4H), 2,25 (br, 4H), 2,15 (s, 3H), 2,10 (br, 3H), 1,90 (s, 9H), 1,70 (br, 2H), 1,60(br, 2H); RP-HPLC (Delta Pak C18, 5 μm, 300A, 15 cm; 5 % - 95 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат,над 10 мин., 1 mL/min) R_t 8,2 мин. MS: MH^+ 567.

Пример 377:

N1-{4-[4-амино-1-(4-оксоциклохексил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-трифлуорметилбензамид



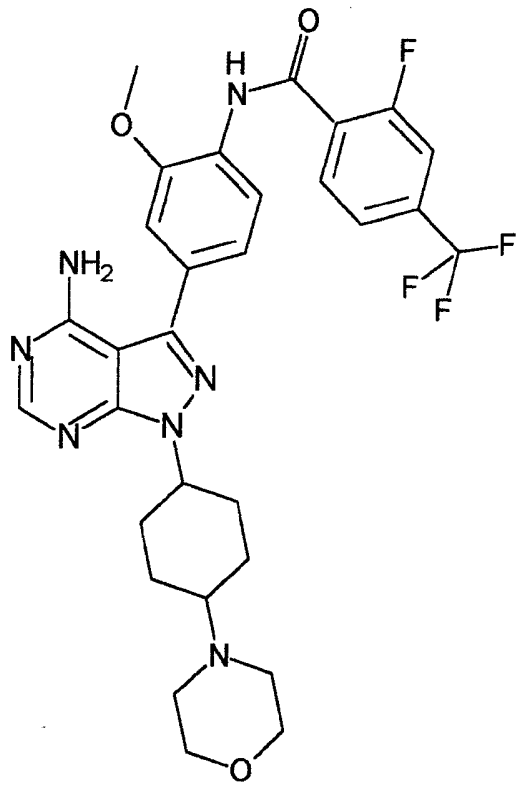
Разтвор на 2-флуоро-4-трифлуорметил-1-бензенкарбонил хлорид (0,87 g, 3,83 mol) в дихлорметан (5 mL) се прибавя към смес от пиридин (15 mL) и 4-[4-амино-3-(4-амино-3-метокси-фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-циклохексанон (1,00 g, 2,56 mmol) дихлорметан (5 mL) при 0°C. в продължение на 5 минути. Сместа се разбърква при 0°C в продължение на 10 минути, и при стайна температура в продължение на една нощ. Разтворителя се отстранява при понижено налягане. Остатъка се разделя между вода и дихлорметан. Дихлорметановия слой се промива с наситен воден разтвор на амониев хлорид два-кратно, и с наситен воден разтвор на натриев хлорид, суши се над магнезиев сулфат, филтрува се, и се изпарява при понижено налягане, при което се получава суров продукт. Суровия продукт се пречиства посредством флаш хроматография със силика гел, използвайки ISCO система, при което се получава N1-{4-[4-амино-1-(4-оксоциклохексил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-трифлуор-метил-бензамид (0,95 g, 1,76 mmol) под формата на бял твърд продукт: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9,90 (dd, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,99 (t, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,90 (br, 2H), 5,27 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,70 (m, 2H), 2,47 (m, 4H), 2,17 (m, 2H); RP-BETX (Hitachi HPLC, Hypersil C18, 5 μm, 100 Å, 250x4,6 mm; 25 % - 100 % ацето-нитрил – 0,1 M амониев ацетат, над 10 мин., 1 mL/min) R_t 9,23 мин. MS: MH^+ 543.

Пример 378:

Цис-N1-{4-[4-амино-1-(4-морфолиноциклохексил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-трифлуорметилбензамид; и

Пример 379:

Транс-N1-{4-[4-амино-1-(4-морфолиноциклохексил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-трифлуорметилбензамид



Морфолин (0,08 g, 0,93 mmol) се прибавя към смес от N1-{4-[4-амино-1-(4-оксоциклохексил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-трифлуорметилбензамид (0,42 g, 0,78 mmol) и оцетна киселина (0,11 mL, 1,86 mmol) в дихлоретан (25 mL). Сместа се разклаща при обикновенна температура в продължение на 10 минути. Прибавя се натриев триацетоксиборохидрид (0,23 g, 1,09 mmol), и сместа се раз-

бъркава при обикновенна температура в продължение на една нощ. Прибавя вода (6 mL), след нея натриев бикарбонат (0,38 g, 4,53 mmol). Сместа се разбърква 1 час, и органичния слой се отделя. Водния слой се екстрахира с дихлорметан (20 mL). Комбинираните органични продукти се сушат над магнезиев сулфат, филтруват се, и се изпаряват при понижено налягане, при което се получава суров продукт. Суровият продукт се пречиства посредством флаш колонна хроматография на силика гел, използвайки система Isco, при което се получават цис-N1-{4-[4-амино-1-(4-морфолиноцикло-хексил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-трифлуорметилбензамид (0,23 g, 0,37 mmol) и транс-N1-{4-[4-амино-1-(4-морфолиноциклохексил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-трифлуорметилбензамид (0,09 g, 0,14 mmol), под формата на бели твърди продукти.

Данни за цис-N1-{4-[4-амино-1-(4-морфолиноцикло-хексил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-трифлуорметилбензамид: ^{1}HNMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ H 9,91 (dd, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,90 (br, 2H), 4,83 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,62 (br, 4H), 1,57 - 2,55 (m, 10H); MS: MH^+ 614.

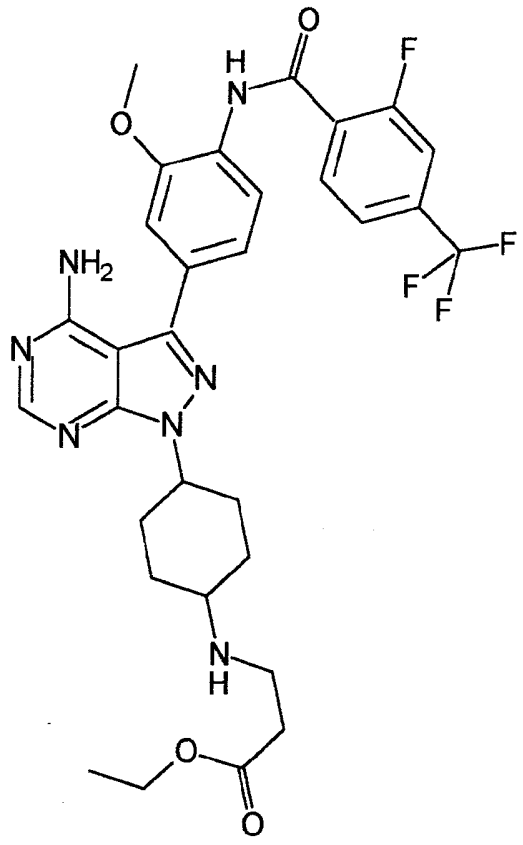
Данни за транс-N1-{4-[4-амино-1-(4-морфолиноцикло-хексил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-трифлуорметилбензамид: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9,90 (dd, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,99 (t, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,29 (d, 1H), 4,67 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,59 (br, 4H), 1,48 - 2,69 (m, 10H); MS: MH^+ 614.

Пример 380:

Цис-етил 3-({4-[4-амино-3-(4-{[2-флуоро-4-трифлуорметил-бензоил]амино}-3-метоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил]циклохексил}амино)пропаноат; и

Пример 381:

Транс-етил 3-({4-[4-амино-3-(4-{[2-флуоро-4-трифлуорметил-бензоил]амино}-3-метоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил]циклохексил}амино)пропаноат



Подобна методика за получаването на цис-N1-{4-[4-амино-1-(4-морфолиноциклохексил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-трифлуорметил-бензамид и транс-N1-{4-[4-амино-1-(4-морфолиноциклохексил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-трифлуорметилбензамид води до получаването на цис-етил

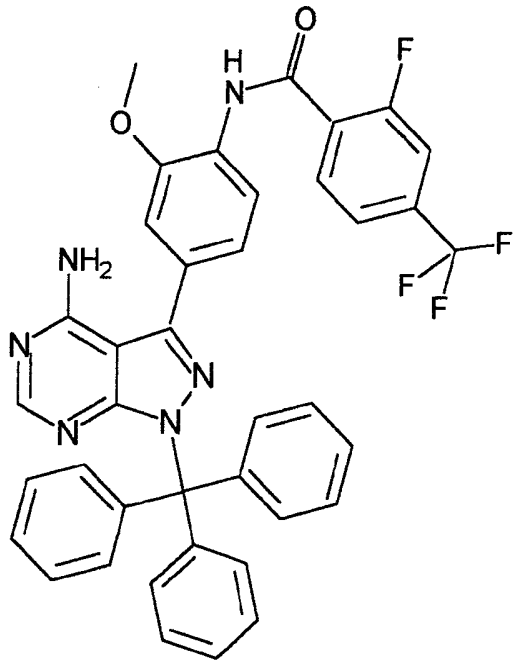
3-({4-[4-амино-3-(4-{[2-флуоро-4-трифлуорметилбензоил]-амино}-3-метоксифенил)-1H-пиразоло-[3,4-d]-пиримидин-1-ил]-циклохексил}амино)пропаноат; и транс-етил 3-({4-[4-амино-3-(4-{[2-флуоро-4-трифлуорметилбензоил]-амино}-3-метокси-фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]циклохексил}амино)-пропаноат, под формата на бели твърди продукти.

Данни за цис-етил 3-({4-[4-амино-3-(4-{[2-флуоро-4-три-флуорметилбензоил]амино}-3-метоксифенил)-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-1-ил]циклохексил}амино)пропаноат:
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ H 9,90 (dd, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,90 (br, 2H), 4,37 (m, 1H), 4,08 (q, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,76 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,67 (m, 4H), 1,16 (t, 3H); RP-BETX (Hitachi HPLC, Hypersil C18, 5 μm, 100 Å, 250x4 mm; 25 % - 100 % ацетонитрил – 0,05M амониев ацетат над 10 мину-та, 1 mL/min) R_t 7,92 мин. MS: MH^+ 644.

Данни за транс-етил 3-({4-[4-амино-3-(4-{[2-флуоро-4-три-флуорметилбензоил]амино}-3-метоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]циклохексил}амино)пропаноат:
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ H 9,89 (dd, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,29 (d, 1H), 6,90 (br, 2H), 4,68 (m, 1H), 4,08 (q, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,82 (m, 2H), 2,46 (m, 5H), 1,91 – 2,07 (m, 6H), 1,18 (t, 3H); RP-BETX (Hitachi HPLC, Hypersil C18, 5 μm, 100 Å, 250x4 mm; 25% - 100 % ацетонитрил – 0,05M амониев ацетат над 10 минута, 1 mL/min) R_t 7,69 мин. MS: MH^+ 644.

Пример 382:

N1-[4-(4-амино-1-тритир-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-2-метоксифенил]-2-флуоро-4-трифлуорметилбензамид

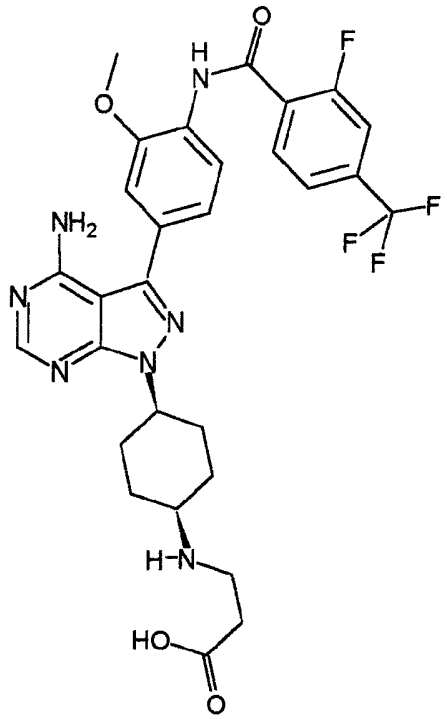


Смес от 3-йодо-1-тритил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (0,10 g, 0,19 mmol), N1-[2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-2-флуоро-4-(трифлуорметил-бензамид (0,13 g, 0,29 mmol), тетракис(трифенилфосфин)-паладий (0) (0,01 g, 0,01 mmol) и натриев карбонат монохидрат (0,06, 2,48 mmol) във вода (2 mL) и етилен гликол диметилов етер (4 mL) се нагрява при 85°C в продължение на една нощ. Разтворителите се изпаряват при понижено налягане. Към остатъка се прибавя вода, и сместа се екстрахира с етил ацетат три пъти. Комбинираните органични продукти се промиват с наситен воден разтвор на натриев хлорид, сушат се над магнезиев сулфат, филтруват се, и се изпаряват, при което се получава кафяв твърд продукт, който се пречиства посредством флаш колонна хроматография на силика гел,

използвайки система Isco, при което се получава N1-[4-(4-амино-1-тритил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-2-метокси-фенил]-2-флуоро-4-трифлуорметилбензамид (0,12g,0,17 mmol), под формата на бял твърд продукт: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9,89 (dd, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,24 (m, 15H), 3,90 (s, 3H); MS: MH^+ 689.

Пример 383:

Цис-3-({4-[4-амино-3-(4-{[2-флуоро-4-трифлуорметил-бензоил]амино}-3-метоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил]циклохексил}амино)пропионова киселина

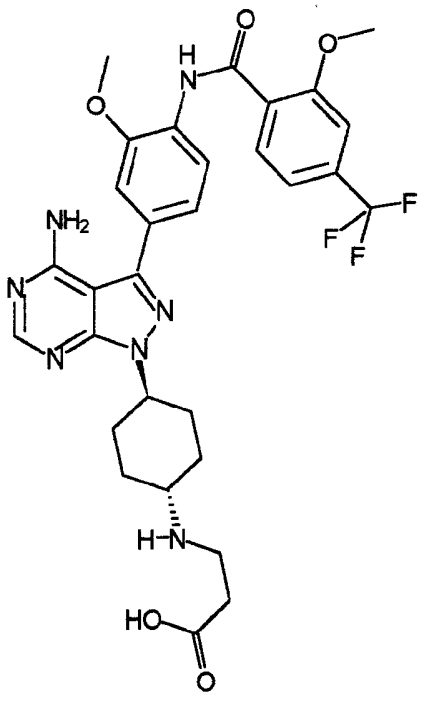


Смес от цис-етил 3-({4-[4-амино-3-(4-{[2-флуоро-4-три-флуорметилбензоил]амино}-3-метоксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]циклохексил}амино)пропаноат (0,23 g, 0,36 mmol), p-диоксан (15 mL), калиев хидроксид (0,10 g, 1,81 mmol) и вода (1,5 mL) се нагрява при 80°C в продължение

на 3 часа. Разтворителя се изпарява, а остатъка се пречиства посредством препаративна ВЕТХ, при което се получава цис-3-({4-[4-амино-3-(4-{[2-флуоро-4-трифлуорметилбензоил]амино}-3-метоксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-цикло-хексил}амино)пропионова киселина (0,11 g, 0,18 mmol), под формата на бял твърд продукт: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ H 9,91 (dd, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,32 (1H, s), 6,89 (br, 2H), 4,79 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,46 – 3,00 (m, 7H), 2,29 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,80 (m, 2H); RP-BETX (Hitachi HPLC, Hypersil C18, 5 μm, 100 Å, 250x4,6 mm; 25 % - 100 % ацетонитрил – 0,05M амониев ацетат над 10 минута, 1 mL/min) R_t 6,06 мин. MS: MH^+ 616.

Пример 384:

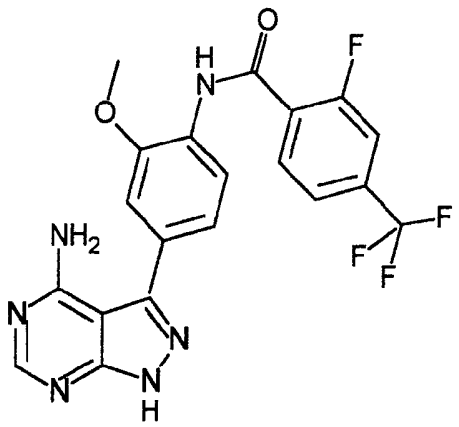
Транс-3-({4-[4-амино-3-(3-метокси-4-{[2-метокси-4-трифлуор-метилбензоил]амино}фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил]циклохексил}амино)пропионова киселина



Смес от транс-етил 3-({4-[4-амино-3-(4-{[2-флуоро-4-трифлуорметилбензоил]амино}-3-метоксифенил)-1H-пиразоло-[3,4-d]-пиримидин-1-ил]циклохексил}амино)пропаноат (0,04 g, 0,06 mmol), p-диоксан (4 mL), калиев хидроксид (0,02 g, 0,31 mmol), следи от метанол и вода (0,4 mL) се нагрява при 80°C в продължение на 1 час. Сместа се разбърква при обикновенна температура в продължение на една нощ, и при 80°C в продължение на 4 часа. Разтворителите се изпаряват, а остатъка се пречиства посредством препаративна BETX, при което се получава транс-3-({4-[4-амино-3-(3-метокси-4-{[2-метокси-4-трифлуорметилбензоил]амино}фенил)-1H-пиразоло-[3,4-d]-пиримидин-1-ил]циклохексил}амино)пропионова киселина (0,04 g, 0,06 mmol), под формата на бял твърд продукт: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ H 10,72 (dd, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,33 (1H, s), 7,29 (d, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,20 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 1,44 – 3,61 (m, 13H); RP-BETX (Hitachi HPLC, Hypersil C18, 5 μm, 100 Å, 250x4 mm; 25 % - 100 % ацетонитрил – 0,05M амониев ацетат над 10 минути, 1 mL/min) R_t 6,36 мин. MS: MH^+ 628.

Пример 385

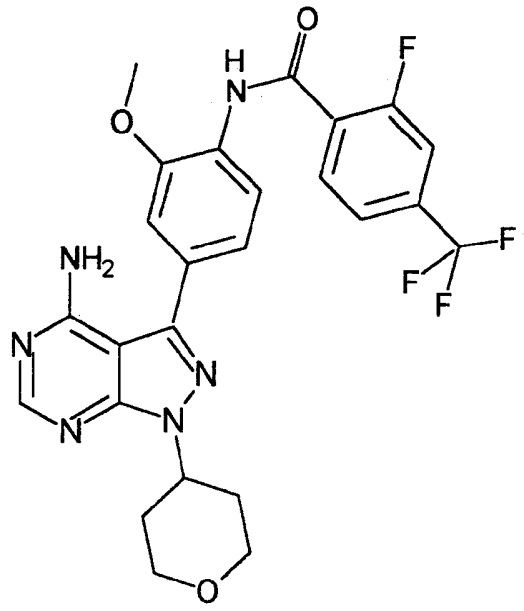
N1-[4-(4-амино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-2-метокси-фенил]-2-флуоро-4-трифлуорметилбензамид



Смес от N1-[4-(4-амино-1-тритил-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил]-2-флуоро-4-трифлуорметилбензамид (2,10 g, 1,75 mmol), 6 N воден разтвор на солна киселина (10 mL), p-диоксан (10 mL) и етанол (8 mL) се нагрява при 50°C в продължение на 6 часа. Сместа се филтрува и твърдия продукт се промива с етанол, суши се във вакуумна сушилня в продължение на един уикенд, и се пречиства посредством флаш колонна хроматография на силициев диоксид, при което се получава N1-[4-(4-амино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-2-метоксифенил]-2-флуоро-4-трифлуорметилбензамид (0,35 g, 0,78 mmol). Филтрата се концентрира и се пречиства посредством флаш колонна хроматография на силициев диоксид и препаративна ВЕТХ, при което се получава същият продукт N1-[4-(4-амино-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил)-2-метоксифенил]-2-флуоро-4-трифлуорметилбензамид (0,67g,1,15 mmol), под формата на бял твърд продукт: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 13,58 (s, 1H), 9,90 (dd, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,05 (t, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 3,94 (s, 3H); MS: MH^+ 447.

Пример 386:

N1-[4-(4-амино-1-тетрахидро-2H-4-пиранил-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил)-2-метоксифенил]-2-флуоро-4-трифлуорметилбензамид

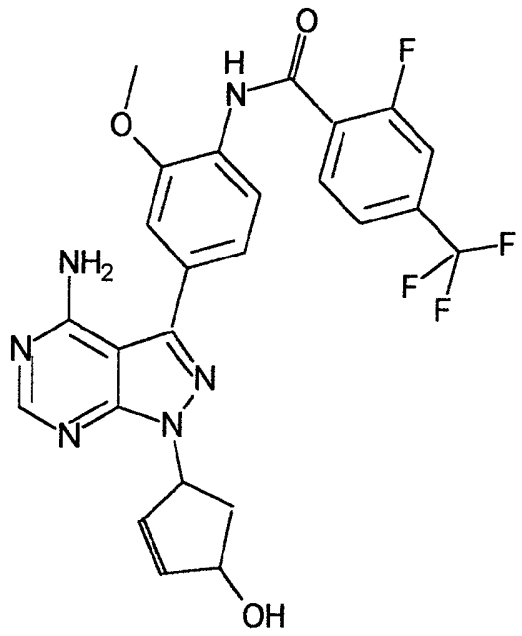


Диетилазодикарбоксилат (0,07 mL, 0,45 mmol) се прибавя към смес от N1-[4-(4-амино-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил)-2-метоксифенил]-2-флуоро-4-трифлуорметилбензамид (0,10 g, 0,22 mmol), трифенилфосфин (0,12 g, 0,45 mmol) и тетрахидро-4H-пиран-4-ол (0,04 g, 0,34 mmol) в тетрахидрофуран (5 mL), и сместа се разбърква при обикновенна температура в продължение на една нощ. Прибавят се тетрахидро-4H-пиран-4-ол (0,01 g, 0,11 mmol), трифенилфосфин (0,04 g, 0,15 mmol) и диетил азодикарбоксилат (0,02 mL, 0,15 mmol), и сместа се разбърква при обикновенна температура в продължение на 5 часа. Разтворителите се изпаряват, и остатъка се пречиства посредством препаративна ВЕТХ, при което се получава N1-[4-(4-амино-1-тетрахидро-2H-4-пиранил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-2-метоксифенил]-2-флуоро-4-трифлуорметилбензамид (0,03 g, 0,06 mmol), под формата на бял твърд продукт: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9,91 (dd, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 6,90 br, 2H), 4,95 (m, 1H), 4,02 (m, 2H),

3,95 (s, 3H), 3,56 (t, 2H), 2,22 (m, 2H), 1,89 (m, 2H); MS: MH^+ 531.

