

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202393119 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.03.28(51) Int. Cl. A61K 31/417 (2006.01)  
A61K 31/4184 (2006.01)  
A61K 31/517 (2006.01)(22) Дата подачи заявки  
2022.05.24

## (54) ИМИДАЗОЛСОДЕРЖАЩИЕ ИНГИБИТОРЫ ALK2-КИНАЗЫ

(31) 63/192,822

(32) 2021.05.25

(33) US

(86) PCT/US2022/030690

(87) WO 2022/251188 2022.12.01

(88) 2023.01.05

(71) Заявитель:  
БИОКРИСТ ФАРМАСЬЮТИКАЛС,  
ИНК. (US)

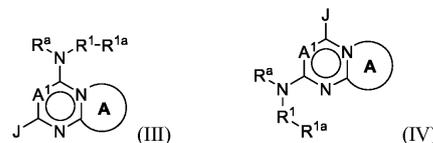
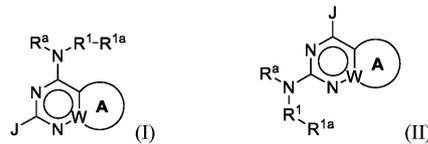
(72) Изобретатель:

Котиан Правин Л., Бабу Ярлагадда С.,  
Чжан Вэйхэ, Лв Вэй, Лу Пэн-Чэн,  
Сполдинг Эндрю И., Раман Кришнан  
(US)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) Раскрыты соединения формул I, II, III и IV и их фармацевтически приемлемые соли. Соединения являются ингибиторами киназы ALK2. Также предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы I, II, III или IV или его фармацевтически приемлемую соль, и способы, включающие применение соединений или их фармацевтически приемлемых солей и композиций для лечения и профилактики различных заболеваний и состояний, таких как прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия.



A1

202393119

202393119

A1

---

# ИМИДАЗОЛСОДЕРЖАЩИЕ ИНГИБИТОРЫ ALK2-КИНАЗЫ

---

## РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Данная заявка заявляет на приоритет предварительной заявки на патент США  
5 серийного номера 63/192 822, поданной 25 мая 2021 г.

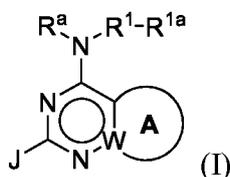
## УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

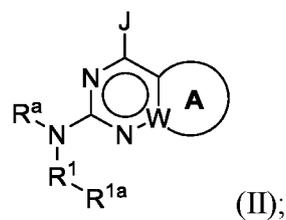
Единственная мутация (R206H) в киназном домене одного (ACVR1/ALK2) из  
четырёх рецепторов морфогенетического белка (BMP) костей человека была связана с  
катастрофическим нарушением вторичного (гетеротопического) формирования кости.  
10 В результате мутации все дети с признаками классической оссифицирующей  
прогрессивной фибродисплазии (FOP) в конечном итоге попадают во второй  
гетеротопический скелет, а их движения блокируются. Расстройство долгое время  
было связано с нарушением регуляции передачи сигналов BMP в мягких тканях  
(скелетных мышцах, сухожилиях, связках, фасциях), которые трансформировались в  
15 ленты, листы и пластинки гетеротопической кости посредством эндохондрального  
процесса. В дополнение к обычной мутации R206H, связанной с классической формой  
FOP, в ACVR1/ALK2 были идентифицированы другие дисрегуляционные мутации,  
которые приводят к атипичным и вариантным формам FOP. Кроме того, было  
проиллюстрировано, что соединения, эффективные в регулировании передачи  
20 сигналов BMP на основе их способности ингибировать ALK2, также ингибируют  
киназы из нескольких сигнальных путей.

Таким образом, сохраняется потребность в дополнительных соединениях,  
ингибирующих киназу ALK2, которые будут пригодны для различных важных  
терапевтических применений.