Пример 387:

N1-{4-[4-амино-1-(4-хидрокси-2-циклопентенил)-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-трифлуорметилбензамид



A. 4-(4-амино-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2-циклопентен-1-ол

Смес от тетракис(трифенилфосфин)паладий(0) (0,04 g, 0,03 mmol), 3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (0,30 g, 1,14 mmol) и диметил сулфоксид (3 mL) се разбърква при обикновенна температура на тъмно, в продължение на 2 минути, и се охлажда до 0°C. Разтвор на 2,4a-дихидро-1aH-циклопента[b]оксирен (0,14 g, 1,72 mmol) в тетрахидрофуран (3 mL) се прибавя към сместа при 0°C, и се разбърква при 0°C в продължение на 3 часа. Сместа се разбърква при обикновенна температура в продължение на една нощ, и се пречиства посредством препаративна ВЕТХ, при което се получава 4-(4-амино-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2-цикло-

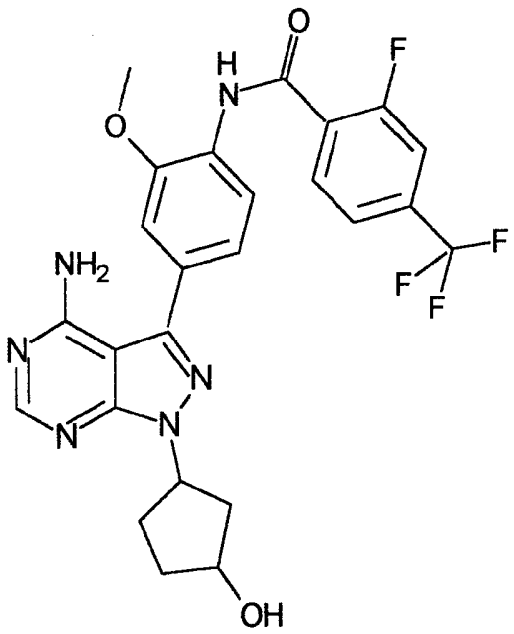
пентен-1-ол (0,24 g, 0,70 mmol), под формата на бял твърд продукт: RP-BETX (Hitachi HPLC, Hypersil C18, 5 μm, 100 Å, 250 x 4,6 mm; 25 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат над 10 минути, 1 mL/min) R_t 4,23 мин. MS: MH+ 344.

B. N1-{4-[4-амино-1-(4-хидрокси-2-циклопентенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-трифлуорметилбензамид

Смес от 4-(4-амино-3-йодо-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2-циклопентен-1-ол (0,12 g, 0,35 mmol), N1-[2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-2-флуоро-4-трифлуорметилбензамид (0,23 g, 0,53 mmol), тетракис-(трифенилфосфин)паладий(0) (0,02 g, 0,02 mmol) и натриев карбонат монохидрат (0,11 g, 2,88 mmol) се нагрява в смес от етилен гликол диметилов етер (6 mL) и вода (3 mL) при 85°C в продължение на 6 часа в азотна атмосфера. Сместа се оставя да се охлади до обикновенна температура, и разтворителите се изпаряват при понижено налягане. Остатъка се пречиства посредством препаративна BETX, при което се получава N1-{4-[4-амино-1-(4-хидрокси-2-циклопентенил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-трифлуорметилбензамид (0,18 g, 0,34 mmol), под формата на бял твърд продукт: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9,89 (dd, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,29 (d, 1H), 6,90 (br, 2H), 6,09 (d, 1H), 5,93 (d, 1H), 5,76 (m, 1H), 5,31 (m, 1H), 4,74 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,84 (m, 1H), 2,02 (m, 1H); RP-BETX (Hitachi HPLC, Hypersil C18, 5 μm, 100 Å, 250 x 4,6 mm; 25 % - 100 % ацетонитрил – 0,05 M амониев ацетат над 10 минута, 1 mL/min) R_t 8,50мин. MS: MH+ 529.

Пример 388:

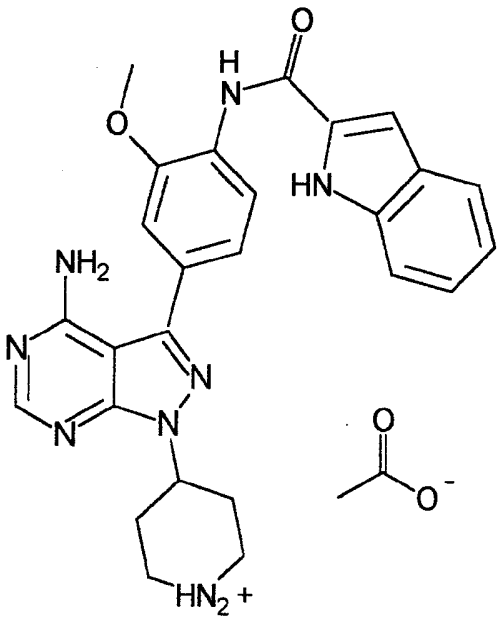
N1-{4-[4-амино-1-(3-хидроксициклопентенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-трифлуорметилбензамид



Смес от N1-{4-[4-амино-1-(4-хидрокси-2-циклопентенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-трифлуорметилбензамид (0,10 g, 0,19 mmol) и 10 % паладий върху въглен (0,03 g) в етанол (10 mL) се разбърква при обикновенна температура при една атмосфера водород, в продължение на една нощ. Сместа се филтрува и филтрата се пречиства посредством препаративна ВЕТХ, при което се получава N1-{4-[4-амино-1-(3-хидроксициклопентенил)-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-2-флуоро-4-трифлуорметилбензамид (0,7 g, 0,13 mmol), под формата на бял твърд продукт: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9,91 (dd, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,90 (br, 2H), 5,17 (m, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 1,79 - 2,41 (m, 6H); MS: MH+ 531.

Пример 389:

4-(4-амино-3-{4-[(1H-2-индолилкарбонил)амино]-3-метокси-фенил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)хексахидропиридин ацетат

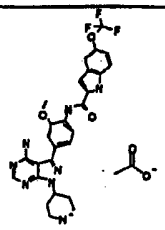
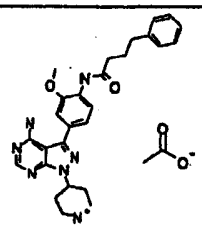
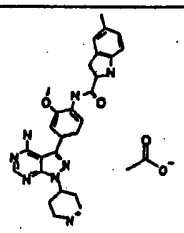


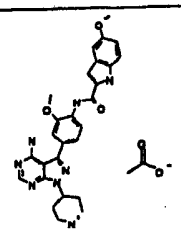
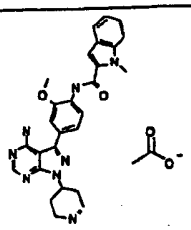
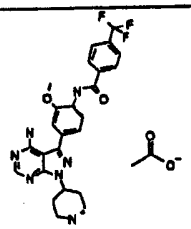
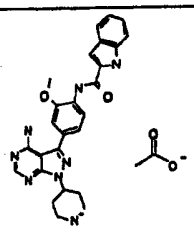
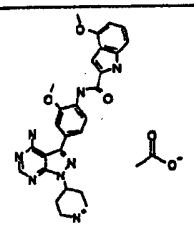
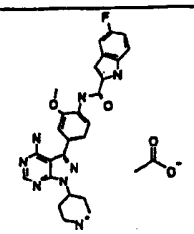
Оксалил хлорид (0,06 g, 0,60 mmol) се прибавя към разтвор на индол-2-карбоксилна киселина (0,88 g, 0,546 mmol) в дихлорметан (5 mL) и тетрахидрофуран (5 mL) при 0°C. Прибавя се N,N-диметилформамид (3 капки от 0,1 mL спринцовка), и сместа се разбърква при 0°C в продължение на 10 минути, и при обикновенна температура в продължение на 20 минути. Разтворителите и излишните реактиви се изпаряват при понижено налягане. Остатъкът се извлича в дихлорметан (2 mL) и получения разтвор (1,25 mL) се прибавя към разтвор на трет-бутил 4-[4-амино-3-(4-амино-3-метоксифенил)-1H-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидинкарбоксилат (0,12 g, 0,27 mmol) и пиридин (0,4 mL) в дихлорметан (1 mL). Сместа се разбърква при обикновенна температура в продължение на 2 часа. Прибавя се трифлуороцетна киселина (1 mL), и сместа се

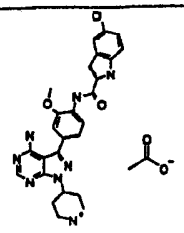
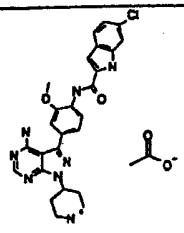
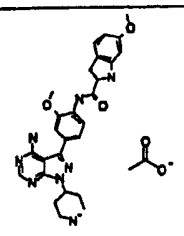
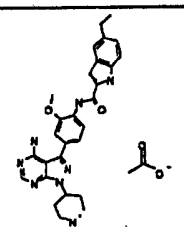
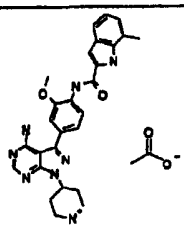
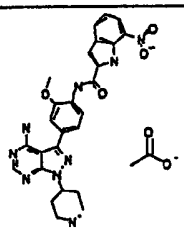
разбърква при обикновенна температура в продължение на 2 часа. Разтворителите се изпаряват при понижено налягане, а остатъкът се пречиства посредством препаративна ВЕТХ, при което се получава 4-(4-амино-3-{4-[(1Н-2-индолилкарбонил)-амино]-3-метоксифенил}-1Н-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил]-хексахидропиридин ацетат (0,7 g, 0,14 mmol), под формата на бял твърд продукт: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,85 (br,1H), 9,45 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,09 (t, 1H), 4,77 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,11 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,89 (s, 3H), 1,84 (m, 2H); MS: MH^+ 483.

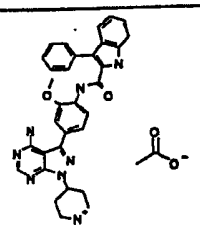
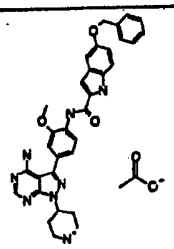
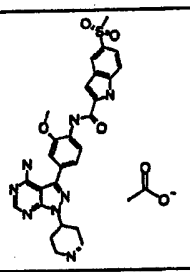
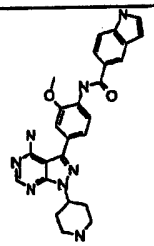
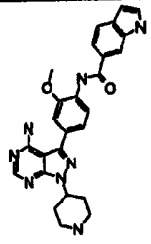
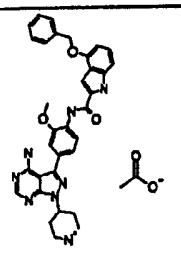
Пример 390 - 410:

Същия протокол, както този, който се използва за получаването на 4-(4-амино-3-{4-[(1Н-2-индолилкарбонил)-амино]-3-метоксифенил}-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-хексахидропиридин ацетат, (пример 881), се използва за получаване на примери 390 – 410.

Структура	MS: MH+	BETX Rt(мин) (Hypersil C18, 5µm 100A, 250x4,6 mm; 25%-100% ацето нитрил-0,05M амониев ацетат след 10 мин, 1 mL/min)	Пример №
	567	6.97	390
	486	5.89	391
	497	6.28	392

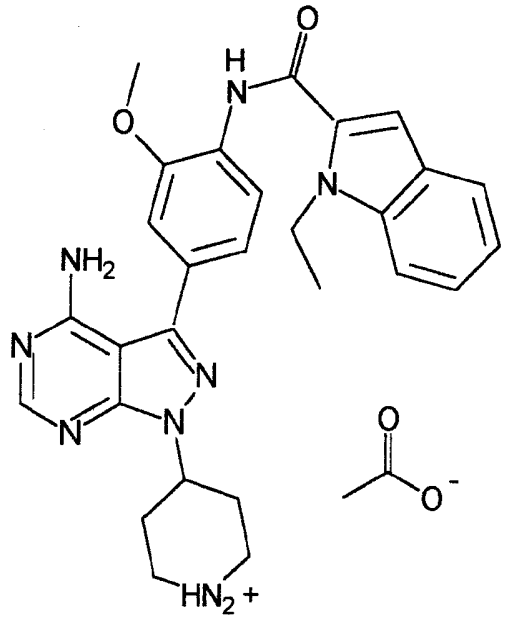
	513	5.61	393
	497	6.39	394
	512	6.22	395
	483	5.73	396
	513	7.78	397
	501	8.23	398

	517	8.7	399
	517	8.73	400
	513	7.83	401
	511	9.07	402
	497	8.37	403
	528	7.9	404

	559	9.5	405
	589	7.45	406
	561	4.52	407
	483	6.35	408
	483	7.05	409
	589	6.63	410

Пример 411

4-[4-амино-3-(4-{[(1-етил-1H-2-индолил)карбонил]амино}-3-метоксифенил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-хексахидропиридин ацетат

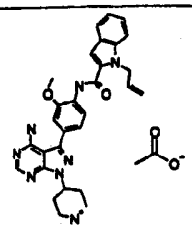
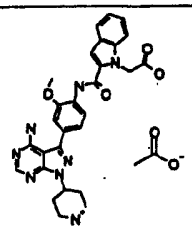
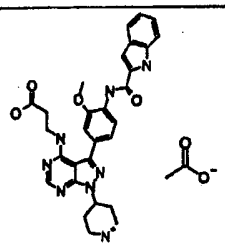
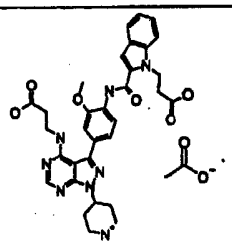
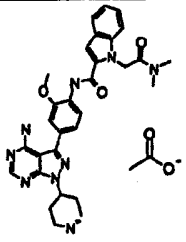


Натриев хидрид, 60 % суспензия в минерално масло (0,06 g, 0,15 mmol) се прибавя към разтвор на N2-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метокси-фенил}-1H-2-индолкарбоксамид (0,08 g, 0,14 mmol) в N,N-диметилформамид (1,0 mL) при 0°C. Сместа се разбърква при 0°C в продължение на 10 минути, и при обикновенна температура в продължение на 20 минути. Към нея се прибавя разтвор на етил йодид (0,02 g, 0,14 mmol) в N,N-диметилформамид (0,5 mL), и сместа се разбърква при обикновенна температура в продължение на една нощ. Към нея се прибавя етил йодид (0,01 g, 0,07 mmol), и сместа се разбърква при обикновенна температура в продължение на една нощ. Прибавя се трифлуороцетна киселина (3 mL), и сместа се разбърква при обикновенна температура в продължение на 24 часа.

Разтворителите и излишните реактиви се изпаряват при понижено налягане, и остатъка се пречиства посредством препаративна ВЕТХ, при което се получава 4-[4-амино-3-(4-{[(1-етил-1Н-2-индолил)карбонил]-амино}-3-метоксифенил}-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-хексахидропиридин ацетат (0,05g, 0,09mmol), под формата на бял твърд продукт: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9,43 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,34 (s, 2H), 7,31 (t, 2H), 7,15 (t, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,62 (q, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,00 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,33 (t, 3H); MS: MH^+ 511.

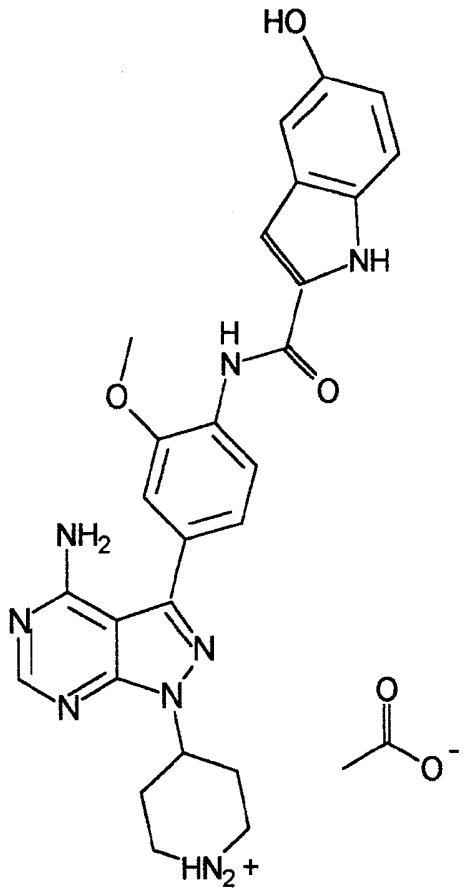
Пример 412 до 416:

Същия протокол, както този, който се използва за получаването на 4-[4-амино-3-(4-{[(1-етил-1Н-2-индолил)-карбонил]-амино}-3-метоксифенил}-1Н-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-1-ил]-хексахидропиридин ацетат, (пример 903), се използва за получаване на примери 413 – 416.

Структура	MS: MH^+	BETX Rt(мин) (Hypersil C18, 5μm 100A, 250x4,6 mm; 25%-100% ацетонитрил-0,05M амониев ацетат след 10 мин, 1 mL/min)	Пример №
	523	9.12	412
	540	6.03	413
	555	5.30	414
	627	6.55	415
	568	7.33	416

Пример 417:

N2-4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-5-хидрокси-1H-2-индолкарбоксамид ацетатна сол

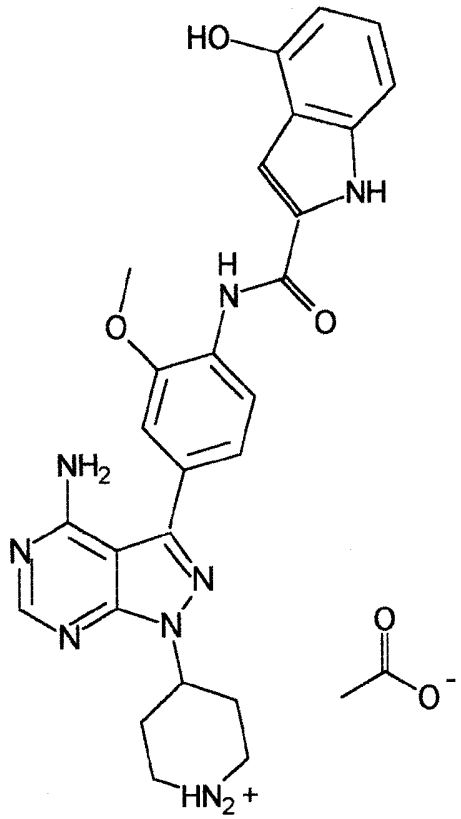


Смес от N2-4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-5-(бензилокси)-1H-2-индолкарбоксамид (0,08 g, 0,14 mmol), 10 % паладий върху въглен (0,03 g) и трифлуороцетна киселина (капка) в етанол (12 mL) и тетрахидрофуран (12 mL) се хидрогенира във водородна атмосфера в продължение на една нощ. Сместа се филтрува и филтрата се пречиства посредством препаративна ВЕТХ, при което се N2-4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-5-хидрокси-1H-2-индолкарбоксамид ацетатна сол (0,-2 g, 0,03 mmol), под

формата на бял твърд продукт: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,55 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,31 (d, 3H), 7,18 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,78 (dd, 1H), 5,06 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,44 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,91 (s, 3H); MS: MH+ 499.

Пример 418:

N2-4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-4-хидрокси-1H-2-индолкарбоксамид ацетатна сол

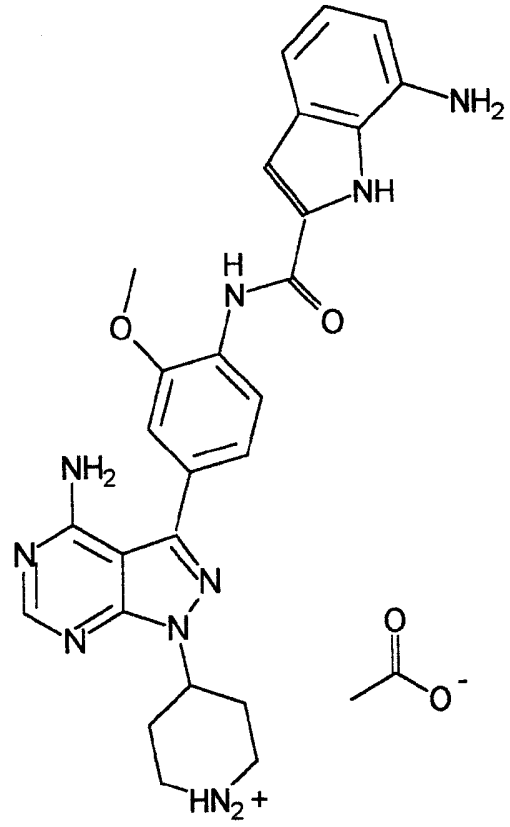


Същия протокол, който се използва за получаването на N2-4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-5-хидрокси-1H-2-индолкарбоксамид ацетатна сол, се използва за получаване на N2-4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метокси-фенил}-4-хидрокси-1H-2-индолкарбоксамид ацетатна сол. RP-BETX (Hitachi HPLC, Hypersil C18, 5 μm, 100 Å, 250x4,6 mm;

25 % - 100 % ацетонитрил – 0,1 М амониев ацетат, над 20 мин., 1 mL/min) R_t 4,60 мин. MS: MH+ 499.

Пример 419:

N2-4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-7-амино-1H-2-индолкарбоксамид ацетатна сол

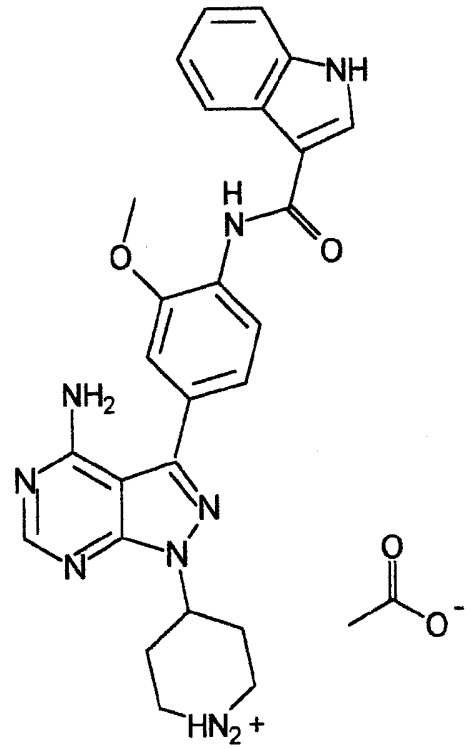


Натриев дитионит (0,07 g, 0,41 mmol) се прибавят в горещ разтвор на N2-4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-7-нитро-1H-2-индолкарбоксамид ацетатна сол (0,04 g, 0,07 mmol) във вода (2 mL) и етанол (2 mL). Сместа се оставя да се охлади до обикновенна температура. Прибавя се една капка концентрирана солна киселина, и сместа се пречиства посредством препаративна ВЕТХ, при което се получава N2-4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-7-амино-1H-2-

индолкарбоксамид ацетатна сол (0,004 g, 0,01 mmol). RP-BETX (Hitachi HPLC, Hypersil C18, 5 μm, 100 Å, 250x4,6 mm; 25 % - 100 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, над 10 мин., 1 mL/min) R_t 6,60 мин. MS: MH+ 498.

Пример 420:

N3-4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-1H-3-индолкарбоксамид ацетатна сол



A. N3-[2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-1H-3-индолкарбоксамид

Оксалил хлорид (0,07 g, 0,79 mmol) се прибавя към разтвор на индол-3-карбоксилна киселина (0,12 g, 0,72 mmol) в дихлорметан (4 mL) и тетрахидрофуран (3 mL) при 0°C. Прибавя се N,N-диметилформамид (3 капки от 0,1 mL спринцовка), и сместа се разбърква при 0°C в продължение на 10 минути, и при обикновенна температура в продължение на 20 минути. Разтворителите и излишните реактиви се изпаряват при

понижено налягане. Остатъкът се извлича в дихлорметан (2 mL) и получения разтвор (1,25 mL) се прибавя към разтвор на 2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-анилин (0,09 g, 0,36 mmol) и пиридин (1 mL) в дихлорметан (2 mL). Сместа се разбърква при обикновенна температура в продължение на една нощ. Прибавя се разтвора на киселия хлорид в дихлорметан (0,3 mL), и сместа се разбърква в продължение на една нощ. Към нея се прибавя вода (една капка). Летливите съставни части се изпаряват при понижено налягане. Остатъкът се разделя между вода и етил ацетат. Водния слой се отделя и се екстрахира с етил ацетат. Органичните екстракти се комбинират, и се промиват с наситен воден разтвор на натриев хлорид, и се сушат над магнезиев сулфат. Сместа се филтрува и разтворителя във филтрата се изпарява, при което се получава суровия продукт, който се пречиства посредством флаш колонна хроматография, използвайки n-хептан:етил ацетат (2/1) като подвижна фаза, при което се получава N3-[2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-1H-3-индолкарбоксамид 0,11 g, 0,28 mmol), под формата на бял твърд продукт: ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8,65 (m, 3H), 8,13 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,33 (m, 3H), 4,02 (s, 3H), 1,36 (s, 12H); MS: MH^+ 393.

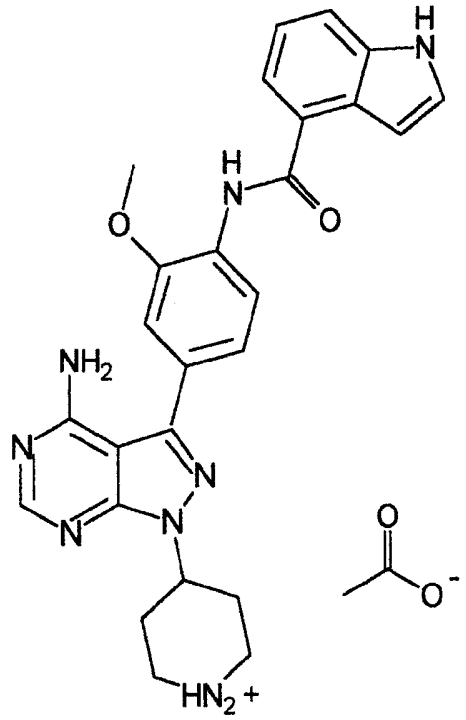
B. N3-4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-1H-3-индолкарбоксамид ацетатна сол

Смес от N3-[2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-1H-3-индолкарбоксамид (0,11 g, 0,28 mmol), 3-йодо-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин хидрохлоридна сол (0,10 g, 0,27 mmol), тетракис(трифенилфосфин)паладий(0) (0,02 g, 0,02 mmol) и натриев карбонат

монохидрат (0,13 g, 1,07 mmol) се нагрява в смес от етилен гликол диметилов етер (4 mL) и вода (2 mL) при 85°C в продължение на една нощ в азотна атмосфера. Сместа се оставя да се охлади до обикновенна температура, и разтворителите се изпаряват при понижено налягане. Остатъка се пречиства посредством препаративна ВЕТХ, при което се получава N3-4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-1H-3-индолкарбоксамид ацетатна сол (0,09 g, 0,16 mmol), под формата на бял твърд продукт: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,83 (br, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,31 (m, 3H), 8,14 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,31 (m, 2H), 4,82 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,16 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,88 (m, 2H); MS: MH+ 483.

Пример 421:

N4-4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-1H-3-индолкарбоксамид ацетатна сол



Същия протокол, който се използва за получаването на N3-4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил-1H-2-индолкарбоксамид ацетатна сол, се използва за получаване на N4-4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-1H-3-индолкарбоксамид ацетатна сол. RP-BETX (Hitachi HPLC, Hypersil C18, 5 μm, 100 Å, 250x4,6 mm; 25 % - 100 % ацетонитрил – 0,1 M амониев ацетат, над 20 мин., 1 mL/min) R_t 4,80 мин. MS: MH+ 483.

Пример 422:

Транс-N2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид

A. 1-метил-1H-2-индолкарбонил хлорид

Суспензия от 1-метилиндол-2-карбоксилна киселина (9,87 g, 56,4 mmol) в дихлорметан (150 mL) взаимодейства с оксалил хлорид (8,58 g, 67,63 mmol). Прибавя се DMF (02 mL), под действие на който се извършва енергична реакция. Сместа се разбърква при обикновенна температура в продължение на четири часа. Разтворителя се отстранява във вакуум, при което се получава 1-метил-1H-2-индолкарбонил хлорид (10,69 g, 98 %), под формата на светло жълт твърд продукт.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,70 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 3,98 (s, 3H);

B. N2-[2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид

Към разтвор, съдържащ 1-метил-1H-2-индолкарбонил хлорид (5,44 g, 0,0281 mol) и 2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин (7,00 g, 0,0281 mol) в безводен дихлорметан (150 mL), се прибавя на капки при 0°C N-етил-N,N-

диизопропиламин (4,9 mL, 0,0309 mol), и получения разтвор се разбърква при обикновенна температура в азотна атмосфера в продължение на 18 часа. Реакционната смес се концентрира при понижено налягане, и остатъка се разделя между вода (150 mL) и етил ацетат (150 mL). Органичната фаза се промива със солна луга, суши се над магнезиев сулфат и се концентрира при понижено налягане. Остатъка се пречиства посредством флаш колонна хроматография, използвайки етил ацетат/n-хептан (1:6)) като подвижна фаза, при което се получава N2-[2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаб-оролан-2-ил)-фенил]-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид (8,0 g, 0,0197 mol) под формата на бял твърд продукт.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9,35 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,29 (s, 1H), 7,14 (t, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 1,31 (s, 12H).

TLC (етил ацетат/хептан 1:3) R_f 0,44.

C. Транс-N2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)-циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метокси-фенил)-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид

На суспензия от транс-3-йодо-1-[4-(4-метилпиперазино)-циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (0,100 g, 0,227 mmol) в етилен гликол диметилов етер (8 mL) се действа с N2-[2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид (0,097g, 0,238 mmol), тетракис(трифенилфосфин)паладий (0,016 g, 0,014 mmol) и разтвор на натриев карбонат (0,057 g, 0,538 mmol) във вода (4 mL). Реакционната смес се разбърква в продължение на 21,5 часа при 80°C. Утайката се филтрува, и органичния слой се изпарява при понижено налягане. Прибавя се дихлорметан (15 mL), ислоевете се разделят. Водния слой се екстрахира с

дихлорметан (200 mL). Комбинираните органични слоеве се сушат се над магнезиев сулфат, филтруват се, и се изпаряват при понижено налягане. Суровия продукт се пречиства посредством флаш колонна хроматография със силика гел, използвайки степенен градиент от 10 % метанол в дихлорметан до 50 % метанол в дихлорметан на Sq 16x ISCO CombiFlash. От колоната се получават 0,083 g (68 %) транс-N2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)-циклохексил]-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид. ^{1}H NMR (d_6-DMSO): δ 9,442 (s, 1H), 9,4316 (s, 1H), 8,2427 (s, 1H), 8,1207 – 8,1003 (d, 1H, J = 8,16 Hz), 7,7173 – 7,6974 (d, 1H, J = 7,96 Hz), 7,5979 – 7,5769 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,3507 – 7,2758 (m, 4H), 7,1695 – 7,1321 (t, 1H), 4,6893 – 4,6324 (m, 1H), 4,0400 (s, 3H), 3,9571 (s, 3H), 2,5 (m, 3H), 2,4055 – 2,3279 (m, 5H), 2,1606 (s, 3H), 2,1094 – 1,9367 (m, 6H), 1,5214 – 1,4624 (m, 2H); LCMS (Termoquest AQUA single-quad MS, колона Genesis C18, 3 μm големина на частичките, 33 x 4,6 mm; 70 % 50 mM амониев ацетат във вода до 95 % ацетонитрил, над 6 мин., 0,8 до 0,5 mL/min): R_t = 2,12 мин. (100 %), MH^+ 594,3.

Пример 423:

N2-{4-[4-амино-1-(2-амино-4-пиридил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил-}-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид

Пример 424:

N2-(4-{4-амино-1-[2-(метиламино)-4-пиридил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид

Пример 425:
N2-(4-{4-амино-1-[2-(оксметиламино)-4-пиридил]-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид
Пример 426:
N2-(4-{4-амино-1-[2-(4-метилпиперазино)-4-пиридил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид
Пример 427:
N2-(4-{4-амино-1-[2-(метилпиперазино)-4-пиридил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид
Пример 428:
N2-{4-[4-амино-1-(2-морфолино-4-пиридил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид
Пример 429:
N2-[4-(4-амино-1-{2-[(2-хидроксиетил)амино]-4-пиридил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-2-метоксифенил]-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид
Пример 430:
N2-(4-{4-амино-1-[2-(аминометил)-4-пиридил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид
Пример 431:
N2-(4-{4-амино-1-[2-(аминокарбонил)-4-пиридил]-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид

Пример 432:
3-морфолино-1-(2-морфолино)-4-пиридил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин
Пример 433:
N2-{4-[4-амино-1-(4-амино-2-пиридил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид
Пример 434:
N2-{4-[4-амино-1-(2-оксо-1,2-дихидро-4-пиридил)-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид
Пример 435:
N2-{4-[4-амино-1-(4-морфолино-2-пиридил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид
Пример 436:
N2-(4-{4-амино-1-[4-(4-метилпиперазино)-2-пиридил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид
Пример 437:
N2-[4-(4-амино-1-{4-[(2-хидроксиетил)амино]-2-пиридил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-2-метоксифенил]-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид
Пример 438:
N2-{4-[4-амино-1-(6-амино-3-пиридил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид

Пример 439:
N2-{4-[4-амино-1-(6-морфолино-3-пиридил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид
Пример 440:
N2-(4-{4-амино-1-[6-(4-метилпиперазино)-3-пиридил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид
Пример 441:
Цис-4-[4-(4-амино-3-{3-флуоро-4-[(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)амино]фенил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-циклохексил]-2-пиперазинон
Пример 442:
Транс-4-[4-(4-амино-3-{3-флуоро-4-[(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)амино]фенил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-циклохексил]-2-пиперазинон
Пример 443:
Цис-4-[4-(4-амино-3-{4-[(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)амино]-фенил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-циклохексил]-2-пиперазинон
Пример 444:
Транс-4-[4-(4-амино-3-{4-[(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)амино]-фенил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-циклохексил]-2-пиперазинон
Пример 445:
R-N2-(4-{4-амино-1-[1-(1-метокси-1-метилетил)-3-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин

Пример 446:
S-N2-(4-{4-амино-1-[1-(1-метокси-1-метилетил)-3-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин
Пример 447:
R/S-N2-(4-{4-амино-1-[1-(1-метокси-1-метилетил)-3-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин
Пример 448:
R-N2-(4-{4-амино-1-[1-(3-метоксипропил)-3-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин
Пример 449:
S-N2-(4-{4-амино-1-[1-(3-метоксипропил)-3-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин
Пример 450:
R/S-N2-(4-{4-амино-1-[1-(3-метоксипропил)-3-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин
Пример 451:
R-N2-(4-{4-амино-1-[1-(2-хидроксиетил)-3-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин
Пример 452:
S-N2-(4-{4-амино-1-[1-(2-хидроксиетил)-3-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин

Пример 453:
R/S-N2-(4-{4-амино-1-[1-(2-хидроксиетил)-3-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин
Пример 454:
R-N2-(4-{4-амино-1-[1-(2-{1,3-дихидроксипропил})-3-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин
Пример 455:
S-N2-(4-{4-амино-1-[1-(2-{1,3-дихидроксипропил})-3-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин
Пример 456:
R/S-N2-(4-{4-амино-1-[1-(2-{1,3-дихидроксипропил})-3-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин
Пример 457:
R-2-[3-(4-амино-3-{4-[(5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-ил)амино]-фенил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-пиперидино]-ацетонитрил
Пример 458:
S-2-[3-(4-амино-3-{4-[(5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-ил)амино]-фенил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-пиперидино]-ацетонитрил
Пример 459:
R/S-2-[3-(4-амино-3-{4-[(5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-ил)амино]-фенил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-пиперидино]ацетонитрил

Пример 460:
R-N2-(4-{4-амино-1-[1-(2-(метилсулфанил)етил)-3-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин

Пример 461:
S-N2-(4-{4-амино-1-[1-(2-(метилсулфанил)етил)-3-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин

Пример 462:
R/S-N2-(4-{4-амино-1-[1-(2-(метилсулфанил)етил)-3-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин

Пример 463:
R-N-метокси-3-(4-амино-3-{4-[(5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-ил)амино]фенил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-пиперидинкарбоксимидамид

Пример 464:
S-N-метокси-3-(4-амино-3-{4-[(5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-ил)амино]фенил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-пиперидинкарбоксимидамид

Пример 465:
R/S-N-метокси-3-(4-амино-3-{4-[(5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-ил)амино]фенил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-пиперидинкарбоксимидамид

Пример 466:
R-N2-(4-4-амино-1-[1-(1-2,2,2-трифлуоретил)-3-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-илфенил)-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин

Пример 467:
S-N2-(4-4-амино-1-[1-(1-2,2,2-трифлуоретил)-3-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-илфенил)-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин

Пример 960:
R/S-N2-(4-4-амино-1-[1-(1-2,2,2-трифлуоретил)-3-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-илфенил)-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин

Пример 469:
N2-(4-{4-амино-1-[1-(1H-4-(2-метил-имидазолил)метил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин

Пример 470:
N2-(4-{4-амино-1-[1-(1H-4-(2-амино-имидазолил)метил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин

Пример 471:
N2-4-[4-амино-1-(1H-4-имидазолил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]фенил-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин

Пример 472:
N2-4-[4-амино-1-(1H-4-(2-амино-имидазолил)]-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил}фенил)-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин

Пример 473:
N2-(4-{4-амино-1-[1-(1H-4-(2-метил-имидазолил)]-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-3-ил}фенил)-5,7-диметил-1,3-бензоксазол-2-амин

Пример 474:
1-(4-{4-амино-3-[4-(1,3-бензоксазол-2-иламино)фенил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил}пиперидино)-2-метил-2-(метиламино)-1-пропанон

Пример 475:
1-[4-(4-амино-3-{4-[(5-метил-1,3-бензоксазол-2-ил)амино]-фенил}-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидино]-2-метил-2-(метиламино)-1-пропанон
Пример 476:
1-[4-(4-амино-3-{4-[(5-етил-1,3-бензоксазол-2-ил)амино]фенил}-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидино]-2-метил-2-(метиламино)-1-пропанон
Пример 477:
1-[4-(4-амино-3-{4-[(5-хлоро-1,3-бензоксазол-2-ил)амино]-фенил}-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидино]-2-метил-2-(метиламино)-1-пропанон
Пример 478:
{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1Н-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]фенил}(1Н-4-пиразолил)метанон
Пример 479:
1-(4-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]бензоил}-1Н-1-пиразолил)-1-етанон
Пример 480:
{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]фенил}(1-метил-1Н-4-пиразолил)метанон
Пример 481:
{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]фенил}(1-бензил-1Н-4-пиразолил)метанон
Пример 482:
{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]фенил}(1-бензоил-1Н-4-пиразолил)метанон
Пример 482:
{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]фенил}(5-изоксазолил)метанон

Пример 484:

{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]фенил}(3-метокси-5-изоксазолил)метанон

Пример 485:

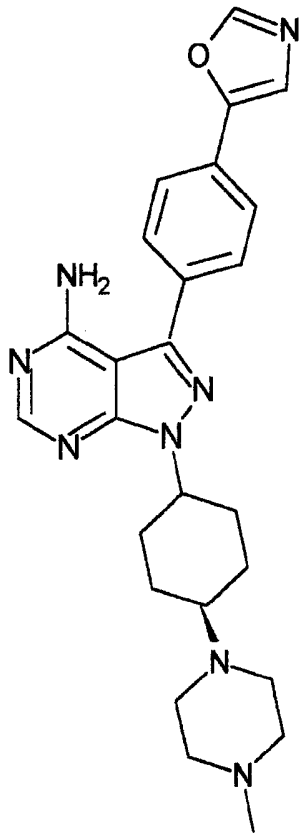
{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]фенил}(3-фенил-5-изоксазолил)метанон

Пример 486:

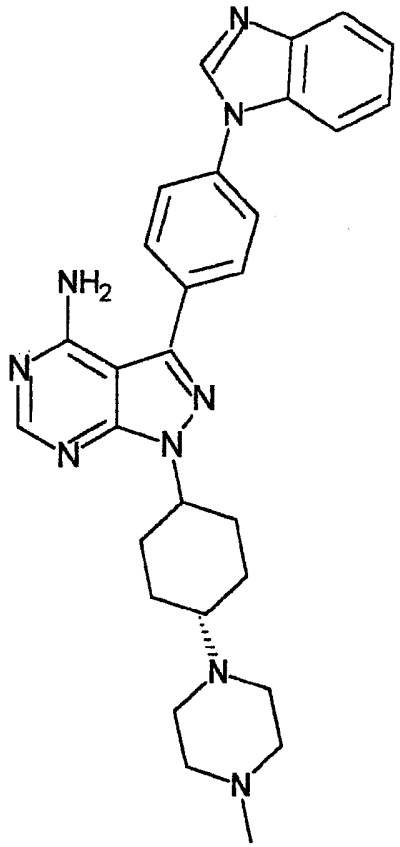
N5-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]фенил}-3-фенил-5-изоксазоламин

Пример 487:

N5-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]фенил}-3-(трифлуорметил)-5-изоксазоламин

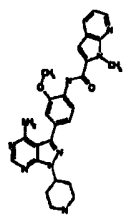
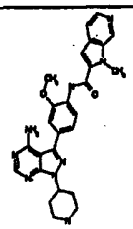


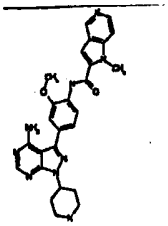
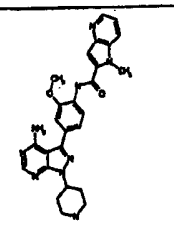
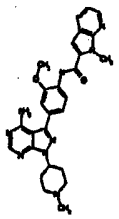
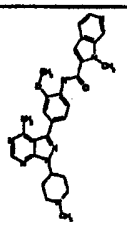
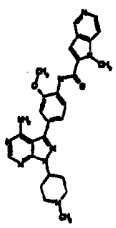
Пример 488

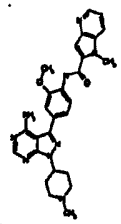
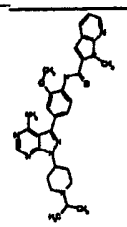
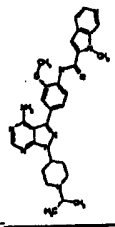
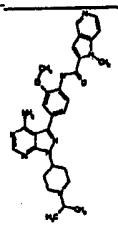
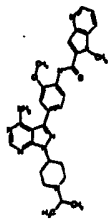


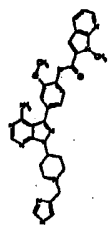
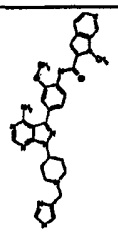
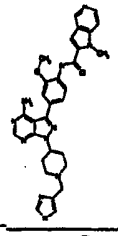
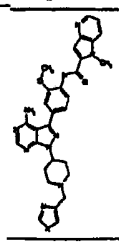
Пример 489

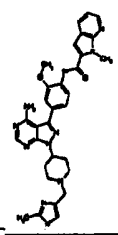
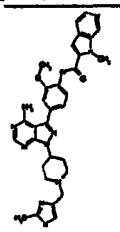
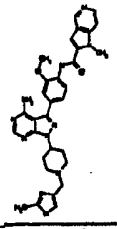
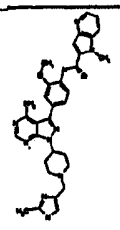
Други примери включват следващте съединения:

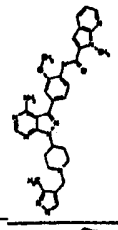
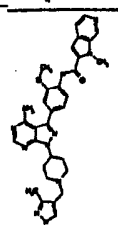
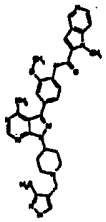
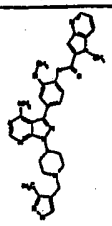
Структура	Наименование
	N2-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метокси-фенил}-1-метил-1H-пироло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид
	N2-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метокси-фенил}-1-метил-1H-пироло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид

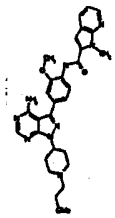
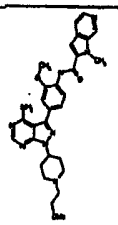
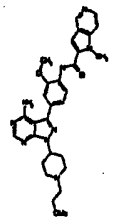
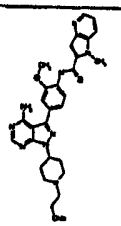
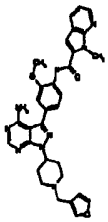
	N2-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метокси-фенил}-1-метил-1H-пироло[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид
	N2-{4-[4-амино-1-(4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-1-метил-1H-пироло[3,2-b]пиридин-2-карбоксамид
	N2-{4-[4-амино-1-(1-метил-4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-1-метил-1H-пироло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид
	N2-{4-[4-амино-1-(1-метил-4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-1-метил-1H-пироло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид
	N2-{4-[4-амино-1-(1-метил-4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-1-метил-1H-пироло[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид

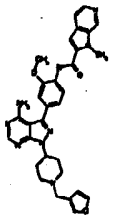
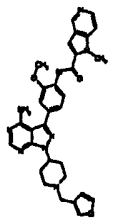
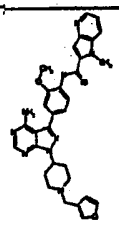
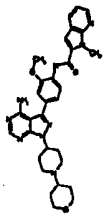
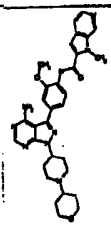
	N2-{4-[4-амино-1-(1-метил-4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-1-метил-1H-пироло[3,2-b]пиридин-2-карбоксамид
	N2-{4-[4-амино-1-(1-изопропил-4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-1-метил-1H-пироло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид
	N2-{4-[4-амино-1-(1-изопропил-4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-1-метил-1H-пироло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид
	N2-{4-[4-амино-1-(1-изопропил-4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-1-метил-1H-пироло[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид
	N2-{4-[4-амино-1-(1-изопропил-4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-1-метил-1H-пироло[3,2-b]пиридин-2-карбоксамид

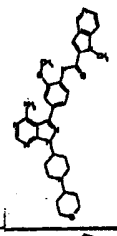
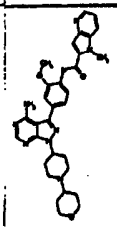
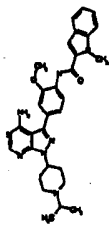
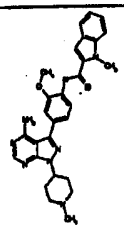
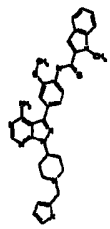
	N2-(4-{4-амино-1-[1-(1H-4-имидазолилметил)-4-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-пироло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид
	N2-(4-{4-амино-1-[1-(1H-4-имидазолилметил)-4-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-пироло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид
	N2-(4-{4-амино-1-[1-(1H-4-имидазолилметил)-4-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-пироло[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид
	N2-(4-{4-амино-1-[1-(1H-4-имидазолилметил)-4-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-пироло[3,2-b]пиридин-2-карбоксамид