## 25 СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В некоторых аспектах в изобретении предложено соединение формулы (I) или  
формулы (II):





или его фармацевтически приемлемую соль;

где:

А представляет собой конденсированное необязательно замещенное ароматическое  
 5 кольцо, гетероароматическое кольцо, циклоалкильное кольцо, циклоалкенильное кольцо, гетероциклоалкильное кольцо или гетероциклоалкенильное кольцо;

W представляет собой С или N;

R<sup>a</sup> представляет собой H или алкил;

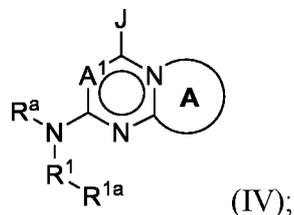
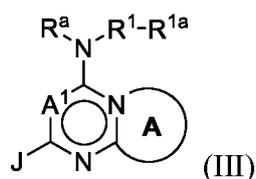
10 R<sup>1</sup> представляет собой гетероарилен;

R<sup>1a</sup> представляет собой H или необязательно замещенный –C(O)алкил, –C(O)арил, –C(O)гетероарил, –C(O)O(алкил), –C(O)(гетероциклил), –C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, алкил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

J представляет собой необязательно замещенный алкил, алкенил, галогеналкил,  
 15 гидроксипалкил, алкоксипалкил, аминопалкил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, гетероциклоалкил, (гетероциклоалкил)алкил или гетероциклоалкенил; дополнительно при этом, когда J представляет собой гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, точка присоединения в J к остальной части соединения представляет собой атом углерода; и

20 каждый R<sup>x</sup> и R<sup>y</sup> независимо представляет собой H, алкил, аралкил, гетероаралкил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, (циклоалкил)алкил, (гетероциклоалкил)алкил или гидроксипалкил.

В дополнительных вариантах осуществления в изобретении предложено соединение, представленное формулой (III) или формулой (IV):



или его фармацевтически приемлемую соль;

где:

- 5 А представляет собой конденсированное необязательно замещенное ароматическое кольцо, гетероароматическое кольцо, циклоалкильное кольцо, циклоалкенильное кольцо, гетероциклоалкильное кольцо или гетероциклоалкенильное кольцо;
- A<sup>1</sup> представляет собой СН или N;
- 10 R<sup>a</sup> представляет собой H или алкил;
- R<sup>1</sup> представляет собой гетероарилен;
- R<sup>1a</sup> представляет собой H или необязательно замещенный –C(O)алкил, –C(O)арил, –C(O)гетероарил, –C(O)O(алкил), –C(O)(гетероцикл), –C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, алкил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;
- 15 J представляет собой необязательно замещенный алкил, алкенил, галогеналкил, гидроксиалкил, алкоксиалкил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, гетероциклоалкил, (гетероциклоалкил)алкил или гетероциклоалкенил; и каждый R<sup>x</sup> и R<sup>y</sup> независимо представляет собой H, алкил, аралкил, гетероаралкил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, (циклоалкил)алкил,
- 20 (гетероциклоалкил)алкил или гидроксиалкил.

В некоторых аспектах изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль; и фармацевтически приемлемый носитель.

В определенных аспектах в изобретении предложены способы ингибирования киназы ALK2, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по данному изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

5 В данном изобретении также предложены способы лечения прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии, включающим введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по данному изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

10 В дополнительных аспектах в изобретении предложены способы лечения рака, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по данному изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. В определенных вариантах осуществления рак представляет собой глиому, такую как диффузная внутренняя глиома моста.

15 В дополнительных аспектах в изобретении предложен способ лечения анемии, связанной с высоким содержанием гепсидина, железорезистентной железодефицитной анемии (IRIDA), анемии хронических заболеваний, анемии, связанной с раком, анемии, связанной с химиотерапией, анемии воспаления или гепсидинпродуцирующей аденомы, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по данному изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

20 В дополнительных аспектах в изобретении предложен способ лечения спондилоартрита (SpA), включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по данному изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

25

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем документе предложены соединения формул (I), (II), (III) и (IV) и их фармацевтически приемлемые соли, которые пригодны для ингибирования киназы ALK2 и пригодны для лечения или профилактики заболевания или состояния, которое  
30 будет иметь благоприятный эффект от ингибирования киназы ALK2. Например, раскрытые ингибиторы киназы ALK2 пригодны в терапевтических способах и композициях, подходящих для применения при лечении рака или прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии.