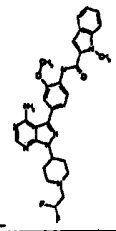
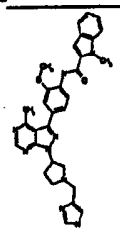
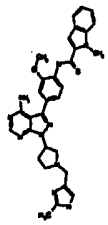
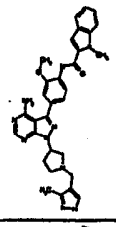
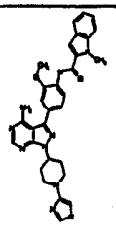
	N2-[4-(4-амино-1-{1-[(2-метил-1H-4-имидазолил)метил]-4-пиперидил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-2-метоксифенил]-1-метил-1H-пироло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид
	N2-[4-(4-амино-1-{1-[(2-метил-1H-4-имидазолил)метил]-4-пиперидил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-2-метоксифенил]-1-метил-1H-пироло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид
	N2-[4-(4-амино-1-{1-[(2-метил-1H-4-имидазолил)метил]-4-пиперидил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-2-метоксифенил]-1-метил-1H-пироло[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид
	N2-[4-(4-амино-1-{1-[(2-метил-1H-4-имидазолил)метил]-4-пиперидил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-2-метоксифенил]-1-метил-1H-пироло[3,2-b]пиридин-2-карбоксамид

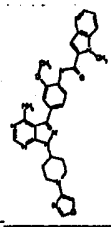
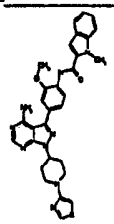
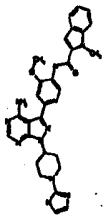
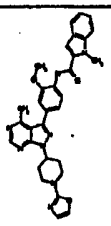
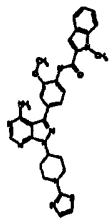
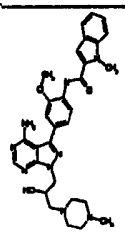
	N2-[4-(4-амино-1-{1-[(3-метил-1H-4-пиразолил)метил]-4-пиперидил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-2-метоксифенил]-1-метил-1H-пироло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид
	N2-[4-(4-амино-1-{1-[(3-метил-1H-4-пиразолил)метил]-4-пиперидил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-2-метоксифенил]-1-метил-1H-пироло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид
	N2-[4-(4-амино-1-{1-[(3-метил-1H-4-пиразолил)метил]-4-пиперидил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-2-метоксифенил]-1-метил-1H-пироло[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид
	N2-[4-(4-амино-1-{1-[(3-метил-1H-4-пиразолил)метил]-4-пиперидил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-2-метоксифенил]-1-метил-1H-пироло[3,2-b]пиридин-2-карбоксамид

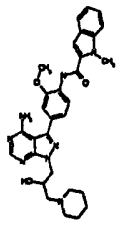
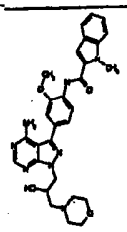
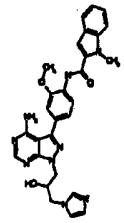
	N2-(4-{4-амино-1-[1-(2-метоксиетил)-4-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-пироло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид
	N2-(4-{4-амино-1-[1-(2-метоксиетил)-4-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-пироло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид
	N2-(4-{4-амино-1-[1-(2-метоксиетил)-4-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-пироло[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид
	N2-(4-{4-амино-1-[1-(2-метоксиетил)-4-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-пироло[3,2-b]пиридин-2-карбоксамид
	N2-(4-{4-амино-1-[1-(3-фурилметил)-4-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-пироло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид

	N2-(4-{4-амино-1-[1-(3-фурилметил)-4-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-пироло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид
	N2-(4-{4-амино-1-[1-(3-фурилметил)-4-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-пироло[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид
	N2-(4-{4-амино-1-[1-(3-фурилметил)-4-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-пироло[3,2-b]пиридин-2-карбоксамид
	N2-{4-[4-амино-1-(1-тетрахидро-2H-4-пиранил-4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-1-метил-1H-пироло[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид
	N2-{4-[4-амино-1-(1-тетрахидро-2H-4-пиранил-4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-1-метил-1H-пироло[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид

	N2-{4-[4-амино-1-(1-тетрахидро-2H-4-пиранил-4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-1-метил-1H-пироло[3,2-c]пиридин-2-карбоксамид
	N2-{4-[4-амино-1-(1-тетрахидро-2H-4-пиранил-4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-1-метил-1H-пироло[3,2-b]пиридин-2-карбоксамид
	N2-{4-[4-амино-1-(1-изопропил-4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид
	N2-{4-[4-амино-1-(1-метил-4-пиперидил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид
	N2-(4-{4-амино-1-[1-(1H-2-пиролилметил)-4-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид

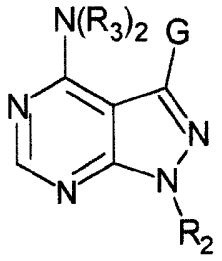
	N2-(4-{4-амино-1-[1-(2,2-дифлуоретил)-4-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид
	N2-(4-{4-амино-1-[1-(1H-4-имидазолилметил)тетрахидро-1H-3-пиролил]-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид
	N2-[4-(4-амино-1-{1-[(2-метил-1H-4-имидазолил)метил]-тетрахидро-1H-3-пиролил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-2-метоксифенил]-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид
	N2-[4-(4-амино-1-{1-[(3-метил-1H-4-пиразолил)метил] тетрахидро-1H-3-пиролил}-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-2-метоксифенил]-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид
	N2-(4-{4-амино-1-[1-(1H-4-имидазолил)-4-пиперидил]-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид

	N2-(4-{4-амино-1-[1-(1,3-оксазол-4-ил)-4-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид
	N2-(4-{4-амино-1-[1-(1,3-тиазол-4-ил)-4-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид
	N2-(4-{4-амино-1-[1-(1H-2-имидазолил)-4-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид
	N2-(4-{4-амино-1-[1-(1,3-оксазол-2-ил)-4-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид
	N2-(4-{4-амино-1-[1-(1,3-тиазол-2-ил)-4-пиперидил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид
	N2-(4-{4-амино-1-[2-хидрокси-3-(4-метилпиперазино)пропил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид

	N2-{4-[4-амино-1-(2-хидрокси-3-пиперидинпропил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид
	N2-{4-[4-амино-1-(2-хидрокси-3-морфолинопропил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-2-метоксифенил}-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид
	N2-(4-{4-амино-1-[2-хидрокси-3-(1H-1-имидазолил)пропил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-2-метоксифенил)-1-метил-1H-2-индолкарбоксамид

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

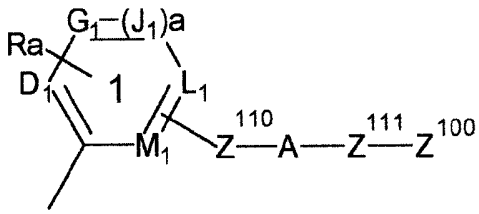
1. Съединение с формула (I)



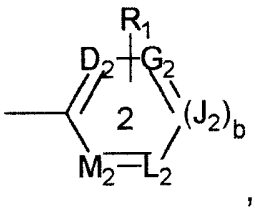
(I)

негови рацемични-диастереомерни смеси, оптически изомери, фармацевтично приемливи соли, пролекарства, или биологично активни метаболити, където:

G е



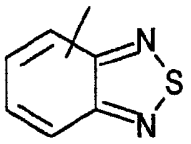
където Z^{100} е



,

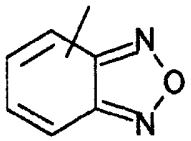
или група по избор заместена с R_1, избрана от групата, състояща се от алкил, циклоалкил, пиролидинил, хинолинил, хиноксалинил, хиназолинил, изохинолинил, фталазинил, имидазо[1,2-a]пиримидинил, 1H-имидазо[1,2-a]-

имидазолил, имидазо[2,1-b][1,3]тиазолил, нафтил, тетрахидронафтил, бензотиенил, фуранил, тиенил,

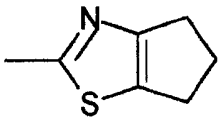


;

бензоксазолил, бензоизоксазолил, бензотиазолил,



;



,

тиазолил, бензофуранил, 2,3-дихидробензофуранил, индолил, изоксазолил, тетрахидропиранил, тетрахидрофуранил, пиперидинил, пиразолил, пиролил, пиролопиридинил, Н-пиридинон, оксазолил, изотиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, индолинил, индазолил, имидазо[1,2-a]пиридинил, бензоизотиазолил, 1,1-диоксибензоизотиазолил, пиридо-оксазолил, пиридо-тиазолил, пиримидо-оксазолил, пиримидо-тиазолил, и бензимидазолил;

Z^{110} е ковалентна връзка, или по избор заместен (C_1-C_6), който е по избор заместен с един, или повече заместители, избрани от групата, състояща се от алкил, CN, OH, халоген, NO_2, COOH, заместен, или незаместен амино и заместен, или незаместена фенил;

Z^{111} е ковалентна връзка, по избор заместен (C_1-C_6), или по избор заместен $-(CH_2)_n$-циклоалкил-$(CH_2)_n$-; където заместените по избор групи са заместени по избор с един, или повече заместители, избрани от групата, състояща се от алкил, CN,

OH, халоген, NO_2, COOH, заместен, или незаместен амино и заместен, или незаместен фенил;

R_a и R_1, когато ги има, всеки един от тях представлява един, или повече заместители, независимо избрани от групата, състояща се от водород, халоген, -CN, -NO_2, -C(O)OH, -C(O)H, -OH, -C(O)O-алкил, -C(O)O-арил, -C(O)O-хетероарил, -C(O)-алкил, -C(O)-арил, -C(O)-хетероарил, заместен, или незаместен карбоксамидо, тетразолил, трифлуорметилкарбониламино, трифлуорметилсулфонамидо, заместен, или незаместен алкил, заместен, или незаместен циклоалкил, заместен, или незаместен алкокси, заместен, или незаместен арил, заместен, или незаместен хетероарил, заместен, или незаместен алкенил, заместен, или незаместен арилокси, заместен, или незаместен хетероарилокси, заместен, или незаместен хетероарилалкокси, заместен, или незаместен арилалкокси, заместен, или незаместен алкил-$S(O)_p$-, заместен, или незаместен алкил-S-, заместен, или незаместен арил-$S(O)_p$-, заместен, или незаместен хетероарил-$S(O)_p$-, заместен, или незаместен арилалкил, заместен, или незаместен хетероарилалкил, заместен, или незаместен циклоалкилалкил, заместен, или незаместен алкинил, заместек, или незаместен амино, заместен, или незаместен аминоалкил, заместени, или незаместени амидо групи, заместена, или незаместена хетероарилтио, заместена, или незаместена арилтио, -Z^{105}-C(O)N$(R)_2$, -Z^{105}-N(R)-C(O)-Z^{200}, -Z^{105}-N(R)-$S(O)_2$-Z^{200}, Z^{105}-N(R)-C(O)-N(R)-Z^{200}, R_c и CH_2OR_c;

където R_c винаги когато го има, е независимо водород, заместен, или незаместен алкил, заместен, или незаместен арил, -CH_2-NR_dR_e, -W-$(CH_2)_t$-NR_dR_e, -W-$(CH_2)_t$-O-алкил, -W-$(CH_2)_t$-S-алкил, или -W-$(CH_2)_t$-OH;

Z^{105} винаги, когато го има, е независимо ковалентна връзка, или (C_1-C_6);

Z^{200} винаги, когато го има, е независимо заместен, или незаместен (C_1-C_6), заместен, или незаместена фенил, или заместен, или незаместен -(C_1-C_6)-фенил;

R_d и R_e винаги когато ги има, са независимо H, алкил, алканоил, или SO_2-алкил;

или R_d и R_e и азотният атом, към който те са прикрепени образуват заедно пет-, или шест-членен хетероциклен пръстен;

t винаги когато го има, е независимо цяло число от 2 до 6;

W винаги когато го има е независимо директна връзка, или O, S, S(O), $S(O)_2$, или NR_f, където R_f винаги когато го има, е независимо H, или алкил; или

R_1 е заместен, или незаместен карбоциклен, или хетероциклен пръстен кондензиран с пръстен 2;

R_3 винаги когато го има, е независимо водород, хидрокси, заместен, или незаместен алкил, заместен, или незаместен –C(O)-алкил, заместен, или незаместен –C(O)-арил, или заместен, или незаместен –C(O)-хетероарил, или заместен, или незаместен алкокси;

A е -(C_1-C_6)-, -O-; -S-; –$S(O)_p$; -N(R)-; -N(C(O)OR)-; -N(C(O)R)-; -N(SO_2R)-; -CH_2O-; -CH_2S-; -CH_2N(R)-; -CH(NR)-, -CH_2N(C(O)R))-; -CH_2N(C(O)OR)-; -CH_2N(SO_2R)-; -CH(NHR)-; -CH(NHC(O)R)-; -CH(NHSO_2R)-; -CH(NHC(O)OR)-; -CH(OC(O)R)-; -CH(OC(O)NHR)-; -CH=CH-; -C(=NOR)-; -C(O)-; -CH(OR)-; -C(O)N(R)-; -N(R)C(O)-; -N(R)$S(O)_p$-; -OC(O)N(R)-; -N(R)-C(O)-(CH_2)$_n$-N(R)-; -N(R)C(O)O-; -N(R)-(CH_2)$_{n+1}$-C(O)-, -$S(O)_p$N(R)-; -O-(CR_2)$_{n+1}$-C(O)-, -O-(CR_2)$_{n+1}$-O-, -N(C(O)R)$S(O)_p$-; -N(R)$S(O)_p$N(R)-; -N(R)-C(O)-(CH_2)$_n$-O-, -C(O)N(R)C(O)-;

$-S(O)_pN(R)C(O)-$; $-OS(O)_pN(R)-$; $-N(R)S(O)_pO-$; $-N(R)S(O)_pC(O)-$; $-SO_pN(C(O)R)-$; $-N(R)SO_pN(R)-$; $-C(O)O-$; $-N(R)P(OR_b)O-$; $-N(R)P(OR_b)-$; $-N(R)P(O)(OR_b)O-$; $-N(R)P(O)(OR_b)-$; $-N(C(O)R)P(OR_b)O-$, $-N(C(O)R)P(OR_b)-$; $-N(C(O)R)P(O)(OR_b)O-$, или $-N(C(O)R)P(OR_b)-$;

където R винаги когато го има е независимо H, заместен, или незаместен алкил, заместен, или незаместен арилалкил, или заместен, или незаместен арил;

R_b винаги когато го има е независимо H, заместен, или незаместен алкил, заместен, или незаместен арилалкил, заместен, или незаместен циклоалкил, или заместен, или незаместен арил;

p е 1, или 2; или

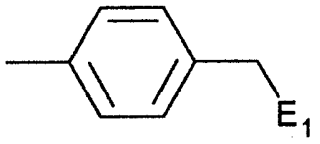
във фосфор съдържаща група, азотният атом, фосфорният атом, R и R_b заедно образуват пет-, или шест-членен хетероциклен пръстен; или

A е $NRSO_2$, а R, R_a и азотният атом заедно образуват заместен, или незаместен пет-, или шест-членен хетероциклен пръстен кондензиран към пръстен 1; или

Z^{110} –A-Z^{111} взети заедно е ковалентна връзка; а

R_2 е a) водород; b) заместен, или незаместен тритил; c) заместен или незаместен циклоалкенил; d) азахетероарил заместен със заместен, или незаместен алкил; e) азациклоалкил, който е заместен с един, или повече заместители, избрани от групата, състояща се от заместен, или незаместен $-(C_1-C_6)$-алкил, заместен, или незаместен $-(C_1-C_6)$-алкил-OR, заместен, или незаместен $–C(O)-(C_1-C_6)$-алкил-$N(R)_2$, заместен, или незаместен $-(C_1-C_6)$-алкил-$N(R)_2$, заместен, или незаместен $-(C_1-C_6)$-алкил-циклоалкил, заместен, или незаместен

тетрахидротиотиенил, и заместен, или незаместен тетрахидротиопиранил; или f) група с формулата



където E_1 е пиперидинил, пиперазинил, имидазолил, морфолинил, пиролидинил, амино, амидо, или тетрахидротиазолил, и където E е по избор заместена с един, или повече заместители, избрани от групата, състояща се от $–C_0$-C_6-алкил-OR, $–C_1$-C_6-алкил-C(O)OR, -C_1-C_6-алкил-хетероарил, -C_1-C_6-алкил-хетероциклоалкил, и -C_1-C_6-алкил-N(R)$_2$;

a е 1, а D_1, G_1, J_1, L_1, и M_1 са всеки един независимо избран от групата, състояща се от CR_a и N, при условие, че най-малко два от D_1, G_1, J_1, L_1, и M_1 са CR_a; или

a е 0, а един от D_1, G_1, L_1, и M_1 е NR_a, един от D_1, G_1, L_1, и M_1 е CR_a, а останалите се избират независимо от групата, състояща се от CR_a и N, където R_a е както се дефинира по-горе;

b е 1, а D_2, G_2, J_2, L_2, и M_2 са всеки един независимо избран от групата, състояща се от CR_a и N, при условие, че най-малко два от D_2, G_2, J_2, L_2, и M_2 са CR_a; или

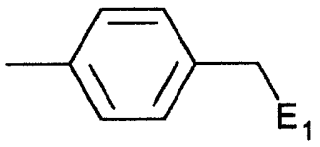
b е 0, а един от D_2, G_2, L_2, и M_2 е NR_a, един от D_2, G_2, L_2, и M_2 е CR_a, а останалите се избират независимо от групата, състояща се от CR_a и N, където R_a е както се дефинира по-горе; и

n винаги, когато го има, е независимо цяло число от 0 до 6;

при условие, че когато Z^{110}-A-Z^{111} взети заедно са ковалентна връзка, тогава Z^{100} не е алкил; и

при условие, че когато Z^{110}-A-Z^{111} взети заедно са C_1-C_6 -алкил, тогава Z^{100} не е фенил, пиролил, имидазолил, пиразолил, пиридинил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, фурил, или тиенил.

2. Съединението съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че R_2 е група, представена със следващата структурна формула:



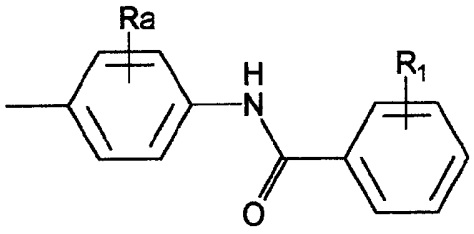
E_1 се избира от групата, състояща се от –амино-C_1-C_6-алкил-морфолино, -пиперидино-C_1-C_6-алкил-OR, -имидазолил-C_1-C_6-алкил-C(O)OR, -пиперазино-C_1-C_6-алкил-OR, -амино-C_1-C_6-алкил-OR, -пиролидино-OR, -амино-C_1-C_6-алкил-имидазоло, амино-C_1-C_6-алкил-$N(R)_2$-, амидо-C_1-C_6-алкил-$N(R)_2$-, тетрахидротиазолил, N,N-ди-(хидрокси-C_1-C_6-алкил)амино-, и –пиперизино-OR.

3. Съединението съгласно претенция 2, характеризиращо се с това, че:

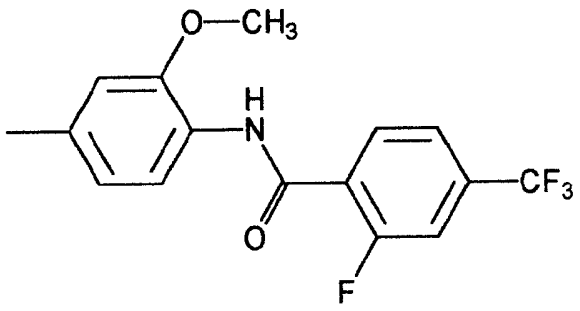
E_1 се избира от групата, състояща се от 4-(2-хидроксиетил)морфолино, 3-хидроксиметилпиперидино, 2-[3-(метилкарбокси)пропил]имидизол-4-ил, 4-(2-хидроксиетил)пиперазино, 2-хидроксиетиламино, 3-хидроксипиролидино, 3-имидазолопропиламино, 4-хидроксибутиламино, 3-метоксипропиламино, 3-(N,N-диметиламино)пропиламино, N-[2-(N,N-диметил)етил]-амидо, тетрахидротиазолил, N,N-ди-(2-хидроксиетил)амино, 4-хидроксипиперизино, и 4-хидроксиметилпиперизино.

4. Съединението съгласно претенция 2, характеризиращо се с това, че Z^{110}-A-Z^{111} е -NHC(O)-.

5. Съединението съгласно претенция 2, характеризиращо се с това, че G е група, представена със следващата структурна формула:



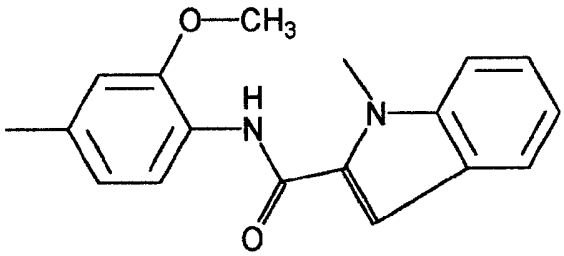
6. Съединението съгласно претенция 5, характеризиращо се с това, че G се представя със следващата структурна формула:



7. Съединението съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че R_2 е азахетероарил заместен с C_1-C_6-алкил, където алкилът е по избор заместен с един, или повече заместители, избрани от групата, състояща се от RO-, –C(O)OR, -C(O)N$(R)_2$-, и -N$(R)_2$.

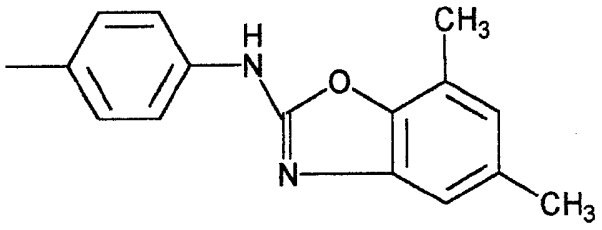
8. Съединението съгласно претенция 7, характеризиращо се с това, че R_2 е 4-(2-хидроксиетил)пиридин-2-ил, 3-аминометилпиридин-4-ил, или 2-метилимидазол-4-ил.

9. Съединението съгласно претенция 8, характеризиращо се с това, че G се представя със следващата формула:



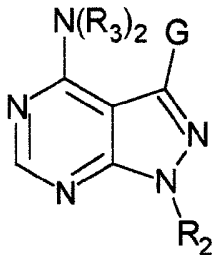
10. Съединението съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че R_2 е пиролидинил, който е заместен с 2-метоксиетил, N,N-диметиламинометил, N,N-диметиламино-1-оксоетил, или 2-(N-метиламино)-1-оксопропил.

11. Съединението съгласно претенция 10, характеризиращо се с това, че G се представя със следващата структурна формула:



12. Съединението съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че R_2 е пиперидинил, който е заместен с тетрахидротиопиранил, тетрахидротиенил, 2-(N-метил)-2-метил-1-оксопропил, 2-метоксиетил, или циклопропилметил.

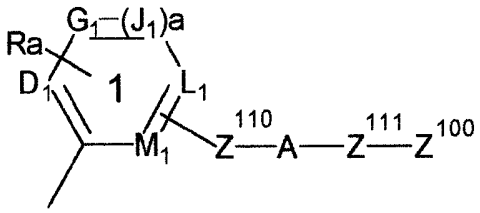
13. Съединение с формула (I)



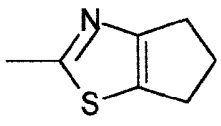
(I)

негови рацемични-диастереомерни смеси, оптически изомери, фармацевтично приемливи соли, пролекарства, или биологично активни метаболити, където:

G е



където Z^{100} е пиролидинил, хинолинил, хиноксалинил, хиназолинил, изохинолинил, фталазинил, имидазо[1,2-a]-пиримидинил, 1H-имидазо[1,2-a]имидазолил, имидазо[2,1-b]-[1,3]тиазолил, H-пиридинон, 1,1-диоксибензоизотиазолил, бензоизоксазолил, алкил, имидазо[1,2-a]пиридинил, пироло-пиридинил, или



,

където всички посочени по-горе групи Z^{100}, са по избор заместени с R_1;

Z^{110} е ковалентна връзка, или по избор заместен (C_1-C_6), който е по избор заместен с един, или повече заместители, избрани от групата, състояща се от алкил, CN, OH, халоген, NO_2, COOH, заместен, или незаместен амино и заместен, или незаместен фенил;

Z^{111} е ковалентна връзка, по избор заместен (C_1-C_6), или по избор заместен –$(CH_2)_n$-циклоалкил-$(CH_2)_n$-; където заместените по избор групи са заместени по избор с един, или повече заместители, избрани от групата, състояща се от алкил, CN, OH, халоген, NO_2, COOH, заместен, или незаместен амино и заместен, или незаместен фенил;

R_a и R_1, всеки един от тях представлява един, или повече заместители, независимо избрани от групата, състояща се от водород, халоген, -CN, -NO_2, -C(O)OH, -C(O)H, -OH, -C(O)O-алкил, -C(O)O-арил, -C(O)O-хетероарил, -C(O)-алкил, -C(O)-арил, -C(O)-хетероарил, заместен, или незаместен карбоксамидо, тетразолил, трифлуорметилкарбониламино, трифлуорметилсулфонамидо, заместен, или незаместен алкил, заместен, или незаместен циклоалкил, заместен, или незаместен алкокси, заместен, или незаместен арил, заместен, или незаместен хетероарил, заместен, или незаместен алкенил, заместен, или незаместен арилокси, заместен, или незаместен хетероарилокси, заместен, или незаместен хетероарилалкокси, заместен, или незаместен арилалкокси, заместен, или незаместен алкил-$S(O)_p$-, заместен, или незаместен алкил-S-, заместен, или незаместен арил-$S(O)_p$-, заместен, или незаместен хетероарил-$S(O)_p$-, заместен, или незаместен арилалкил, заместен, или незаместен хетероарилалкил, заместен, или незаместен циклоалкилалкил, заместен, или незаместен алкинил, заместен, или незаместен амино, заместена, или незаместена амино-

алкил, заместени, или незаместени амидо групи, заместен, или незаместен хетероарилтио, заместен, или незаместен арилтио, $-Z^{105}-C(O)N(R)_2$, $-Z^{105}-N(R)-C(O)-Z^{200}$, $-Z^{105}-N(R)-S(O)_2-Z^{200}$, $-Z^{105}-N(R)-C(O)-N(R)-Z^{200}$, R_c и CH_2OR_c;

където R_c винаги когато го има, е независимо водород, заместен, или незаместен алкил, заместен, или незаместен арил, $-CH_2-NR_dR_e$, $-W-(CH_2)_t-NR_dR_e$, $-W-(CH_2)_t-O$-алкил, $-W-(CH_2)_t-S$-алкил, или $-W-(CH_2)_t-OH$;

Z^{105} винаги, когато го има, е независимо ковалентна връзка, или (C_1-C_6);

Z^{200} винаги, когато го има, е независимо заместен, или незаместен (C_1-C_6), заместен, или незаместен фенил, или заместен, или незаместен $-(C_1-C_6)$-фенил;

R_d и R_e винаги когато ги има, са независимо H, алкил, алканоил, или SO_2-алкил;

или R_d, R_e и азотният атом, към който те са прикрепени образуват заедно пет-, или шест-членен хетероциклен пръстен;

t винаги когато го има, е независимо цяло число от 2 до 6;

W винаги когато го има е независимо директна връзка, или O, S, S(O), $S(O)_2$, или NR_f, където R_f винаги когато го има, е независимо H, или алкил; или

R_1 е заместен, или незаместен карбоциклен, или хетероциклен пръстен кондензиран с пръстен 2;

R_3 винаги когато го има, е независимо водород, хидрокси, заместен, или незаместен алкил, заместен, или незаместен –C(O)-алкил, заместен, или незаместен –C(O)-арил, или заместен, или незаместен –C(O)-хетероарил, или заместен, или незаместен алкокси;

A е -(C_1-C_6)-, -O-; -S-; –S(O)$_p$; -N(R)-; -N(C(O)OR)-; -N(C(O)R)-; -N(SO_2R)-; -CH_2O-; -CH_2S-; -CH_2N(R)-; -CH(NR)-, -CH_2N(C(O)R))-; -CH_2N(C(O)OR)-; -CH_2N(SO_2R)-; -CH(NHR)-; -CH(NHC(O)R)-; -CH(NHSO_2R)-; -CH(NHC(O)OR)-; -CH(OC(O)R)-; -CH(OC(O)NHR)-; -CH=CH-; -C(=NOR)-; -C(O)-; -CH(OR)-; -C(O)N(R)-; -N(R)C(O)-; -N(R)S(O)$_p$-; -OC(O)N(R)-; -N(R)-C(O)-(CH_2)$_n$-N(R)-; -N(R)C(O)O-; -N(R)-(CH_2)$_{n+1}$-C(O)-, -S(O)$_p$N(R)-; -O-(CR_2)$_{n+1}$-C(O)-, -O-(CR_2)$_{n+1}$-O-, -N(C(O)R)S(O)$_p$-; -N(R)S(O)$_p$N(R)-; -N(R)-C(O)-(CH_2)$_n$-O-, -C(O)N(R)C(O)-; -S(O)$_p$N(R)C(O)-; -OS(O)$_p$N(R)-; -N(R)S(O)$_p$O-; -N(R)S(O)$_p$C(O)-; -SO$_p$N(C(O)R)-; -N(R)SO$_p$N(R)-; -C(O)O-; -N(R)P(OR$_b$)O-; -N(R)P(OR$_b$)-; -N(R)P(O)(OR$_b$)O-; -N(R)P(O)(OR$_b$)-; -N(C(O)R)P(OR$_b$)O-, -N(C(O)R)P(OR$_b$)-; -N(C(O)R)P(O)(OR$_b$)O-, или -N(C(O)R)P(OR$_b$)-;

където R винаги когато го има е независимо H, заместен, или незаместен алкил, заместен, или незаместен арилалкил, или заместен, или незаместен арил;

R$_b$ винаги когато го има е независимо H, заместен, или незаместен алкил, заместен, или незаместен арилалкил, заместен, или незаместен циклоалкил, или заместен, или незаместен арил;

p е 1, или 2; или

във фосфор съдържаща група, азотният атом, фосфорният атом, R и R$_b$ заедно образуват пет-, или шест-членен хетероциклен пръстен; или

A е NRSO_2, а R, R$_a$ и азотният атом заедно образуват заместен, или незаместен пет-, или шест-членен хетероциклен пръстен кондензиран към пръстен 1; или

Z^{110} –A-Z^{111} взети заедно е ковалентна връзка; а

R_2 е H, или група с формулата -Z^{101}-Z^{102};

Z^{101} е ковалентна връзка, -(C_1-C_6)-, -(C_1-C_6)- -O-, -(C_1-C_6)- -C(O)-, -(C_1-C_6)- -C(O)O-, -(C_1-C_6)-C(O)-NH-, -(C_1-C_6)-C(O)-N-((C_1-C_6))-, или заместена, или незаместена фенилна група;

Z^{102} е водород; заместена, или незаместена алкилова група; заместена, или незаместена циклоалкилова група, заместена или незаместена циклоалкенилна, заместена, или незаместена, наситена, или ненаситена хетероциклена група; или заместена, или незаместена, наситена, или ненаситена хетеробициклена група; където посочената заместена алкилова, заместена циклоалкилова, заместена циклоалкенилна, заместена хетероциклена и заместена хетеробициклена група има един, или повече заместители, всеки един от които независимо е избран от групата, състояща се от хидроксилна, циано, нитро, халогено, заместена, или незаместена (C_1-C_6), заместена, или незаместена арилова, заместена, или незаместена -C(O)-алкилова, заместена, или незаместена алкокси, заместена, или незаместена -N(R)-(C_1-C_6)-OR, заместена, или незаместена N-((C_1-C_6)-OR)$_2$, заместена, или незаместена -N(R)-(C_1-C_6)-C(O)$_2$R, заместена, или незаместена -(C_1-C_6)-N(R)-(C_1-C_6)-OR, заместена, или незаместена -(C_1-C_6)-N(R)-(C_1-C_6)-N(R)$_2$-, заместена, или незаместена -(C_1-C_6)-C(O)N(R)-(C_1-C_6)-N(R)$_2$-, заместена, или незаместена сулфонамидо, заместена, или незаместена уреидо, заместена, или незаместена карбоксамидо, заместена, или незаместена амино, заместена, или незаместена -N(R)-(C_1-C_6)-OR, оксо, и наситена, ненаситена, или ароматна, заместена, или незаместена хетероциклена група, съдържаща един, или повече хетероатоми, избрани от групата, състояща се от N, O, и S; където азотните атоми на посочената хетероциклена група, или хетеробициклена група са независи-

мо по избор заместени с оксо, заместена, или незаместена алкилова, заместена, или незаместена арилова, заместена, или незаместена хетероарилова, заместена, или незаместена $-C(O)N(R)_2$, заместена, или незаместена $-C(O)-(C_1-C_6)-N(R)_2$, -C(O)-алкилова, -C(O)-арилова, -C(O)-хетероарилова, заместена, или незаместена арилалкилова група, или заместена, или незаместена хетероарилалкилова, или

R_2 е група с формулата –B-E, където B е заместена, или незаместена циклоалкилова, заместена, или незаместена арилова, заместена, или незаместена хетероарилова, заместена, или незаместена азациклоалкилова, заместена, или незаместена амино, заместена, или незаместена аминоалкилсулфонилна, заместена, или незаместена алкоксиалкилова, заместена, или незаместена алкокси, заместена, или незаместена аминоалкилкарбонилна, заместена, или незаместена алкиленова, заместена, или незаместена аминоалкилова, заместена, или незаместена алкиленкарбонилна, или заместена, или незаместена аминоалкилкарбонилна група; а E е заместена, или незаместена алкилова, заместена, или незаместена циклоалкилова, заместена, или незаместена азациклоалкилова, заместена, или незаместена хетероциклоалкилова, заместена, или незаместена $-(C_1-C_6)$-азациклоалкилова-, заместена, или незаместена азациклоалкилкарбонилна, заместена, или незаместена азациклоалкилсулфонилна, заместена, или незаместена азациклоалкилалкилова, заместена, или незаместена хетероарил-$N(R)-(C_1-C_6)$-, заместена, или незаместена арил-$N(R)-(C_1-C_6)$-, заместена, или незаместена алкил-$N(R)-(C_1-C_6)$-, заместена, или незаместена хетероарил-$(C_1-C_6)-N(R)$-, заместена, или незаместена арил-$(C_1-C_6)-N(R)$-, заместена, или незаместена алкил- $(C_1-C_6)-N(R)$-, заместена, или незаместена

хетероарилова, заместена, или незаместена хетероарилкарбонилна, заместена, или незаместена алкилкарбонилна, заместена, или незаместена арилкарбонилна, заместена, или незаместена хетероарилсулфонилна, заместена, или незаместена алкилсулфонилна, заместена, или незаместена арилсулфонилна, заместена, или незаместена хетероарилалкилова, заместена, или незаместена арилалкилова, заместена, или незаместена азациклоалкилкарбониламино, заместена, или незаместена хетероарилкарбониламино, заместена, или незаместена арилкарбониламино, заместена, или незаместена алкилкарбониламино, или заместена, или незаместена арилова;

a е 1, а D_1, G_1, J_1, L_1, и M_1 са всеки един независимо избран от групата, състояща се от CR_a и N, при условие, че най-малко два от D_1, G_1, J_1, L_1, и M_1 са CR_a; или

a е 0, а един от D_1, G_1, L_1, и M_1 е NR_a, един от D_1, G_1, L_1, и M_1 е CR_a, а останалите се избират независимо от групата, състояща се от CR_a и N, където R_a е както се дефинира по-горе;

b е 1, а D_2, G_2, J_2, L_2, и M_2 са всеки един независимо избран от групата, състояща се от CR_a и N, при условие, че най-малко два от D_2, G_2, J_2, L_2, и M_2 са CR_a; или

b е 0, а един от D_2, G_2, L_2, и M_2 е NR_a, един от D_2, G_2, L_2, и M_2 е CR_a, а останалите се избират независимо от групата, състояща се от CR_a и N, където R_a е както се дефинира по-горе; и

n винаги, когато го има, е независимо цяло число от 0 до 6;

при условие, че когато A е -N(R)-, Z^{110} и Z^{111} са, всяка една от тях, ковалентна връзка, а R_2 е 3,4-дихидрокситетрахидрофур-2-ил, или 3,4-диацилокситетрахидрофур-2-ил, тогава

Z^{100} не е алкил, тетрахидропиранил, тетрахидрофуранил, пиперидинил, или пиролидинил;

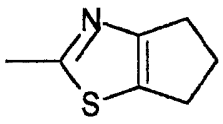
при условие, че когато Z^{110} и Z^{111} са, всяка една от тях, ковалентна връзка, а R_2 е 3,4-дихидрокситетрахидрофур-2-ил, или 3,4-диацилокситетрахидрофур-2-ил, Z^{100} е заместен, или незаместен алкил, тогава A не е алкил, -O-, -C(O)-, -NHC(O)-, или –C(O)O-;

при условие, че когато Z^{110}-A-Z^{111} взети заедно са ковалентна връзка, тогава Z^{100} не е алкил;

при условие, че когато Z^{110}-A-Z^{111} взети заедно са C_1-C_6 - алкил, тогава Z^{100} не е фенил, пиролил, имидазолил, пиразолил, пиридинил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, фурил, или тиенил; и

при условие, че когато R_2 е заместен, или незаместен циклопентил, Z^{100} е заместен, или незаместен алкил, Z^{110} и Z^{111} са, всяка една от тях, ковалентна връзка, тогава A не е –O-, -C(O)O-, или -N(R)-.

14. Съединението съгласно претенция 13, характеризиращо се с това, че Z^{100} е 2-пиролидинил, 1,2-дихидро-2-оксопиридин-3-ил, бензоизоксазол-3-ил, 1,1-диоксибензоизотиазол-3-ил, имидазо[1,2-a]пиридин-2-ил, или

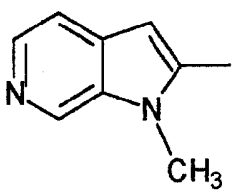
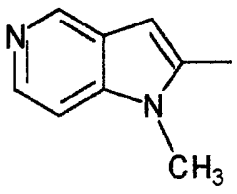
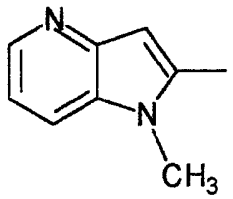


,

а R_2 е 4-(4-метилпиперазино)-циклохексил.

15. Съединението съгласно претенция 14, характеризиращо се с това, че Z^{110}-A- Z^{111} е –NH-.

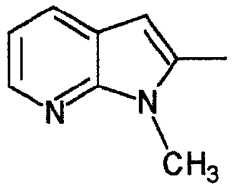
16. Съединението съгласно претенция 13, характеризиращо се с това, че Z^{100} е пиролопиридинил, избран от групата, състояща се от

,

,

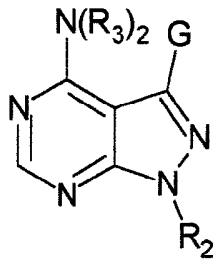
или



17. Съединението съгласно претенция 16, характеризиращо се с това, че Z^{110}-A- Z^{111} е –NHC(O)-.

18. Съединението съгласно претенция 17, характеризиращо се с това, че R_2 е пиперидин-4-ил, N-метилпиперидин-4-ил, N-(проп-2-ил)пиперидин-4-ил, N-(имидазол-4-ил-метил)-пиперидин-4-ил, N-(2-метилимидазол-4-ил-метил)пиперидин-4-ил, N-(пиразол-4-ил-метил)пиперидин-4-ил, N-(2-метоксиетил)-пиперидин-4-ил, N-(фур-3-ил-метил)пиперидин-4-ил, N-(тетрахидропиран)-4-ил-метил)пиперидин-4-ил, N-(пирол-2-ил-метил)-пиперидин-4-ил, или N-(2-дифлуоретил)пиперидин-4-ил.

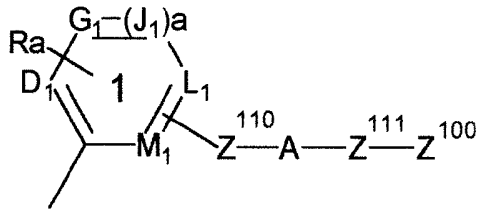
19. Съединение с формула (I)



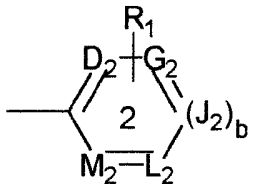
(I)

негови рацемични-диастереомерни смеси, оптически изомери, фармацевтично приемливи соли, пролекарства, или биологично активни метаболити, където:

G е

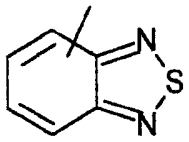


където Z^{100} е

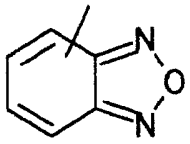


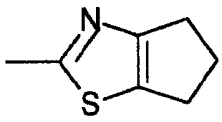
,

или група по избор заместена с R_1, избрана от групата, състояща се от алкил, циклоалкил, пиролидинил, хинолинил, хиноксалинил, хиназолинил, изохинолинил, фталазинил, имидазо[1,2-a]пиримидинил, 1H-имидазо[1,2-a]-имидазолил, имидазо[2,1-b][1,3]тиазолил, нафтил, тетрахидронафтил, бензотиенил, фуранил, тиенил,


;

бензоксазолил, бензоизоксазолил, бензотиазолил,


;


,

тиазолил, бензофуранил, 2,3-дихидробензофуранил, индолил, изоксазолил, тетрахидропиранил, тетрахидрофуранил, пиперидинил, пиразолил, пиролил, пиролопиридинил, Н-пиридинон, оксазолил, изотиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, индолинил, индазолил, имидазо[1,2-а]пиридинил, бензоизотиазолил, 1,1-диоксибензоизотиазолил, пиридооксазолил, пиридо-тиазолил, пиримидо-оксазолил, пиримидотиазолил, и бензимидазолил;

Z^{110} е ковалентна връзка, или по избор заместен (C_1-C_6), който е по избор заместен с един, или повече заместители, избрани от групата, състояща се от алкил, CN, OH, халоген, NO_2, COOH, заместен, или незаместен амино и заместен, или незаместен фенил;

Z^{111} е ковалентна връзка, по избор заместен (C_1-C_6), или по избор заместен $-(CH_2)_n$-циклоалкил-$(CH_2)_n$-; където заместените по избор групи са заместени по избор с един, или повече заместители, избрани от групата, състояща се от алкил, CN, OH, халоген, NO_2, COOH, заместен, или незаместен амино и заместен, или незаместен фенил;

R_a и R_1, когато ги има, всеки един от тях представлява един, или повече заместители, независимо избрани от групата, състояща се от водород, -C(O)O-арил, -C(O)O-хетероарил, -C(O)-алкил, -C(O)-арил, -C(O)-хетероарил, заместен, или незаместен циклоалкил, заместен, или незаместен хетероарил, заместен, или незаместен хетероарилалкокси, заместен, или незаместен арилалкокси, заместен, или незаместен алкил-$S(O)_p$-, заместен, или незаместен алкил-S-, заместен, или незаместен арил-$S(O)_p$-, заместен, или незаместен хетероарил-$S(O)_p$-, и където най-малко единият от R_a и R_1, не е водород;

R_3 винаги когато го има, е независимо водород, хидрокси, заместен, или незаместен алкил, заместен, или незаместен –C(O)-алкил, заместен, или незаместен –C(O)-арил, или заместен, или незаместен –C(O)-хетероарил, или заместен, или незаместен алкокси;

A е -(C_1-C_6)-, -O-; -S-; –$S(O)_p$; -N(R)-; -N(C(O)OR)-; -N(C(O)R)-; -$N(SO_2R)$-; -CH_2O-; -CH_2S-; -$CH_2N(R)$-; -CH(NR)-, -$CH_2N(C(O)R)$)-; -$CH_2N(C(O)OR)$-; -$CH_2N(SO_2R)$-; -CH(NHR)-; -CH(NHC(O)R)-; -$CH(NHSO_2R)$-; -CH(NHC(O)OR)-; -CH(OC(O)R)-; -CH(OC(O)NHR)-; -CH=CH-; -C(=NOR)-; -C(O)-; -CH(OR)-; -C(O)N(R)-; -N(R)C(O)-; -$N(R)S(O)_p$-; -OC(O)N(R)-; -N(R)-C(O)-$(CH_2)_n$-N(R)-; -N(R)C(O)O-; -N(R)-$(CH_2)_{n+1}$-C(O)-, -$S(O)_pN(R)$-; -O-$(CR_2)_{n+1}$-C(O)-, -O-$(CR_2)_{n+1}$-O-, -$N(C(O)R)S(O)_p$-; -$N(R)S(O)_pN(R)$-; -N(R)-C(O)-$(CH_2)_n$-O-, -C(O)N(R)C(O)-; -$S(O)_pN(R)C(O)$-; -$OS(O)_pN(R)$-; -$N(R)S(O)_pO$-; -$N(R)S(O)_pC(O)$-; -$SO_pN(C(O)R)$-; -$N(R)SO_pN(R)$-; -C(O)O-; -$N(R)P(OR_b)O$-; -$N(R)P(OR_b)$-; -$N(R)P(O)(OR_b)O$-; -$N(R)P(O)(OR_b)$-; -$N(C(O)R)P(OR_b)O$-, -$N(C(O)R)P(OR_b)$-; -$N(C(O)R)P(O)(OR_b)O$-, или -$N(C(O)R)P(OR_b)$-;

където R винаги когато го има е независимо H, заместен, или незаместен алкил, заместен, или незаместен арилалкил, или заместен, или незаместен арил;

R_b винаги когато го има е независимо H, заместен, или незаместен алкил, заместен, или незаместен арилалкил, заместен, или незаместен циклоалкил, или заместен, или незаместен арил;

p е 1, или 2; или

във фосфор съдържаща група, азотният атом, фосфорният атом, R и R_b заедно образуват пет-, или шест-членен хетероциклен пръстен; или

A е $NRSO_2$, а R, R_a и азотният атом заедно образуват заместен, или незаместен пет-, или шест-членен хетероциклен пръстен кондензиран към пръстен 1; или

Z^{110} –A-Z^{111} взети заедно е ковалентна връзка; а

R_2 е H, или група с формулата -Z^{101} -Z^{102};

Z^{101} е ковалентна връзка, -(C_1-C_6)-, -(C_1-C_6)- -O-, -(C_1-C_6)- -C(O)-, -(C_1-C_6)- -C(O)O-, -(C_1-C_6)-C(O)-NH-, -(C_1-C_6)-C(O)-N-((C_1-C_6))-, или заместена, или незаместена фенилна група;

Z^{102} е водород; заместена, или незаместена алкилова група; заместена, или незаместена циклоалкилова група, заместена или незаместена циклоалкенилна, заместена, или незаместена, наситена, или ненаситена хетероциклена група; или заместена, или незаместена, наситена, или ненаситена хетеробициклена група; където посочената заместена алкилова, заместена циклоалкилова, заместена циклоалкенилна, заместена хетероциклена и заместена хетеробициклена група има един, или повече заместители, всеки един от които независимо е избран от групата, състояща се от хидроксилна, циано, нитро, халогено, заместена, или