### *Определения*

Формы единственного числа объекта включают в себя соответствующие формы множественного числа (т. е. по меньшей мере одного) объекта. Например, «элемент» означает один элемент или более одного элемента.

5 Термин «гетероатом» признан в данной области техники и относится к атому любого элемента, отличного от углерода или водорода. Иллюстративные примеры гетероатомов включают бор, азот, кислород, фосфор, серу и селен и альтернативно кислород, азот или серу.

10 Термин «алкил», используемый в данном документе, является термином из области техники и относится к насыщенным алифатическим группам, включая алкильные группы с прямой цепью, алкильные группы с разветвленной цепью, циклоалкильные группы, алкилзамещенные циклоалкильные группы и (циклоалкил)алкильные группы. В определенных вариантах осуществления изобретения алкил с неразветвленной или разветвленной цепью имеет 30 или менее  
15 атомов углерода в своей основной цепи (например, C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> для неразветвленной цепи, C<sub>3</sub>-C<sub>30</sub> для разветвленной цепи) и, альтернативно, около 20 или менее, или 10 или менее. В определенных вариантах осуществления изобретения термин «алкил» относится к C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> алкильной группе. В определенных вариантах осуществления изобретения термин «алкил» относится к C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкильной группе, например C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>  
20 алкильной группе с неразветвленной цепью. В определенных вариантах осуществления изобретения термин «алкил» относится к C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> алкильной группе с разветвленной цепью. В определенных вариантах осуществления изобретения термин «алкил» относится к C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> алкильной группе с разветвленной цепью. Типичные примеры алкила включают в себя, но не ограничиваются этим, метил, этил, н-пропил, изо-  
25 пропил, н-бутил, втор-бутил, изо-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил и н-гексил.

Термин «циклоалкил» означает моно- или бициклические насыщенные карбоциклические кольца, каждое из которых имеет от 3 до 12 атомов углерода. Некоторые циклоалкилы имеют от 5 до 12 атомов углерода в своей кольцевой  
30 структуре и более предпочтительно — от 6 до 10 атомов углерода в кольцевой структуре. Предпочтительно циклоалкил представляет собой (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил, который представляет собой моноциклическое насыщенное карбоциклическое кольцо, имеющее от 3 до 7 атомов углерода. Примерами моноциклических циклоалкилов являются циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогексенил,

циклогексенил, циклогептил и циклооктил. Бициклические циклоалкильные системы колец включают мостиковые моноциклические кольца и конденсированные бициклические кольца. Мостиковые моноциклические кольца содержат моноциклическое циклоалкильное кольцо, в котором два несмежных атома углерода моноциклического кольца связаны алкиленовым мостиком между одним и тремя дополнительными атомами углерода (т. е. мостиковой группой вида  $-(CH_2)_w-$ , где  $w$  равен 1, 2, или 3). Репрезентативные примеры бициклических кольцевых систем включают бицикло[3.1.1]гептан, бицикло[2.2.1]гептан, бицикло[2.2.2]октан, бицикло[3.2.2]нонан, бицикло[3.3.1]нонан и бицикло[4.2.1]нонан, но не ограничиваются ими. Конденсированные бициклические циклоалкильные кольцевые системы содержат моноциклическое циклоалкильное кольцо, конденсированное либо с фенилом, либо с моноциклическим циклоалкилом, либо с моноциклическим циклоалкенилом, либо с моноциклическим гетероциклоалкилом, либо с моноциклическим гетероциклоалкенилом, либо с моноциклическим гетероарилом.