незаместена (C_1-C_6), заместена, или незаместена арилова, заместена, или незаместена -C(O)-алкилова, заместена, или незаместена алкокси, заместена, или незаместена -N(R)-(C_1-C_6)-OR, заместена, или незаместена N-((C_1-C_6))-$OR)_2$, заместена, или незаместена -N(R)-(C_1-C_6)-$C(O)_2$R, заместена, или незаместена -(C_1-C_6)-N(R)-(C_1-C_6)-OR, заместена, или незаместена -(C_1-C_6)-N(R)-(C_1-C_6)-$N(R)_2$-, заместена, или незаместена -(C_1-C_6)-C(O)N(R)-(C_1-C_6)-$N(R)_2$-, заместена, или незаместена сулфонамидо, заместена, или незаместена уреидо, заместена, или незаместена карбоксамидо, заместена, или незаместена амино, заместена, или незаместена -N(R)-(C_1-C_6)-OR, оксо, и наситена, ненаситена, или ароматна, заместена, или незаместена хетероциклена група, съдържаща един, или повече хетероатоми, избрани от групата, състояща се от N, O, и S; където азотните атоми на посочената хетероциклена група, или хетеробициклена група са независимо по избор заместени с оксо, заместена, или незаместена алкилова, заместена, или незаместена арилова, заместена, или незаместена хетероарилова, заместена, или незаместена -C(O)$N(R)_2$, заместена, или незаместена -C(O)-(C_1-C_6)-$N(R)_2$, -C(O)-алкилова, -C(O)-арилова, -C(O)-хетероарилова, заместена, или незаместена арилалкилова група, или заместена, или незаместена хетероарилалкилова; или

R_2 е група с формулата –B-E, където B е заместена, или незаместена циклоалкилова, заместена, или незаместена арилова, заместена, или незаместена хетероарилова, заместена, или незаместена азациклоалкилова, заместена, или незаместена амино, заместена, или незаместена аминоалкилсулфонилна, заместена, или незаместена алкоксиалкилова, заместена, или незаместена алкокси, заместена, или незаместена амино-

алкилкарбонилна, заместена, или незаместена алкиленова, заместена, или незаместена аминоалкилова, заместена, или незаместена алкиленкарбонилна, или заместена, или незаместена аминоалкилкарбонилна група; а Е е заместена, или незаместена алкилова, заместена, или незаместена циклоалкилова, заместена, или незаместена азациклоалкилова, заместена, или незаместена хетероциклоалкилова, заместена, или незаместена -(C_1-C_6)-азациклоалкилова-, заместена, или незаместена азациклоалкилкарбонилна, заместена, или незаместена азациклоалкилсулфонилна, заместена, или незаместена азациклоалкилалкилова, заместена, или незаместена хетероарил-N(R)-(C_1-C_6)-, заместена, или незаместена арил-N(R)-(C_1-C_6)-, заместена, или незаместена алкил-N(R)-(C_1-C_6)-, заместена, или незаместена хетероарил-(C_1-C_6)-N(R)-, заместена, или незаместена арил-(C_1-C_6)-N(R)-, заместена, или незаместена алкил-(C_1-C_6)-N(R)-, заместена, или незаместена хетероарилова, заместена, или незаместена хетероарилкарбонилна, заместена, или незаместена алкилкарбонилна, заместена, или незаместена арилкарбонилна, заместена, или незаместена хетероарилсулфонилна, заместена, или незаместена алкилсулфонилна, заместена, или незаместена арилсулфонилна, заместена, или незаместена хетероарилалкилова, заместена, или незаместена арилалкилова, заместена, или незаместена азациклоалкилкарбониламино, заместена, или незаместена хетероарилкарбониламино, заместена, или незаместена арилкарбониламино, заместена, или незаместена алкилкарбониламино, или заместена, или незаместена арилова;

a е 1, а D_1, G_1, J_1, L_1, и M_1 са всеки един независимо избран от групата, състояща се от CR_a и N, при условие, че най-малко два от D_1, G_1, J_1, L_1, и M_1 са CR_a; или

a е 0, а един от D_1, G_1, L_1, и M_1 е NR_a, един от D_1, G_1, L_1, и M_1 е CR_a, а останалите се избират независимо от групата, състояща се от CR_a и N, където R_a е както се дефинира по-горе;

b е 1, а D_2, G_2, J_2, L_2, и M_2 са всеки един независимо избран от групата, състояща се от CR_a и N, при условие, че най-малко два от D_2, G_2, J_2, L_2, и M_2 са CR_a; или

b е 0, а един от D_2, G_2, L_2, и M_2 е NR_a, един от D_2, G_2, L_2, и M_2 е CR_a, а останалите се избират независимо от групата, състояща се от CR_a и N, където R_a е както се дефинира по-горе; и

n винаги, когато го има, е независимо цяло число от 0 до 6;

при условие, че когато A е -N(R)-, Z^{110} и Z^{111} са, всяка една от тях, ковалентна връзка, а R_2 е 3,4-дихидроситетрахидрофур-2-ил, или 3,4-диацилокситетрахидрофур-2-ил, тогава Z^{100} не е алкил, тетрахидропиранил, тетрахидрофуранил, пиперидинил, или пиролидинил;

при условие, че когато Z^{110} и Z^{111} са, всяка една от тях, ковалентна връзка, а R_2 е 3,4-дихидроситетрахидрофур-2-ил, или 3,4-диацилокситетрахидрофур-2-ил, Z^{100} е заместен, или незаместен алкил, тогава A не е алкил, -O-, -C(O)-, -NHC(O)-, или –C(O)O-;

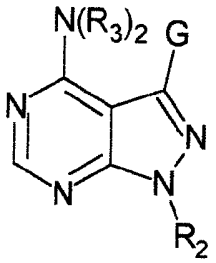
при условие, че когато Z^{110}-A-Z^{111} взети заедно са ковалентна връзка, тогава Z^{100} не е алкил;

при условие, че когато Z^{110}-A-Z^{111} взети заедно са C_1-C_6-алкил, тогава Z^{100} не е фенил, пиролил, имидазолил,

пиразолил, пиридинил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, фурил, или тиенил; и

при условие, че когато R_2 е заместен, или незаместен циклопентил, Z^{100} е заместен, или незаместен алкил, Z^{110} и Z^{111} са, всяка една от тях, ковалентна връзка, тогава A не е –O-, -C(O)O-, или -N(R)-.

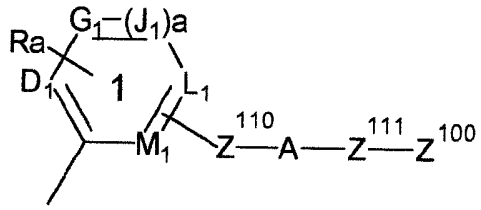
20. Съединение с формула (I)



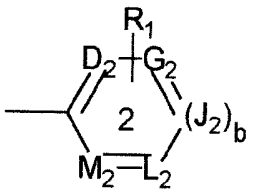
(I)

негови рацемични-диастереомерни смеси, оптически изомери, фармацевтично приемливи соли, пролекарства, или биологично активни метаболити, където:

G е

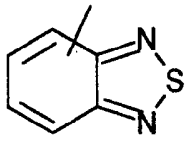


където Z^{100} е



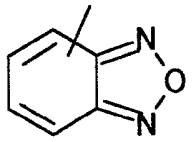
,

или група по избор заместена с R_1, избрана от групата, състояща се от алкил, циклоалкил, пиролидинил, хинолинил, хиноксалинил, хиназолинил, изохинолинил, фталазинил, имидазо[1,2-a]пиримидинил, 1H-имидазо[1,2-a]-имидазолил, имидазо[2,1-b][1,3]тиазолил, нафтил, тетрахидронафтил, бензотиенил, фуранил, тиенил,

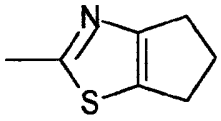


;

бензоксазолил, бензоизоксазолил, бензотиазолил,



;



,

тиазолил, бензофуранил, 2,3-дихидробензофуранил, индолил, изоксазолил, тетрахидропиранил, тетрахидрофуранил, пиперидинил, пиразолил, пиролил, пиролопиридинил, H-пиридинон, оксазолил, изотиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, индолинил, индазолил, имидазо[1,2-a]пиридинил, бензоизотиазолил, 1,1-диоксибензоизотиазолил, пиридо-оксазолил, пиридо-тиазолил, пиримидо-оксазолил, пиримидо-тиазолил, и бензимидазолил;

Z^{110} е ковалентна връзка, или по избор заместен (C_1-C_6), който е по избор заместен с един, или повече заместители, избрани от групата, състояща се от алкил, CN, OH, халоген, NO_2, COOH, заместен, или незаместен амино и заместен, или незаместен фенил;

Z^{111} е ковалентна връзка, по избор заместен (C_1-C_6), или по избор заместен –$(CH_2)_n$-циклоалкил-$(CH_2)_n$-; където заместените по избор групи са заместени по избор с един, или повече заместители, избрани от групата, състояща се от алкил, CN, OH, халоген, NO_2, COOH, заместен, или незаместен амино и заместен, или незаместен фенил;

R_a и R_1, когато ги има, всеки един от тях представлява един, или повече заместители, независимо избрани от групата, състояща се от водород, халоген, -CN, -NO_2, -C(O)OH, -C(O)H, -OH, -C(O)O-алкил, -C(O)O-арил, -C(O)O-хетероарил, -C(O)-алкил, -C(O)-арил, -C(O)-хетероарил, заместен, или незаместен карбоксамидо, тетразолил, трифлуорметилкарбониламино, трифлуорметилсулфонамидо, заместен, или незаместен алкил, заместен, или незаместен циклоалкил, заместен, или незаместен алкокси, заместен, или незаместен арил, заместен, или незаместен хетероарил, заместен, или незаместен алкенил, заместен, или незаместен арилокси, заместен, или незаместен хетероарилокси, заместен, или незаместен хетероарилалкокси, заместен, или незаместен арилалкокси, заместен, или незаместен алкил-$S(O)_p$-, заместен, или незаместен алкил-S-, заместен, или незаместен арил-$S(O)_p$-, заместен, или незаместен хетероарил-$S(O)_p$-, заместен, или незаместен арилалкил, заместен, или незаместен хетероарилалкил, заместен, или незаместен циклоалкилалкил, заместен, или незаместен алкинил, заместен, или незаместен амино, заместен, или незаместен аминоалкил, заместени, или незаместени амидо групи, заместена, или незаместена хетероарилтио, заместена, или незаместена арилтио, -Z^{105}-C(O)N$(R)_2$, -Z^{105}-N(R)-C(O)-Z^{200}, -Z^{105}-N(R)-$S(O)_2$-Z^{200}, Z^{105}-N(R)-C(O)-N(R)-Z^{200}, R_c и CH_2OR_c;

където R_c, винаги когато го има, е независимо водород, заместен, или незаместен алкил, заместен, или незаместен арил, $-CH_2-NR_dR_e$, $-W-(CH_2)_t-NR_dR_e$, $-W-(CH_2)_t-O$-алкил, $-W-(CH_2)_t-S$-алкил, или $-W-(CH_2)_t-OH$;

Z^{105} винаги, когато го има, е независимо ковалентна връзка, или (C_1-C_6);

Z^{200} винаги, когато го има, е независимо заместен, или незаместен (C_1-C_6), заместена, или незаместена фенил, или заместен, или незаместен $-(C_1-C_6)$-фенил;

R_d и R_e винаги когато ги има, са независимо H, алкил, алканоил, или SO_2-алкил;

или R_d и R_e и азотният атом, към който те са прикрепени образуват заедно пет-, или шест-членен хетероциклен пръстен;

t винаги когато го има, е независимо цяло число от 2 до 6;

W винаги, когато го има, е независимо директна връзка, или O, S, S(O), $S(O)_2$, или NR_f, където R_f винаги, когато го има, е независимо H, или алкил; или

R_1 е заместен, или незаместен карбоциклен, или хетероциклен пръстен кондензиран с пръстен 2;

R_3 винаги когато го има, е независимо водород, хидрокси, заместен, или незаместен алкил, заместен, или незаместен –C(O)-алкил, заместен, или незаместен –C(O)-арил, или заместен, или незаместен –C(O)-хетероарил, или заместен, или незаместен алкокси;

A е $-(C_1-C_6)-$,

R винаги когато го има е независимо H, заместен, или незаместен алкил, заместен, или незаместен арилалкил, заместен, или заместен, или незаместен арил;

p е 1, или 2;

R_2 е H, или група с формулата $–Z^{101}-Z^{102}$;

Z^{101} е ковалентна връзка, $-(C_1-C_6)-$, $-(C_1-C_6)-$ $-O-$, $-(C_1-C_6)-$ $-C(O)-$, $-(C_1-C_6)-$ $-C(O)O-$, $-(C_1-C_6)-C(O)-NH-$, $-(C_1-C_6)-C(O)-N-((C_1-C_6))-$, или заместена, или незаместена фенилна група;

Z^{102} е водород; заместена, или незаместена алкилова група; заместена, или незаместена циклоалкилова група, заместена или незаместена циклоалкенилна, заместена, или незаместена, наситена, или ненаситена хетероциклена група; или заместена, или незаместена, наситена, или ненаситена хетеробициклена група; където посочената заместена алкилова, заместена циклоалкилова, заместена циклоалкенилна, заместена хетероциклена и заместена хетеробициклена група има един, или повече заместители, всеки един от които независимо е избран от групата, състояща се от хидроксилна, циано, нитро, халогено, заместена, или незаместена (C_1-C_6), заместена, или незаместена арилова, заместена, или незаместена $-C(O)$-алкилова, заместена, или незаместена алкокси, заместена, или незаместена $-N(R)-(C_1-C_6)-OR$, заместена, или незаместена $-N((C_1-C_6)-OR)_2$, заместена, или незаместена $-N(R)-(C_1-C_6)-C(O)_2R$, заместена, или незаместена $-(C_1-C_6)-N(R)-(C_1-C_6)-OR$, заместена, или незаместена $-(C_1-C_6)-N(R)-(C_1-C_6)-N(R)_2-$, заместена, или незаместена $-(C_1-C_6)-C(O)N(R)-(C_1-C_6)-N(R)_2-$, заместена, или незаместена сулфонамидо, заместена, или незаместен уреидо, заместена, или незаместена карбоксамидо, заместена, или незаместена амино, заместена, или незаместена $-N(R)-(C_1-C_6)-OR$, оксо, и наситена, ненаситена, или ароматна, заместена, или незаместена хетероциклена група, съдържаща един, или повече хетероатоми, избрани от групата, състояща се от N, O, и S; където азотните атоми на посочената хетероциклена група,

или хетеробициклена група са независимо по избор заместени с оксо, заместена, или незаместена алкилова, заместена, или незаместена арилова, заместена, или незаместена хетероарилова, заместена, или незаместена -C(O)N($R)_2$, заместена, или незаместена -C(O)-(C_1-C_6)-N($R)_2$, -C(O)-алкилова, -C(O)-арилова, -C(O)-хетероарилова, заместена, или незаместена арилалкилова група, или заместена, или незаместена хетероарилалкилова; или

R_2 е група с формулата –B-E, където B е заместена, или незаместена циклоалкилова, заместена, или незаместена арилова, заместена, или незаместена хетероарилова, заместена, или незаместена азациклоалкилова, заместена, или незаместена амино, заместена, или незаместена аминоалкилсулфонилна, заместена, или незаместена алкоксиалкилова, заместена, или незаместена алкокси, заместена, или незаместена аминоалкилкарбонилна, заместена, или незаместена алкиленова, заместена, или незаместена аминоалкилова, заместена, или незаместена алкиленкарбонилна, или заместена, или незаместена аминоалкилкарбонилна група; а E е заместена, или незаместена алкилова, заместена, или незаместена циклоалкилова, заместена, или незаместена азациклоалкилова, заместена, или незаместена хетероциклоалкилова, заместена, или незаместена -(C_1-C_6)-азациклоалкилова-, заместена, или незаместена азациклоалкилкарбонилна, заместена, или незаместена азациклоалкилсулфонилна, заместена, или незаместена азациклоалкилалкилова, заместена, или незаместена хетероарил-N(R)-(C_1-C_6)-, заместена, или незаместена арил-N(R)-(C_1-C_6)-, заместена, или незаместена алкил-N(R)-(C_1-C_6)-, заместена, или незаместена хетероарил-(C_1-C_6)-N(R)-, заместена, или незаместена арил-(C_1-C_6)-N(R)-, заместена, или

незаместена алкил-(C_1-C_6)-N(R)-, заместена, или незаместена хетероарилова, заместена, или незаместена хетероарилкарбонилна, заместена, или незаместена алкилкарбонилна, заместена, или незаместена арилкарбонилна, заместена, или незаместена хетероарилсулфонилна, заместена, или незаместена алкилсулфонилна, заместена, или незаместена арилсулфонилна, заместена, или незаместена хетероарилалкилова, заместена, или незаместена арилалкилова, заместена, или незаместена азациклоалкилкарбониламино, заместена, или незаместена хетероарилкарбониламино, заместена, или незаместена арилкарбониламино, заместена, или незаместена алкилкарбониламино, или заместена, или незаместена арилова;

a е 1, а D_1, G_1, J_1, L_1, и M_1 са всеки един независимо избран от групата, състояща се от CR_a и N, при условие, че най-малко два от D_1, G_1, J_1, L_1, и M_1 са CR_a; или

a е 0, а един от D_1, G_1, L_1, и M_1 е NR_a, един от D_1, G_1, L_1, и M_1 е CR_a, а останалите се избират независимо от групата, състояща се от CR_a и N, където R_a е както се дефинира по-горе;

b е 1, а D_2, G_2, J_2, L_2, и M_2 са всеки един независимо избран от групата, състояща се от CR_a и N, при условие, че най-малко два от D_2, G_2, J_2, L_2, и M_2 са CR_a; или

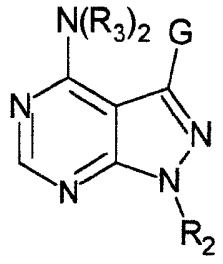
b е 0, а един от D_2, G_2, L_2, и M_2 е NR_a, един от D_2, G_2, L_2, и M_2 е CR_a, а останалите се избират независимо от групата, състояща се от CR_a и N, където R_a е както се дефинира по-горе; и

n винаги, когато го има, е независимо цяло число от 0 до 6;

при условие, че когато Z^{110}-A-Z^{111} взети заедно са C_1-C_6 - алкил, тогава Z^{100} не е фенил, пиролил, имидазолил,

пиразолил, пиридинил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, фурил, или тиенил;

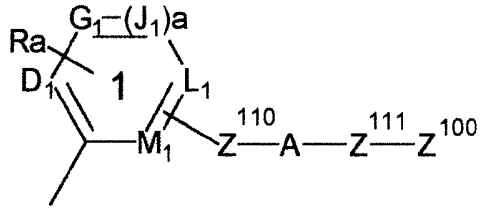
21. Съединение с формула (I)



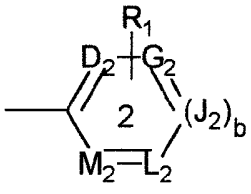
(I)

негови рацемични-диастереомерни смеси, оптически изомери, фармацевтично приемливи соли, пролекарства, или биологично активни метаболити, където:

G е



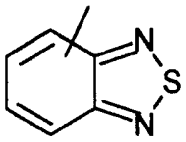
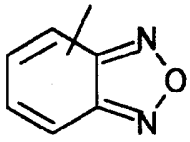
където Z^{100} е



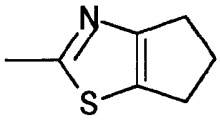
,

или група по избор заместена с R_1, избрана от групата, състояща се от пиролидинил, хинолинил, хиноксалинил, хиназолинил, изохинолинил, фталазинил, имидазо[1,2-a]пиримидинил, 1H-имидазо[1,2-a]имидазолил,

имидазо[2,1-b][1,3]тиазолил, нафтил, тетрахидронафтил, бензотиенил, фуранил, тиенил, бензоксазолил,


;

;

бензоизоксазолил, бензотиазолил,


,

тиазолил, бензофуранил, 2,3-дихидробензофуранил, индолил, изоксазолил, тетрахидропиранил, тетрахидрофуранил, пиперидинил, пиразолил, пиролил, пиролопиридинил, Н-пиридинон, оксазолил, изотиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, индолинил, индазолил, имидазо[1,2-a]пиридинил, бензоизотиазолил, 1,1-диоксибензоизотиазолил, пиридо-оксазолил, пиридо-тиазолил, пиримидо-оксазолил, пиримидо-тиазолил, и бензимидазолил;

R_a и R_1, когато ги има, всеки един от тях представлява един, или повече заместители, независимо избрани от групата, състояща се от водород, халоген, -CN, -NO_2, -C(O)OH, -C(O)H, -OH, -C(O)O-алкил, -C(O)O-арил, -C(O)O-хетероарил, -C(O)-алкил, -C(O)-арил, -C(O)-хетероарил, заместен, или незаместен карбоксамидо, тетразолил, трифлуорметилкарбониламино, трифлуорметилсулфонамидо, заместен, или незаместен алкил, заместен, или незаместен циклоалкил, заместен, или незаместен алкокси, заместен, или незаместен арил, заместен, или незаместен хетероарил, заместен, или незаместен алкенил, заместен, или незаместен арилокси, заместен, или незаместен

хетероарилокси, заместен, или незаместен хетероарилалкокси, заместен, или незаместен арилалкокси, заместен, или незаместен алкил-$S(O)_p$-, заместен, или незаместен алкил-S-, заместен, или незаместен арил-$S(O)_p$-, заместен, или незаместен хетероарил-$S(O)_p$-, заместен, или незаместен арилалкил, заместен, или незаместен хетероарилалкил, заместен, или незаместен циклоалкилалкил, заместен, или незаместен алкинил, заместен, или незаместен амино, заместен, или незаместен аминоалкил, заместени, или незаместени амидо групи, заместена, или незаместена хетероарилтио, заместена, или незаместена арилтио, $-Z^{105}-C(O)N(R)_2$, $-Z^{105}-N(R)-C(O)-Z^{200}$, $-Z^{105}-N(R)-S(O)_2-Z^{200}$, $Z^{105}-N(R)-C(O)-N(R)-Z^{200}$, R_c и CH_2OR_c;

където R_c, винаги когато го има, е независимо водород, заместен, или незаместен алкил, заместен, или незаместен арил, $-CH_2-NR_dR_e$, $-W-(CH_2)_t-NR_dR_e$, $-W-(CH_2)_t-O$-алкил, $-W-(CH_2)_t-S$-алкил, или $-W-(CH_2)_t-OH$;

Z^{105} винаги, когато го има, е независимо ковалентна връзка, или (C_1-C_6);

Z^{200} винаги, когато го има, е независимо заместен, или незаместен (C_1-C_6), заместена, или незаместена фенилна, или заместен, или незаместен -(C_1-C_6)-фенил;

R_d и R_e винаги когато ги има, са независимо H, алкил, алканоил, или SO_2-алкил;

или R_d и R_e и азотният атом, към който те са прикрепени образуват заедно пет-, или шест-членен хетероциклен пръстен;

t винаги когато го има, е независимо цяло число от 2 до 6;

W винаги, когато го има, е независимо директна връзка, или O, S, S(O), $S(O)_2$, или NR_f, където R_f винаги, когато го има, е независимо H, или алкил; или

R_1 е заместен, или незаместен карбоциклен, или хетероциклен пръстен кондензиран с пръстен 2;