Мостиковый или конденсированный бициклический циклоалкил присоединен к основному молекулярному фрагменту через любой атом углерода, содержащийся в моноциклическом циклоалкильном кольце. В определенных вариантах осуществления конденсированный бициклический циклоалкил представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое циклоалкильное кольцо, конденсированное либо с фенильным кольцом, либо с 5- или 6-членным моноциклическим циклоалкилом, либо с 5- или 6-членным моноциклическим циклоалкенилом, либо с 5- или 6-членным моноциклическим гетероциклоалкилом, либо с 5- или 6-членным моноциклическим гетероциклоалкенилом, либо с 5- или 6-членным моноциклическим гетероарилом, причем конденсированный бициклический циклоалкил необязательно замещен.

Термин «циклоалкилен», используемый в данном документе, относится к двухвалентной циклоалкильной группе. В некоторых вариантах осуществления циклоалкилен может быть конденсирован с ариленовой или гетероариленовой группой; т. е. циклоалкилен может быть связан в двух соседних положениях с ариленовой или гетероариленовой группой. В таких вариантах осуществления циклоалкилен является насыщенным по всем атомам, кроме атомов, конденсированных с ариленовой группой.

Термин «(циклоалкил)алкил», используемый в данном документе, относится к алкильной группе, замещенной одной или более циклоалкильными группами. Пример (циклоалкил)алкила представляет собой циклогексилметильную группу.

Термин «циклоалкенил», используемый в данном документе, относится к циклоалкильной группе, как определено выше, которая дополнительно содержит по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. В некоторых вариантах осуществления циклоалкенил представляет собой моно- или бициклическое карбоциклическое кольцо, имеющее по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь и содержащее от 3 до 12 атомов углерода. Во избежание сомнений, циклоалкенильная группа не является ароматической. Репрезентативные примеры циклоалкенила включают, но не ограничиваются ими, циклогексенил и циклопентенил.

10 Термин «циклоалкинил», используемый в данном документе, относится к циклоалкильной группе, как определено выше, которая дополнительно содержит по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь. В некоторых вариантах осуществления циклоалкинил представляет собой моно- или бициклическое карбоциклическое кольцо, имеющее по меньшей мере одну углерод-углеродную

15 тройную связь и содержащее от 3 до 12 атомов углерода. Во избежание сомнений, циклоалкинильная группа не является ароматической.

Термин «циклоалкенилен», используемый в данном документе, относится к двухвалентной циклоалкенильной группе. В некоторых вариантах осуществления циклоалкенилен может быть конденсирован с ариленовой или гетероариленовой группой; т. е. циклоалкенилен может быть связан в двух соседних положениях с ариленовой или гетероариленовой группой. В таких вариантах осуществления циклоалкенилен содержит по меньшей мере один насыщенный атом углерода и по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь в дополнение к атомам, конденсированным с ариленовой группой.

25 Термин «гетероциклоалкил», используемый в данном документе, относится к радикалу неароматической кольцевой системы, включая, но не ограничиваясь ими, моноциклические, бициклические и трициклические кольца, которые могут быть полностью насыщенными или которые могут содержать одну или более единиц ненасыщенности, где, во избежание сомнений, степень ненасыщенности не приводит к ароматической кольцевой системе и имеет от 3 до 12 атомов, включая по меньшей мере один гетероатом, такой как азот, кислород или сера. Для целей пояснения, которое не должно истолковываться как ограничивающее объем данного изобретения, ниже приведены примеры гетероциклических колец: азиридилил, азирилил, оксиранил, тириранил, тииренил, диоксиранил, диазиририл, диазепанил, 1,3-диоксанил,

1,3-диоксоланил, 1,3-дитиоланил, 1,3-дитианил, имидазолидинил, изотиазолинил, изотиазолидинил, изоксазолинил, изоксазолидинил, азетил, оксетанил, оксетил, тиэтанил, тиэтил, диазетидинил, диоксетанил, диоксетенил, дитиэтанил, дитиэтил, диоксаланил, оксазолил, тиазолил, триазинил, изотиазолил, изоксазолил, азепины, азетидинил, морфолинил, оксадиазолинил, оксадиазолидинил, оксазолинил, оксазолидинил, оксопиперидинил, оксопирролидинил, пиперазинил, пиперидинил, пиранил, пиразолинил, пиразолидинил, пирролинил, пирролидинил, хинуклидинил, тиоморфолинил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил, тетрагидроотиенил, тиadiaзолинил, тиadiaзолидинил, тиазолидинил, тиазолидинил, тиоморфолинил, 1,1-диоксидотиоморфолинил (тиоморфолинсульфон), тиопранил, тритианил и 2-азобицикл[3.1.0]гексан. Гетероциклоалкильная группа может быть необязательно замещена одним или более заместителями, как описано ниже. В некоторых вариантах осуществления, например в заместителе J, гетероциклоалкил присоединен к остальной части молекулы через атом углерода в гетероциклоалкильной группе, т. е. не через гетероатом, такой как атом азота, в гетероциклоалкильной группе.

Термин «гетероциклоалкилен», используемый в данном документе, относится к двухвалентной циклоалкильной группе. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкилен может быть конденсирован с ариленовой или гетероариленовой группой; т. е. гетероциклоалкилен может быть связан в двух соседних положениях с ариленовой или гетероариленовой группой. В таких вариантах осуществления гетероциклоалкилен является насыщенным по всем атомам, кроме атомов, конденсированных с ариленовой группой.

Термин «гетероциклоалкенил», используемый в данном документе, относится к гетероциклоалкильной группе, как определено выше, которая дополнительно содержит по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Во избежание сомнений, гетероциклоалкенильная группа не является ароматической.

Термин «(гетероциклоалкил)алкил», используемый в данном документе, относится к алкильной группе, замещенной одной или более гетероциклоалкильными (т. е. гетероциклильными) группами.

Термин «гетероциклоалкинил», используемый в данном документе, относится к гетероциклоалкильной группе, как определено выше, которая дополнительно содержит по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь. Во избежание сомнений, гетероциклоалкинильная группа не является ароматической.

Термин «гетероциклоалкенилен», используемый в данном документе, относится

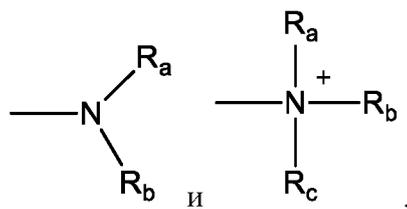
к двухвалентной циклоалкенильной группе. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкенилен может быть конденсирован с ариленовой или гетероариленовой группой; т. е. гетероциклоалкенилен может быть связан в двух соседних положениях с ариленовой или гетероариленовой группой. В таких вариантах осуществления гетероциклоалкенилен содержит по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь в дополнение к атомам, конденсированным с ариленовой группой.

Термин «алкенил», используемый в данном документе, означает углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, содержащий от 2 до 10 атомов углерода и содержащий по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь, образованную удалением двух атомов водорода. Репрезентативные примеры алкенила включают этенил, 2-пропенил, 2-метил-2-пропенил, 3-бутенил, 4-пентенил, 5-гексенил, 2-гептенил, 2-метил-1-гептенил и 3-деценил, но не ограничиваются ими. Ненасыщенная(-ые) связь(-и) алкенильной группы может (могут) быть расположена(-ы) в любом месте данного фрагмента и может (могут иметь либо конфигурацию (Z), либо конфигурацию (E) относительно двойной(-ых) связи(-ей).

Термин «алкинил», используемый в данном документе, означает углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, содержащий от 2 до 10 атомов углерода и содержащий по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь. Репрезентативные примеры алкинила включают ацетиленил, 1-пропинил, 2-пропинил, 3-бутинил, 2-пентинил и 1-бутинил, но не ограничиваются ими.