R_3 винаги когато го има, е независимо водород, хидрокси, заместен, или незаместен алкил, заместен, или незаместен –C(O)-алкил, заместен, или незаместен –C(O)-арил, или заместен, или незаместен –C(O)-хетероарил, или заместен, или незаместен алкокси;

R винаги когато го има е независимо H, заместен, или незаместен алкил, заместен, или незаместен арилалкил, заместен, или незаместен арил;

p е 1, или 2;

Z^{110}-A-Z^{111} взети заедно са ковалентна връзка; и

R_2 е H, или група с формулата –Z^{101}-Z^{102};

Z^{101} е ковалентна връзка, -(C_1-C_6)-, -(C_1-C_6)- -O-, -(C_1-C_6)- -C(O)-, -(C_1-C_6)- -C(O)O-, -(C_1-C_6)-C(O)-NH-, -(C_1-C_6)-C(O)-N-((C_1-C_6))-, или заместена, или незаместена фенилна група;

Z^{102} е водород; заместена, или незаместена алкилова група; заместена, или незаместена циклоалкилова група, заместена или незаместена циклоалкенилна, заместена, или незаместена, наситена, или ненаситена хетероциклена група; или заместена, или незаместена, наситена, или ненаситена хетеробициклена група; където посочената заместена алкилова, заместена циклоалкилова, заместена циклоалкенилна, заместена хетероциклена и заместена хетеробициклена група има един, или повече заместители, всеки един от които независимо е избран от групата, състояща се от хидроксилна, циано, нитро, халогено, заместена, или незаместена (C_1-C_6), заместена, или незаместена арилова, заместена, или незаместена -C(O)-алкилова, заместена, или незаместена алкокси, заместена, или незаместена -N(R)-

$(C_1$-$C_6)$-OR, заместена, или незаместена $N((C_1$-$C_6)$-$OR)_2$, заместена, или незаместена -N(R)-$(C_1$-$C_6)$-$C(O)_2R$, заместена, или незаместена -$(C_1$-$C_6)$-N(R)-$(C_1$-$C_6)$-OR, заместена, или незаместена -$(C_1$-$C_6)$-N(R)-$(C_1$-$C_6)$-$N(R)_2$-, заместена, или незаместена -$(C_1$-$C_6)$-C(O)N(R)-$(C_1$-$C_6)$-$N(R)_2$-, заместена, или незаместена сулфонамидо, заместена, или незаместен уреидо, заместена, или незаместена карбоксамидо, заместена, или незаместена амино, заместена, или незаместена -N(R)-$(C_1$-$C_6)$-OR, оксо, и наситена, ненаситена, или ароматна, заместена, или незаместена хетероциклена група, съдържаща един, или повече хетероатоми, избрани от групата, състояща се от N, O, и S; където азотните атоми на посочената хетероциклена група, или хетеробициклена група са независимо по избор заместени с оксо, заместена, или незаместена алкилова, заместена, или незаместена арилова, заместена, или незаместена хетероарилова, заместена, или незаместена -$C(O)N(R)_2$, заместена, или незаместена -C(O)-$(C_1$-$C_6)$-$N(R)_2$, -C(O)-алкилова, -C(O)-арилова, -C(O)-хетероарилова, заместена, или незаместена арилалкилова група, или заместена, или незаместена хетероарилалкилова; или

R_2 е група с формулата –B-E, където B е заместена, или незаместена циклоалкилова, заместена, или незаместена арилова, заместена, или незаместена хетероарилова, заместена, или незаместена азациклоалкилова, заместена, или незаместена амино, заместена, или незаместена аминоалкилсулфонилна, заместена, или незаместена алкоксиалкилова, заместена, или незаместена алкокси, заместена, или незаместена аминоалкилкарбонилна, заместена, или незаместена алкиленова, заместена, или незаместена аминоалкилова, заместена, или незаместена алкиленкарбонилна, или заместена, или незамес-

тена аминоалкилкарбонилна група; а Е е заместена, или незаместена алкилова, заместена, или незаместена циклоалкилова, заместена, или незаместена азациклоалкилова, заместена, или незаместена хетероциклоалкилова, заместена, или незаместена -(C_1-C_6)-азациклоалкилова-, заместена, или незаместена азациклоалкилкарбонилна, заместена, или незаместена азациклоалкилсулфонилна, заместена, или незаместена азациклоалкилалкилова, заместена, или незаместена хетероарил-N(R)-(C_1-C_6)-, заместена, или незаместена арил-N(R)-(C_1-C_6)-, заместена, или незаместена алкил-N(R)-(C_1-C_6)-, заместена, или незаместена хетероарил-(C_1-C_6)-N(R)-, заместена, или незаместена арил-(C_1-C_6)-N(R)-, заместена, или незаместена алкил-(C_1-C_6)-N(R)-, заместена, или незаместена хетероарилова, заместена, или незаместена хетероарилкарбонилна, заместена, или незаместена алкилкарбонилна, заместена, или незаместена арилкарбонилна, заместена, или незаместена хетероарилсулфонилна, заместена, или незаместена алкилсулфонилна, заместена, или незаместена арилсулфонилна, заместена, или незаместена хетероарилалкилова, заместена, или незаместена арилалкилова, заместена, или незаместена азациклоалкилкарбониламино, заместена, или незаместена хетероарилкарбониламино, заместена, или незаместена арилкарбониламино, заместена, или незаместена алкилкарбониламино, или заместена, или незаместена арилова;

а е 1, а D_1, G_1, J_1, L_1, и M_1 са всеки един независимо избран от групата, състояща се от CR_a и N, при условие, че най-малко два от D_1, G_1, J_1, L_1, и M_1 са CR_a; или

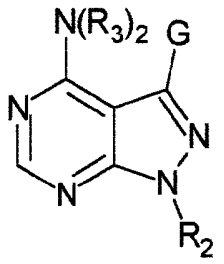
a е 0, а един от D_1, G_1, L_1, и M_1 е NR_a, един от D_1, G_1, L_1, и M_1 е CR_a, а останалите се избират независимо от групата, състояща се от CR_a и N, където R_a е както се дефинира по-горе;

b е 1, а D_2, G_2, J_2, L_2, и M_2 са всеки един независимо избран от групата, състояща се от CR_a и N, при условие, че най-малко два от D_2, G_2, J_2, L_2, и M_2 са CR_a; или

b е 0, а един от D_2, G_2, L_2, и M_2 е NR_a, един от D_2, G_2, L_2, и M_2 е CR_a, а останалите се избират независимо от групата, състояща се от CR_a и N, където R_a е както се дефинира по-горе; и

n винаги, когато го има, е независимо цяло число от 0 до 6;

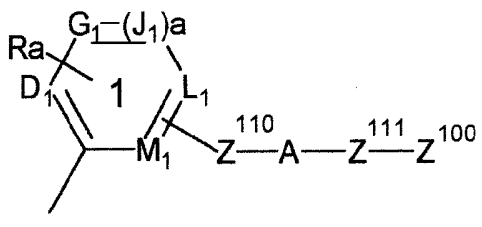
22. Съединение с формула (I)



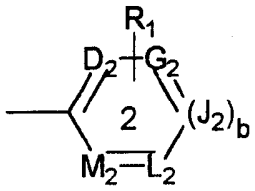
(I)

негови рацемични-диастереомерни смеси, оптически изомери, фармацевтично приемливи соли, пролекарства, или биологично активни метаболити, където:

G е

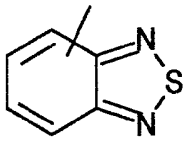


където Z^{100} е



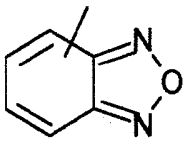
,

или група по избор заместена с R_1, избрана от групата, състояща се от алкил, циклоалкил, пиролидинил, хинолинил, хиноксалинил, хиназолинил, изохинолинил, фталазинил, имидазо[1,2-a]пиримидинил, 1H-имидазо[1,2-a]-имидазолил, имидазо[2,1-b][1,3]тиазолил, нафтил, тетрахидронафтил, бензотиенил, фуранил, тиенил,

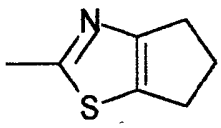


;

бензоксазолил, бензоизоксазолил, бензотиазолил,



;



,

тиазолил, бензофуранил, 2,3-дихидробензофуранил, индолил, изоксазолил, тетрахидропиранил, тетрахидрофуранил, пиперидинил, пиразолил, пиролил, пиролопиридинил, H-пиридинон, оксазолил, изотиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, индолинил, индазолил, имидазо[1,2-a]пиридинил, бензоизотиазолил, 1,1-диоксибензоизотиазолил, пиридооксазолил, пиридо-тиазолил, пиримидо-оксазолил, пиримидотиазолил, и бензимидазолил;

Z^{110} е ковалентна връзка, или по избор заместен (C_1-C_6), който е по избор заместен с един, или повече заместители, избрани от групата, състояща се от алкил, CN, OH, халоген, NO_2, COOH, заместен, или незаместен амино и заместен, или незаместен фенил;

Z^{111} е ковалентна връзка, по избор заместен (C_1-C_6), или по избор заместен $-(CH_2)_n$-циклоалкил-$(CH_2)_n$-; където заместените по избор групи са заместени по избор с един, или повече заместители, избрани от групата, състояща се от алкил, CN, OH, халоген, NO_2, COOH, заместен, или незаместен амино и заместен, или незаместен фенил;

R_a и R_1, когато ги има, всеки един от тях представлява един, или повече заместители, независимо избрани от групата, състояща се от водород, халоген, -CN, -NO_2, -C(O)OH, -C(O)H, -OH, -C(O)O-алкил, -C(O)O-арил, -C(O)O-хетероарил, -C(O)-алкил, -C(O)-арил, -C(O)-хетероарил, заместен, или незаместен карбоксамидо, тетразолил, трифлуорметилкарбониламино, трифлуорметилсулфонамидо, заместен, или незаместен алкил, заместен, или незаместен циклоалкил, заместен, или незаместен алкокси, заместен, или незаместен арил, заместен, или незаместен хетероарил, заместен, или незаместен алкенил, заместен, или незаместен арилокси, заместен, или незаместен хетероарилокси, заместен, или незаместен хетероарилалкокси, заместен, или незаместен арилалкокси, заместен, или незаместен алкил-$S(O)_p$-, заместен, или незаместен алкил-S-, заместен, или незаместен арил-$S(O)_p$-, заместен, или незаместен хетероарил-$S(O)_p$-, заместен, или незаместен арилалкил, заместен, или незаместен хетероарилалкил, заместен, или незаместен циклоалкилалкил, заместен, или незаместен алкинил, заместен, или незаместен амино, заместен, или незаместен амино-

алкил, заместени, или незаместени амидо групи, заместена, или незаместена хетероарилтио, заместена, или незаместена арилтио, $-Z^{105}-C(O)N(R)_2$, $-Z^{105}-N(R)-C(O)-Z^{200}$, $-Z^{105}-N(R)-S(O)_2-Z^{200}$, $Z^{105}-N(R)-C(O)-N(R)-Z^{200}$, R_c и CH_2OR_c;

където R_c, винаги когато го има, е независимо водород, заместен, или незаместен алкил, заместен, или незаместен арил, $-CH_2-NR_dR_e$, $-W-(CH_2)_t-NR_dR_e$, $-W-(CH_2)_t-O$-алкил, $-W-(CH_2)_t-S$-алкил, или $-W-(CH_2)_t-OH$;

Z^{105} винаги, когато го има, е независимо ковалентна връзка, или (C_1-C_6);

Z^{200} винаги, когато го има, е независимо заместен, или незаместен (C_1-C_6), заместен, или незаместен фенил, или заместен, или незаместен $-(C_1-C_6)$-фенил;

R_d и R_e винаги когато ги има, са независимо H, алкил, алканоил, или SO_2-алкил;

или R_d и R_e и азотният атом, към който те са прикрепени образуват заедно пет-, или шест-членен хетероциклен пръстен;

t винаги когато го има, е независимо цяло число от 2 до 6;

W винаги, когато го има, е независимо директна връзка, или O, S, S(O), $S(O)_2$, или NR_f, където R_f винаги, когато го има, е независимо H, или алкил; или

R_1 е заместен, или незаместен карбоциклен, или хетероциклен пръстен кондензиран с пръстен 2;

R_3 винаги когато го има, е независимо заместен, или незаместен –C(O)-алкил, заместен, или незаместен –C(O)-арил, или заместен, или незаместен –C(O)-хетероарил;

A е $-(C_1-C_6)-$, -O-; -S-; $-S(O)_p$; -N(R)-; -N(C(O)OR)-; -N(C(O)R)-; $-N(SO_2R)-$; $-CH_2O-$; $-CH_2S-$; $-CH_2N(R)-$; -CH(NR)-, $-CH_2N(C(O)R))-$; $-CH_2N(C(O)OR)-$; $-CH_2N(SO_2R)-$; -CH(NHR)-;

-CH(NHC(O)R)-; -CH(NHSO$_2$R)-; -CH(NHC(O)OR)-; -CH(OC(O)R)-; -CH(OC(O)NHR)-; -CH=CH-; -C(=NOR)-; -C(O)-; -CH(OR)-; -C(O)N(R)-; -N(R)C(O)-; -N(R)S(O)$_p$-; -OC(O)N(R)-; -N(R)-C(O)-(CH$_2$)$_n$-N(R)-; -N(R)C(O)O-; -N(R)-(CH$_2$)$_{n+1}$-C(O)-, -S(O)$_p$N(R)-; -O-(CR$_2$)$_{n+1}$-C(O)-, -O-(CR$_2$)$_{n+1}$-O-, -N(C(O)R)S(O)$_p$-; -N(R)S(O)$_p$N(R)-; -N(R)-C(O)-(CH$_2$)$_n$-O-, -C(O)N(R)C(O)-; -S(O)$_p$N(R)C(O)-; -OS(O)$_p$N(R)-; -N(R)S(O)$_p$O-; -N(R)S(O)$_p$C(O)-; -SO$_p$N(C(O)R)-; -N(R)SO$_p$N(R)-; -C(O)O-; -N(R)P(OR$_b$)O-; -N(R)P(OR$_b$)-; -N(R)P(O)(OR$_b$)O-; -N(R)P(O)(OR$_b$)-; -N(C(O)R)P(OR$_b$)O-, -N(C(O)R)P(OR$_b$)-; -N(C(O)R)P(O)(OR$_b$)O-, или -N(C(O)R)P(OR$_b$)-;

където R винаги когато го има е независимо H, заместен, или незаместен алкил, заместен, или незаместен арилалкил, или заместен, или незаместен арил;

R$_b$ винаги когато го има е независимо H, заместен, или незаместен алкил, заместен, или незаместен арилалкил, заместен, или незаместен циклоалкил, или заместен, или незаместен арил;

p е 1, или 2; или

във фосфор съдържаща група, азотният атом, фосфорният атом, R и R$_b$ заедно образуват пет-, или шест-членен хетероциклен пръстен; или

A е NRSO$_2$, а R, R$_a$ и азотният атом заедно образуват заместен, или незаместен пет-, или шест-членен хетероциклен пръстен кондензиран към пръстен 1; или

Z^{110} –A-Z^{111} взети заедно е ковалентна връзка; а

R$_2$ е H, или група с формулата –Z^{101}-Z^{102};

Z^{101} е ковалентна връзка, -(C$_1$-C$_6$)-, -(C$_1$-C$_6$)- -O-, -(C$_1$-C$_6$)- -C(O)-, -(C$_1$-C$_6$)- -C(O)O-, -(C$_1$-C$_6$)-C(O)-NH-, -(C$_1$-C$_6$)-C(O)-N-((C$_1$-C$_6$))-, или заместена, или незаместена фенилна група;

Z^{102} е водород; заместена, или незаместена алкилова група; заместена, или незаместена циклоалкилова група, заместена или незаместена циклоалкенилна, заместена, или незаместена, наситена, или ненаситена хетероциклена група; или заместена, или незаместена, наситена, или ненаситена хетеробициклена група; където посочената заместена алкилова, заместена циклоалкилова, заместена циклоалкенилна, заместена хетероциклена и заместена хетеробициклена група има един, или повече заместители, всеки един от които независимо е избран от групата, състояща се от хидроксилна, циано, нитро, халогено, заместена, или незаместена (C_1-C_6), заместена, или незаместена арилова, заместена, или незаместена -C(O)-алкилова, заместена, или незаместена алкокси, заместена, или незаместена -N(R)-(C_1-C_6)-OR, заместена, или незаместена N((C_1-C_6)-OR)$_2$, заместена, или незаместена -N(R)-(C_1-C_6)-C(O)$_2$R, заместена, или незаместена -(C_1-C_6)-N(R)-(C_1-C_6)-OR, заместена, или незаместена -(C_1-C_6)-N(R)-(C_1-C_6)-N(R)$_2$-, заместена, или незаместена -(C_1-C_6)-C(O)N(R)-(C_1-C_6)-N(R)$_2$-, заместена, или незаместена сулфонамидо, заместена, или незаместен уреидо, заместена, или незаместена карбоксамидо, заместена, или незаместена амино, заместена, или незаместена -N(R)-(C_1-C_6)-OR, оксо, и наситена, ненаситена, или ароматна, заместена, или незаместена хетероциклена група, съдържаща един, или повече хетероатоми, избрани от групата, състояща се от N, O, и S; където азотните атоми на посочената хетероциклена група, или хетеробициклена група са независимо по избор заместени с оксо, заместена, или незаместена алкилова, заместена, или незаместена арилова, заместена, или незаместена хетероарилова, заместена, или незаместена -C(O)N(R)$_2$, заместена,

или незаместена -C(O)-(C_1-C_6)-N($R)_2$, -C(O)-алкилова, -C(O)-арилова, -C(O)-хетероарилова, заместена, или незаместена арилалкилова група, или заместена, или незаместена хетероарилалкилова; или

R_2 е група с формулата –B-E, където B е заместена, или незаместена циклоалкилова, заместена, или незаместена арилова, заместена, или незаместена хетероарилова, заместена, или незаместена азациклоалкилова, заместена, или незаместена амино, заместена, или незаместена аминоалкилсулфонилна, заместена, или незаместена алкоксиалкилова, заместена, или незаместена алкокси, заместена, или незаместена аминоалкилкарбонилна, заместена, или незаместена алкиленова, заместена, или незаместена аминоалкилова, заместена, или незаместена алкиленкарбонилна, или заместена, или незаместена аминоалкилкарбонилна група; а E е заместена, или незаместена алкилова, заместена, или незаместена циклоалкилова, заместена, или незаместена азациклоалкилова, заместена, или незаместена хетероциклоалкилова, заместена, или незаместена -(C_1-C_6)-азациклоалкилова-, заместена, или незаместена азациклоалкилкарбонилна, заместена, или незаместена азациклоалкилсулфонилна, заместена, или незаместена азациклоалкилалкилова, заместена, или незаместена хетероарил-N(R)-(C_1-C_6)-, заместена, или незаместена арил-N(R)-(C_1-C_6)-, заместена, или незаместена алкил-N(R)-(C_1-C_6)-, заместена, или незаместена хетероарил-(C_1-C_6)-N(R)-, заместена, или незаместена арил-(C_1-C_6)-N(R)-, заместена, или незаместена алкил-(C_1-C_6)-N(R)-, заместена, или незаместена хетероарилова, заместена, или незаместена хетероарилкарбонилна, заместена, или незаместена алкилкарбонилна, заместена, или незаместена арилкарбонилна, заместена, или

незаместена хетероарилсулфонилна, заместена, или незаместена алкилсулфонилна, заместена, или незаместена арилсулфонилна, заместена, или незаместена хетероарилалкилова, заместена, или незаместена арилалкилова, заместена, или незаместена азациклоалкилкарбониламино, заместена, или незаместена хетероарилкарбониламино, заместена, или незаместена арилкарбониламино, заместена, или незаместена алкилкарбониламино, или заместена, или незаместена арилова;

a е 1, а D_1, G_1, J_1, L_1, и M_1 са всеки един независимо избран от групата, състояща се от CR_a и N, при условие, че най-малко два от D_1, G_1, J_1, L_1, и M_1 са CR_a; или

a е 0, а един от D_1, G_1, L_1, и M_1 е NR_a, един от D_1, G_1, L_1, и M_1 е CR_a, а останалите се избират независимо от групата, състояща се от CR_a и N, където R_a е както се дефинира по-горе;

b е 1, а D_2, G_2, J_2, L_2, и M_2 са всеки един независимо избран от групата, състояща се от CR_a и N, при условие, че най-малко два от D_2, G_2, J_2, L_2, и M_2 са CR_a; или

b е 0, а един от D_2, G_2, L_2, и M_2 е NR_a, един от D_2, G_2, L_2, и M_2 е CR_a, а останалите се избират независимо от групата, състояща се от CR_a и N, където R_a е както се дефинира по-горе; и

n винаги, когато го има, е независимо цяло число от 0 до 6;

при условие, че когато A е -N(R)-, Z^{110} и Z^{111} са, всяка една от тях, ковалентна връзка, а R_2 е 3,4-дихидрокситетрахидрофур-2-ил, или 3,4-диацилокситетрахидрофур-2-ил, тогава Z^{100} не е алкил, тетрахидропиранил, тетрахидрофуранил, пиперидинил, или пиролидинил;

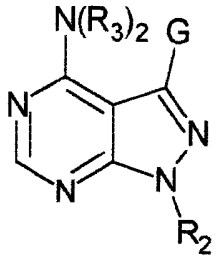
при условие, че когато Z^{110} и Z^{111} са, всяка една от тях, ковалентна връзка, а R_2 е 3,4-дихидрокситетрахидрофур-2-ил, или 3,4-диацилокситетрахидрофур-2-ил, Z^{100} е заместен, или незаместен алкил, тогава A не е алкил, -O-, -C(O)-, -NHC(O)-, или –C(O)O-;

при условие, че когато Z^{110}-A-Z^{111} взети заедно са ковалентна връзка, тогава Z^{100} не е алкил;

при условие, че когато Z^{110}-A-Z^{111} взети заедно са C_1-C_6 - алкил, тогава Z^{100} не е фенил, пиролил, имидазолил, пиразолил, пиридинил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, фурил, или тиенил; и

при условие, че когато R_2 е заместен, или незаместен циклопентил, Z^{100} е заместен, или незаместен алкил, Z^{110} и Z^{111} са, всяка една от тях, ковалентна връзка, тогава A не е –O-, -C(O)O-, или -N(R)-.