Термин «алкилен» признан в данной области техники и в данном контексте относится к бирадикалу, полученному путем удаления двух атомов водорода алкильной группы, как определено выше. В одном варианте осуществления алкилен относится к дизамещенному алкану, т. е. алкану, замещенному в двух положениях заместителями, такими как те, которые описаны ниже. А именно, в одном варианте осуществления изобретения «замещенный алкил» представляют собой «алкилен».

Термин «амино» является термином в данной области техники и, используемый в данном документе, относится как к незамещенным, так и к замещенным аминам, например, фрагменту, который может быть представлен общими формулами:



30

где каждый  $R_a$ ,  $R_b$  и  $R_c$  независимо представляет собой водород,  $-(CH_2)_x-R_d$ ,  $-C(O)-$  алкил,  $-C(O)-$  алкенил, где алкил или алкенил может представлять собой необязательно замещенный или необязательно замещенный алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил, (циклоалкил)алкил, (гетероциклоалкил)алкил, арилалкил, гетероарилалкил, алкоксиалкил или галогеналкил; или  $R_a$  и  $R_b$ , взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре, который может быть необязательно замещенным;  $R_d$  представляет собой необязательно замещенный арил, гетероарил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклил или полициклил; а  $x$  равен нулю или целому числу в диапазоне 1–8. В некоторых вариантах осуществления только один из  $R_a$  или  $R_b$  содержит карбонил, смежный с атомом N, например,  $R_a$ ,  $R_b$ , и азот вместе не образуют имид. В других вариантах осуществления изобретения  $R_a$  и  $R_b$  (и необязательно  $R_c$ ) каждый независимо представляет водород, необязательно замещенный алкил, алкенил или  $-(CH_2)_x-R_d$ . В определенных вариантах осуществления термин «амино» относится к  $-NH_2$ .

В некоторых вариантах осуществления изобретения термин «алкиламино» относится к  $-NH(\text{алкилу})$ .

В определенных вариантах осуществления термин «диалкиламино» относится к  $-N(\text{алкилу})_2$ .

Термин «амидо», используемый в данном документе, означает  $-NHC(=O)-$ , где амидогруппа связана с исходным молекулярным фрагментом посредством азота. Примеры амидогруппы включают алкиламино, такую как  $CH_3C(=O)N(H)-$  и  $CH_3CH_2C(=O)N(H)-$ .

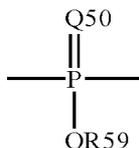
Термин «ацил» является термином в данной области техники и, используемый в данном документе, относится к любой группе или радикалу формы  $RC(O)-$ , где R представляет собой любую органическую группу, например, алкил, арил, гетероарил, аралкил и гетероаралкил. Репрезентативные ацильные группы включают ацетил, бензоил и малонил.

Термин «аминоалкил», используемый в данном документе, относится к алкильной группе, замещенной одной или более аминогруппами. В одном варианте осуществления изобретения термин «аминоалкил» относится к аминотетильной группе, т. е.  $-CH_2NH_2$ .

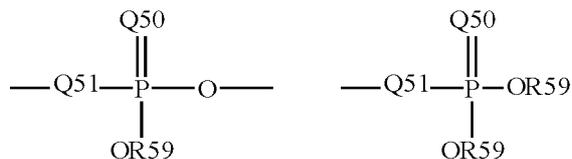
Термин «аминоацил» является термином в данной области техники и, используемый в данном документе, относится к ацильной группе, замещенной одной или более аминогруппами.

Термин «аминотионил» является термином в данной области техники и, используемый в данном документе, относится к любой группе или радикалу формы RC(S)-, где R представляет собой любую органическую группу, например, алкил, арил, гетероарил, арилалкил и гетероарилалкил.

Термин «фосфорил» является термином в данной области техники и, используемый в данном документе, в целом может быть представлен формулой:



где Q50 представляет собой S или O, а R59 представляет собой водород, необязательно замещенный (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкил или необязательно замещенный арил; например, -P(O)(OMe)- или -P(O)(OH)<sub>2</sub>. При использовании для замещения, например, алкила, фосфорильная группа фосфорилалкила может быть представлена общими формулами:



где Q50 и R59, каждый независимо, определены выше, и Q51 представляет собой O, S или N; например, -O-P(O)(OH)OMe или -NH-P(O)(OH)<sub>2</sub>. Когда Q50 представляет собой S, фосфорильный фрагмент представляет собой «фосфотиоат».

Термин «аминофосфорил», используемый в данном документе, относится к фосфорильной группе, замещенной по меньшей мере одной аминогруппой, как определено в данном документе; например, -P(O)(OH)NMe<sub>2</sub>.

Термин «азид» или «азидо», используемый в данном документе, означает группу -N<sub>3</sub>.

Термин «карбонил», используемый в данном документе, относится к -C(=O)-.

Термин «тиокарбонил», используемый в данном документе, относится к -C(S)-.

Термин «алкилфосфорил», используемый в данном документе, относится к фосфорильной группе, замещенной по меньшей мере одной алкильной группой, как определено в данном документе; например, -P(O)(OH)Me.

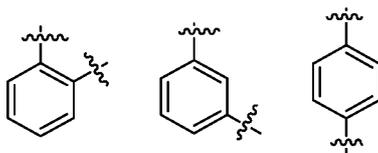
Термин «алкилтио», используемый в данном документе, относится к алкил-S-.  
Термин «(алкилтио)алкил» относится к алкильной группе, замещенной алкилтиогруппой.

5 Термин «карбокси», используемый в данном документе, означает группу  $-CO_2H$ .

Термин «арил» является термином в данной области техники и в данном контексте относится к моноциклическим, бициклическим и полициклическим ароматическим углеводородным группам, например, бензолу, нафталину, антрацену и пирену. Как правило, арильная группа содержит от 6–10 атомов углеродного кольца (т.  
10 е.  $(C_6-C_{10})$ арил). Ароматическое кольцо может быть необязательно замещено в одном или более положениях кольца одним или более заместителями, как описано ниже.

Термин «арил» также включает полициклические кольцевые системы, содержащие два или более циклических колец, в которых два или более углеродов являются общими для двух соседних колец (кольца являются «коденированными кольцами»), причем по  
15 меньшей мере одно из колец является ароматическим углеводородом, например другие циклические кольца могут быть циклоалкилами, циклоалкенилами, циклоалкинилами, арилами, гетероарилами, гетероциклами, гетероциклоалкенилами и/или гетероциклоалкинилами. В некоторых вариантах осуществления изобретения термин «арил» относится к фенильной группе.

20 Термин «арилен» означает бирадикал, полученный путем удаления двух атомов водорода арильной группы, как определено выше. арилен включает, без ограничений, 1,2-фенилен, 1,3-фенилен и 1,4-фенилен, как проиллюстрировано ниже:

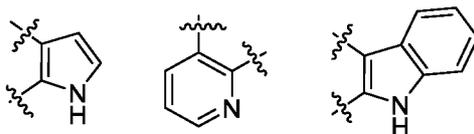


ариленовые группы могут быть необязательно замещены в одном или более  
25 положениях кольца одним или более заместителями, если позволяет валентность, например иллюстративными примерами заместителей, описанными ниже.