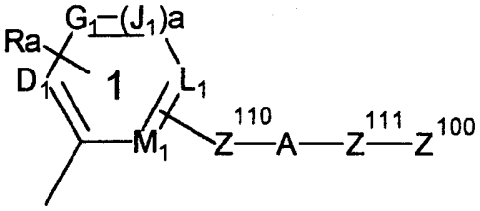
23. Съединение с формула (I)



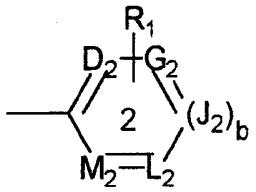
(I)

негови рацемични-диастереомерни смеси, оптически изомери, фармацевтично приемливи соли, пролекарства, или биологично активни метаболити, където:

G е

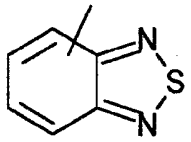


където Z^{100} е



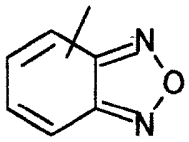
,

или група по избор заместена с R_1, избрана от групата, състояща се от алкил, циклоалкил, пиролидинил, хинолинил, хиноксалинил, хиназолинил, изохинолинил, фталазинил, имидазо[1,2-a]пиримидинил, 1H-имидазо[1,2-a]-имидазолил, имидазо[2,1-b][1,3]тиазолил, нафтил, тетрахидронафтил, бензотиенил, фуранил, тиенил,

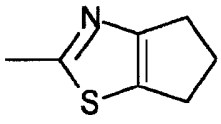


;

бензоксазолил, бензоизоксазолил, бензотиазолил,



;



,

тиазолил, бензофуранил, 2,3-дихидробензофуранил, индолил, изоксазолил, тетрахидропиранил, тетрахидрофуранил, пиперидинил, пиразолил, пиролил, пиролопиридинил,

Н-пиридинон, оксазолил, изотиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, индолинил, индазолил, имидазо[1,2-а]пиридинил, бензоизотиазолил, 1,1-диоксибензоизотиазолил, пиридо-оксазолил, пиридо-тиазолил, пиримидо-оксазолил, пиримидо-тиазолил, и бензимидазолил;

Z^{110} е ковалентна връзка, или по избор заместен (C_1-C_6), който е по избор заместен с един, или повече заместители, избрани от групата, състояща се от алкил, CN, OH, халоген, NO_2, COOH, заместен, или незаместен амино и заместен, или незаместен фенил;

Z^{111} е ковалентна връзка, по избор заместен (C_1-C_6), или по избор заместен $-(CH_2)_n$-циклоалкил-$(CH_2)_n$-; където заместените по избор групи са заместени по избор с един, или повече заместители, избрани от групата, състояща се от алкил, CN, OH, халоген, NO_2, COOH, заместен, или незаместен амино и заместен, или незаместен фенил;

R_a и R_1, когато ги има, всеки един от тях представлява един, или повече заместители, независимо избрани от групата, състояща се от водород, халоген, -CN, -NO_2, -C(O)OH, -C(O)H, -OH, -C(O)O-алкил, -C(O)O-арил, -C(O)O-хетероарил, -C(O)-алкил, -C(O)-арил, -C(O)-хетероарил, заместен, или незаместен карбоксамидо, тетразолил, трифлуорметилкарбониламино, трифлуорметилсулфонамидо, заместен, или незаместен алкил, заместен, или незаместен циклоалкил, заместен, или незаместен алкокси, заместен, или незаместен арил, заместен, или незаместен хетероарил, заместен, или незаместен алкенил, заместен, или незаместен арилокси, заместен, или незаместен хетероарилокси, заместен, или незаместен хетероарилалкокси, заместен, или незаместен арилалкокси, заместен, или незаместен алкил-$S(O)_p$-, заместен, или незаместен алкил-S-, заместен,

или незаместен арил-$S(O)_p$-, заместен, или незаместен хетероарил-$S(O)_p$-, заместен, или незаместен арилалкил, заместен, или незаместен хетероарилалкил, заместен, или незаместен циклоалкилалкил, заместен, или незаместен алкинил, заместен, или незаместен амино, заместен, или незаместен аминоалкил, заместени, или незаместени амидо групи, заместена, или незаместена хетероарилтио, заместена, или незаместена арилтио, $-Z^{105}-C(O)N(R)_2$, $-Z^{105}-N(R)-C(O)-Z^{200}$, $-Z^{105}-N(R)-S(O)_2-Z^{200}$, $Z^{105}-N(R)-C(O)-N(R)-Z^{200}$, R_c и CH_2OR_c;

където R_c винаги когато го има, е независимо водород, заместен, или незаместен алкил, заместен, или незаместен арил, $-CH_2-NR_dR_e$, $-W-(CH_2)_t-NR_dR_e$, $-W-(CH_2)_t-O$-алкил, $-W-(CH_2)_t-S$-алкил, или $-W-(CH_2)_t-OH$;

Z^{105} винаги, когато го има, е независимо ковалентна връзка, или (C_1-C_6);

Z^{200} винаги, когато го има, е независимо заместен, или незаместен (C_1-C_6), заместен, или незаместен фенил, или заместен, или незаместен $-(C_1-C_6)$-фенил;

R_d и R_e винаги когато ги има, са независимо H, алкил, алканоил, или SO_2-алкил;

или R_d и R_e и азотният атом, към който те са прикрепени образуват заедно пет-, или шест-членен хетероциклен пръстен;

t винаги когато го има, е независимо цяло число от 2 до 6;

W винаги когато го има е независимо директна връзка, или O, S, S(O), $S(O)_2$, или NR_f, където R_f винаги когато го има, е независимо H, или алкил; или

R_1 е заместен, или незаместен карбоциклен, или хетероциклен пръстен кондензиран с пръстен 2;

R_3 винаги когато го има, е независимо водород, хидрокси, заместен, или незаместен алкил, заместен, или незаместен –C(O)-алкил, заместен, или незаместен –C(O)-арил, или заместен, или незаместен –C(O)-хетероарил, или заместен, или незаместен алкокси;

A е $-(C_1-C_6)-$, -O-; -S-; $-S(O)_p$; -N(R)-; -N(C(O)OR)-; -N(C(O)R)-; $-N(SO_2R)-$; $-CH_2O-$; $-CH_2S-$; $-CH_2N(R)-$; -CH(NR)-, $-CH_2N(C(O)R))-$; $-CH_2N(C(O)OR)-$; $-CH_2N(SO_2R)-$; -CH(NHR)-; -CH(NHC(O)R)-; $-CH(NHSO_2R)-$; -CH(NHC(O)OR)-; -CH(OC(O)R)-; -CH(OC(O)NHR)-; -CH=CH-; -C(=NOR)-; -C(O)-; -CH(OR)-; -C(O)N(R)-; -N(R)C(O)-; $-N(R)S(O)_p-$; -OC(O)N(R)-; -N(R)-C(O)-$(CH_2)_n$-N(R)-; -N(R)C(O)O-; $-N(R)-(CH_2)_{n+1}-C(O)-$, $-S(O)_pN(R)-$; $-O-(CR_2)_{n+1}-C(O)-$, $-O-(CR_2)_{n+1}-O-$, $-N(C(O)R)S(O)_p-$; $-N(R)S(O)_pN(R)-$; $-N(R)-C(O)-(CH_2)_n-O-$, $-C(O)N(R)C(O)-$; $-S(O)_pN(R)C(O)-$; $-OS(O)_pN(R)-$; $-N(R)S(O)_pO-$; $-N(R)S(O)_pC(O)-$; $-SO_pN(C(O)R)-$; $-N(R)SO_pN(R)-$; -C(O)O-; $-N(R)P(OR_b)O-$; $-N(R)P(OR_b)-$; $-N(R)P(O)(OR_b)O-$; $-N(R)P(O)(OR_b)-$; $-N(C(O)R)P(OR_b)O-$, $-N(C(O)R)P(OR_b)-$; $-N(C(O)R)P(O)(OR_b)O-$, или $-N(C(O)R)P(OR_b)-$;

където R винаги когато го има е независимо H, заместен, или незаместен алкил, заместен, или незаместен арилалкил, или заместен, или незаместен арил;

R_b винаги когато го има е независимо H, заместен, или незаместен алкил, заместен, или незаместен арилалкил, заместен, или незаместен циклоалкил, или заместен, или незаместен арил;

p е 1, или 2; или

във фосфор съдържаща група, азотният атом, фосфорният атом, R и R_b заедно образуват пет-, или шест-членен хетероциклен пръстен; или

A е $NRSO_2$, а R, R_a и азотният атом заедно образуват заместен, или незаместен пет-, или шест-членен хетероциклен пръстен кондензиран към пръстен 1; или

Z^{110}–A-Z^{111} взети заедно е ковалентна връзка; а

R_2 е група с формулата –Z^{101}-Z^{102};

Z^{101} е ковалентна връзка, -(C_1-C_6)-, -(C_1-C_6)- -O-, -(C_1-C_6)- -C(O)-, -(C_1-C_6)- -C(O)O-, -(C_1-C_6)-C(O)-NH-, -(C_1-C_6)-C(O)-N-((C_1-C_6))-, или заместена, или незаместена фенилна група;

Z^{102} е заместена, или незаместена циклоалкенилна, където посочената заместена циклоалкенилна група, има един, или повече заместители, всеки един от които независимо е избран от групата, състояща се от хидроксилна, циано, нитро, халогено, заместена, или незаместена (C_1-C_6), заместена, или незаместена арилова, заместена, или незаместена -C(O)-алкилова, заместена, или незаместена алкокси, заместена, или незаместена -N(R)-(C_1-C_6)-OR, заместена, или незаместена -N((C_1-C_6)-OR)$_2$, заместена, или незаместена -N(R)-(C_1-C_6)-C(O)$_2$R, заместена, или незаместена -(C_1-C_6)-N(R)-(C_1-C_6)-OR, заместена, или незаместена -(C_1-C_6)-N(R)-(C_1-C_6)-N(R)$_2$-, заместена, или незаместена -(C_1-C_6)-C(O)N(R)-(C_1-C_6)-N(R)$_2$-, заместена, или незаместена сулфонамидо, заместена, или незаместен уреидо, заместена, или незаместена карбоксамидо, заместена, или незаместена амино, заместена, или незаместена -N(R)-(C_1-C_6)-OR, оксо, и наситена, ненаситена, или ароматна, заместена, или незаместена хетероциклена група, съдържаща един, или повече хетероатоми, избрани от групата, състояща се от N, O, и S; където азотните атоми на посочената хетероциклена група, или хетеробициклена група са независимо по избор заместени с оксо, заместена, или незаместена алкилова, заместена, или незаместена арилова,

заместена, или незаместена хетероарилова, заместена, или незаместена -C(O)N($R)_2$, заместена, или незаместена -C(O)-(C_1-C_6)-N($R)_2$, -C(O)-алкилова, -C(O)-арилова, -C(O)-хетероарилова, заместена, или незаместена арилалкилова група, или заместена, или незаместена хетероарилалкилова;

a е 1, а D_1, G_1, J_1, L_1, и M_1 са всеки един независимо избран от групата, състояща се от CR_a и N, при условие, че най-малко два от D_1, G_1, J_1, L_1, и M_1 са CR_a; или

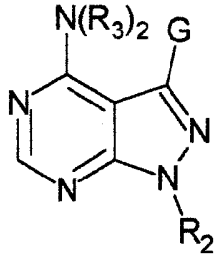
a е 0, а един от D_1, G_1, L_1, и M_1 е NR_a, един от D_1, G_1, L_1, и M_1 е CR_a, а останалите се избират независимо от групата, състояща се от CR_a и N, където R_a е както се дефинира по-горе;

b е 1, а D_2, G_2, J_2, L_2, и M_2 са всеки един независимо избран от групата, състояща се от CR_a и N, при условие, че най-малко два от D_2, G_2, J_2, L_2, и M_2 са CR_a; или

b е 0, а един от D_2, G_2, L_2, и M_2 е NR_a, един от D_2, G_2, L_2, и M_2 е CR_a, а останалите се избират независимо от групата, състояща се от CR_a и N, където R_a е както се дефинира по-горе; и

n винаги, когато го има, е независимо цяло число от 0 до 6.

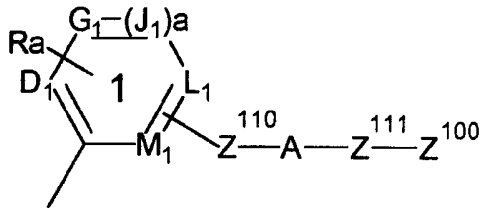
24. Съединение с формула (I)



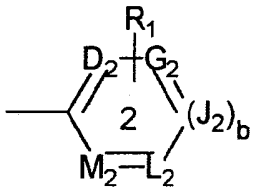
(I)

негови рацемични-диастереомерни смеси, оптически изомери, фармацевтично приемливи соли, пролекарства, или биологично активни метаболити, където:

G е

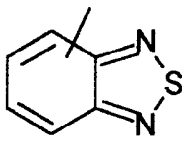


където Z^{100} е



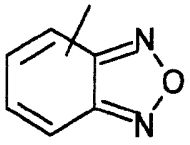
,

или група по избор заместена с R_1, избрана от групата, състояща се от алкил, циклоалкил, пиролидинил, хинолинил, хиноксалинил, хиназолинил, изохинолинил, фталазинил, имидазо[1,2-a]пиримидинил, 1H-имидазо[1,2-a]-имидазолил, имидазо[2,1-b][1,3]тиазолил, нафтил, тетрахидронафтил, бензотиенил, фуранил, тиенил,

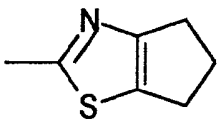


;

бензоксазолил, бензоизоксазолил, бензотиазолил,



;



,

тиазолил, бензофуранил, 2,3-дихидробензофуранил, индолил, изоксазолил, тетрахидропиранил, тетрахидрофуранил, пиперидинил, пиразолил, пиролил, пиролопиридинил, Н-пиридинон, оксазолил, изотиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, индолинил, индазолил, имидазо[1,2-а]пиридинил, бензоизотиазолил, 1,1-диоксибензоизотиазолил, пиридооксазолил, пиридо-тиазолил, пиримидо-оксазолил, пиримидотиазолил, и бензимидазолил;

Z^{110} е ковалентна връзка, или по избор заместена (C_1-C_6), която е по избор заместена с един, или повече заместители, избрани от групата, състояща се от алкил, CN, OH, халоген, NO_2, COOH, заместен, или незаместен амино и заместен, или незаместен фенил;

Z^{111} е ковалентна връзка, по избор заместена (C_1-C_6), или по избор заместена –$(CH_2)_n$-циклоалкил-$(CH_2)_n$-; където заместените по избор групи са заместени по избор с един, или повече заместители, избрани от групата, състояща се от алкил, CN, OH, халоген, NO_2, COOH, заместен, или незаместен амино и заместен, или незаместен фенил;

R_a и R_1, когато ги има, всеки един от тях представлява един, или повече заместители, независимо избрани от групата, състояща се от водород, халоген, -CN, -NO_2, -C(O)OH, -C(O)H, -OH, -C(O)O-алкил, -C(O)O-арил, -C(O)O-хетероарил, -C(O)-алкил, -C(O)-арил, -C(O)-хетероарил, заместен, или незаместен карбоксамидо, тетразолил, трифлуорметилкарбониламино, трифлуорметилсулфонамидо, заместен, или незаместен алкил, заместен, или незаместен циклоалкил, заместен, или незаместен алкокси, заместен, или незаместен арил, заместен, или незаместен хетероарил, заместен, или незаместен алкенил,

заместен, или незаместен арилокси, заместен, или незаместен хетероарилокси, заместен, или незаместен хетероарилалкокси, заместен, или незаместен арилалкокси, заместен, или незаместен алкил-$S(O)_p$-, заместен, или незаместен алкил-S-, заместен, или незаместен арил-$S(O)_p$-, заместен, или незаместен хетероарил-$S(O)_p$-, заместен, или незаместен арилалкил, заместен, или незаместен хетероарилалкил, заместен, или незаместен циклоалкилалкил, заместен, или незаместен алкинил, заместен, или незаместен амино, заместен, или незаместен аминоалкил, заместен, или незаместен амидо групи, заместен, или незаместен хетероарилтио, заместен, или незаместен арилтио, $-Z^{105}-C(O)N(R)_2$, $-Z^{105}-N(R)-C(O)-Z^{200}$, $-Z^{105}-N(R)-S(O)_2-Z^{200}$, $Z^{105}-N(R)-C(O)-N(R)-Z^{200}$, R_c и CH_2OR_c;

където R_c винаги когато го има, е независимо водород, заместен, или незаместен алкил, заместен, или незаместен арил, $-CH_2-NR_dR_e$, $-W-(CH_2)_t-NR_dR_e$, $-W-(CH_2)_t-O$-алкил, $-W-(CH_2)_t-S$-алкил, или $-W-(CH_2)_t-OH$;

Z^{105} винаги, когато го има, е независимо ковалентна връзка, или (C_1-C_6);

Z^{200} винаги, когато го има, е независимо заместен, или незаместен (C_1-C_6), заместен, или незаместен фенил, или заместен, или незаместен -(C_1-C_6)-фенил;

R_d и R_e винаги когато ги има, са независимо H, алкил, алканоил, или SO_2-алкил;

или R_d и R_e и азотният атом, към който те са прикрепени образуват заедно пет-, или шест-членен хетероциклен пръстен;

t винаги когато го има, е независимо цяло число от 2 до 6;

W винаги когато го има е независимо директна връзка, или O, S, S(O), $S(O)_2$, или NR_f, където R_f винаги когато го има, е независимо H, или алкил; или

R_1 е заместен, или незаместен карбоциклен, или хетероциклен пръстен кондензиран с пръстен 2;

R_3 винаги когато го има, е независимо водород, хидрокси, заместен, или незаместен алкил, заместен, или незаместен –C(O)-алкил, заместен, или незаместен –C(O)-арил, или заместен, или незаместен –C(O)-хетероарил, или заместен, или незаместен алкокси;

A е $-(C_1-C_6)-$, -O-; -S-; $–S(O)_p$; -N(R)-; -N(C(O)OR)-; -N(C(O)R)-; $-N(SO_2R)-$; $-CH_2O-$; $-CH_2S-$; $-CH_2N(R)-$; -CH(NR)-, $-CH_2N(C(O)R))-$; $-CH_2N(C(O)OR)-$; $-CH_2N(SO_2R)-$; -CH(NHR)-; -CH(NHC(O)R)-; $-CH(NHSO_2R)-$; -CH(NHC(O)OR)-; -CH(OC(O)R)-; -CH(OC(O)NHR)-; -CH=CH-; -C(=NOR)-; -C(O)-; -CH(OR)-; -C(O)N(R)-; -N(R)C(O)-; $-N(R)S(O)_p-$; $-OC(O)N(R)-$; $-N(R)-C(O)-(CH_2)_n-N(R)-$; $-N(R)C(O)O-$; $-N(R)-(CH_2)_{n+1}-C(O)-$, $-S(O)_pN(R)-$; $-O-(CR_2)_{n+1}-C(O)-$, $-O-(CR_2)_{n+1}-O-$, $-N(C(O)R)S(O)_p-$; $-N(R)S(O)_pN(R)-$; $-N(R)-C(O)-(CH_2)_n-O-$, $-C(O)N(R)C(O)-$; $-S(O)_pN(R)C(O)-$; $-OS(O)_pN(R)-$; $-N(R)S(O)_pO-$; $-N(R)S(O)_pC(O)-$; $-SO_pN(C(O)R)-$; $-N(R)SO_pN(R)-$; -C(O)O-; $-N(R)P(OR_b)O-$; $-N(R)P(OR_b)-$; $-N(R)P(O)(OR_b)O-$; $-N(R)P(O)(OR_b)-$; $-N(C(O)R)P(OR_b)O-$, $-N(C(O)R)P(OR_b)-$; $-N(C(O)R)P(O)(OR_b)O-$, или $-N(C(O)R)P(OR_b)-$;

където R винаги когато го има е независимо H, заместен, или незаместен алкил, заместен, или незаместен арилалкил, или заместен, или незаместен арил;

R_b винаги когато го има е независимо H, заместен, или незаместен алкил, заместен, или незаместен арилалкил,

заместен, или незаместен циклоалкил, или заместен, или незаместен арил;

p е 1, или 2; или

във фосфор съдържаща група, азотният атом, фосфорният атом, R и R_b заедно образуват пет-, или шест-членен хетероциклен пръстен; или

A е $NRSO_2$, а R, R_a и азотният атом заедно образуват заместен, или незаместен пет-, или шест-членен хетероциклен пръстен кондензиран към пръстен 1; или

Z^{110}–A-Z^{111} взети заедно е ковалентна връзка; а

R_2 е група с формулата -Z^{101}-Z^{102};

Z^{101} е ковалентна връзка, -(C_1-C_6)-, -(C_1-C_6)- -O-, -(C_1-C_6)--C(O)-, -(C_1-C_6)- -C(O)O-, -(C_1-C_6)-C(O)-NH-, -(C_1-C_6)-C(O)-N-((C_1-C_6))-, или заместена, или незаместена фенилна група;

Z^{102} е заместена, наситена, или ненаситена хетероциклена група; или заместена, наситена, или ненаситена хетеробициклена група; където посочената заместена хетероциклена и заместена хетеробициклена група има един, или повече заместители, всеки един от които независимо е избран от групата, състояща се от нитро, халогено, заместена, или незаместена (C_1-C_6), заместена, или незаместена арилова, заместена, или незаместена -C(O)-алкилова, заместена, или незаместена -N(R)-(C_1-C_6)-OR, заместена, или незаместена -N((C_1-C_6)-OR)$_2$, заместена, или незаместена -N(R)-(C_1-C_6)-C(O)$_2$R, заместена, или незаместена -(C_1-C_6)-N(R)-(C_1-C_6)-OR, заместена, или незаместена -(C_1-C_6)-N(R)-(C_1-C_6)-N(R)$_2$, заместена, или незаместена -(C_1-C_6)-C(O)N(R)-(C_1-C_6)-N(R)$_2$, заместена, или незаместена -N(R)-(C_1-C_6)-OR, и заместена, или незаместена хетероциклена група, съдържаща един, или повече хетероатоми, избрани от групата, състояща се от O, и S;

където азотните атоми на посочената хетероциклена група, или хетеробициклена група са независимо по избор заместени с оксо, заместена, или незаместена алкилова, заместена, или незаместена арилова, заместена, или незаместена хетероарилова, заместена, или незаместена -C(O)N(R)$_2$, заместена, или незаместена -C(O)-(C$_1$-C$_6$)-N(R)$_2$, -C(O)-алкилова, -C(O)-арилова, -C(O)-хетероарилова, заместена, или незаместена арилалкилова група, или заместена, или незаместена хетероарилалкилова; или

a е 1, а D_1, G_1, J_1, L_1, и M_1 са всеки един независимо избран от групата, състояща се от CR_a и N, при условие, че най-малко два от D_1, G_1, J_1, L_1, и M_1 са CR_a; или

a е 0, а един от D_1, G_1, L_1, и M_1 е NR_a, един от D_1, G_1, L_1, и M_1 е CR_a, а останалите се избират независимо от групата, състояща се от CR_a и N, където R_a е както се дефинира по-горе;

b е 1, а D_2, G_2, J_2, L_2, и M_2 са всеки един независимо избран от групата, състояща се от CR_a и N, при условие, че най-малко два от D_2, G_2, J_2, L_2, и M_2 са CR_a; или

b е 0, а един от D_2, G_2, L_2, и M_2 е NR_a, един от D_2, G_2, L_2, и M_2 е CR_a, а останалите се избират независимо от групата, състояща се от CR_a и N, където R_a е както се дефинира по-горе; и

n винаги, когато го има, е независимо цяло число от 0 до 6;

при условие, че когато A е -N(R)-, Z^{110} и Z^{111} са, всяка една от тях, ковалентна връзка, а R_2 е 3,4-диацилокситетрахидрофур-2-ил, тогава Z^{100} не е алкил, тетрахидропиранил, тетрахидрофуранил, пиперидинил, или пиролидинил;

при условие, че когато Z^{110} и Z^{111} са, всяка една от тях, ковалентна връзка, а R_2 е 3,4-диацилокситетрахидрофур-2-ил,

Z^{100} е заместен, или незаместен алкил, тогава A не е алкил, -O-, -C(O)-, -NHC(O)-, или –C(O)O-;

при условие, че когато Z^{110}-A-Z^{111} взети заедно са ковалентна връзка, тогава Z^{100} не е алкил; и

при условие, че когато Z^{110}-A-Z^{111} взети заедно са C_1-C_6 - алкил, тогава Z^{100} не е фенил, пиролил, имидазолил, пиразолил, пиридинил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, фурил, или тиенил.