Термин «гетероарил» является термином в данной области техники и, используемый в данном контексте относится к моноциклической, бициклической и полициклической ароматической группе, содержащей от 3 до 12 атомов в сумме,  
30 включая один или более гетероатомов, таких как азот, кислород или сера, в кольцевой структуре. Примеры гетероарильных групп включают азаиндолил, бензо(b)тиенил,

бензимидазолил, бензофуранил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензотриазолил, бензоксадиазолил, фуранил, 1,3-дигидро-2Н-имидазол-2он, имидазолил, имидазопиридинил, индолил, индолинил, индазолил, изоиндолинил, изоксазолил, изотиазолил, изохинолинил, оксадиазолил, оксазолил, пуринил, пиранил, 5 пиразинил, пиразолил, пиридинил, пиримидинил, пирролил, пирроло[2,3-d]пиримидинил, пиразоло[3,4-d]пиримидинил, хинолинил, хиназолинил, триазолил, тиазолил, тиофенил, тетрагидроиндолил, тетразолил, тиадиазолил, тиенил, тиоморфолинил, триазолил или тропанил и тому подобное. «Гетероарил» может быть 10 необязательно замещен в одном или более положениях кольца одним или более заместителями, как описано ниже. Термин «гетероарил» также включает полициклические кольцевые системы, содержащие два или более циклических колец, в которых два или более углеродов являются общими для двух соседних колец (кольца являются «коденированными кольцами»), причем по меньшей мере одно из колец представляет собой ароматическую группу, имеющую один или более гетероатомов в 15 кольце, например другие циклические кольца могут быть циклоалкилами, циклоалкенилами, циклоалкинилами, арилами, гетероариллами, гетероциклилами, гетероциклоалкенилами и/или гетероциклоалкинилами.

Термин «гетероарилен», используемый в данном документе, относится к бирадикалу, полученному удалением двух атомов водорода гетероарильной группы, 20 как определено выше. гетероарилен включает, без ограничений, двухвалентные гетероариленовые группы, изображенные ниже:



Гетероариленовые группы могут быть необязательно замещены в одном или более 25 положениях кольца одним или более заместителями, если позволяет валентность, например иллюстративными примерами заместителей, описанными ниже.

Термин «аралкил» или «арилалкил» является термином в данной области техники и, используемый в данном документе, относится к алкильной группе, замещенной арильной группой, где фрагмент присоединен к исходной молекуле через алкильную группу.

30 Термин «гетероаралкил» или «гетероарилалкил» является термином в данной области техники и, используемый в данном документе, относится к алкильной группе, как определено в данном документе, замещенной гетероарильной группой, как

определено в данном документе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через алкильную группу.

Термин «алкокси», используемый в данном документе, относится к алкильной группе, как определено в данном документе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через атом кислорода. Репрезентативные примеры алкокси включают метокси, этокси, пропокси, 2-пропокси, бутокси, трет-бутокси, пентилокси, гексилокси, но не ограничиваются ими.

Термин «галогеналкокси», используемый в данном документе, относится к алкоксигруппе, как определено в данном документе, в которой некоторые или все атомы водорода алкильной группы заменены атомами галогена, как определено в данном документе. Репрезентативные примеры галогеналкокси включают, но не ограничиваются ими,  $-\text{OCF}_3$ .

Термин «алкоксиалкил», используемый в данном документе, относится к алкильной группе, как определено в данном документе, замещенной алкоксигруппой, как определено в данном документе.

Термин «алкоксикарбонил», используемый в данном документе, означает алкоксигруппу, как определено в данном документе, присоединенную к исходному молекулярному фрагменту посредством карбонильной группы, представленную  $-\text{C}(=\text{O})-$ , как определено в данном документе. Типичные примеры алкоксикарбонила включают, но не ограничиваются ими, метоксикарбонил, этоксикарбонил и *трет*-бутоксикарбонил.

Термин «алкилкарбонил», используемый в данном документе, означает алкильную группу, как определено в данном документе, присоединенную к исходному молекулярному фрагменту посредством карбонильной группы, представленную  $-\text{C}(=\text{O})-$ , как определено в данном документе. Репрезентативные примеры алкилкарбонила включают, но не ограничиваются ими, ацетил, 1-оксопропил, 2,2-диметил-1-оксопропил, 1-оксобутил и 1-оксопентил.

Термин «арилкарбонил», используемый в данном документе, означает арильную группу, как определено в данном документе, присоединенную к исходному молекулярному фрагменту посредством карбонильной группы, представленную  $-\text{C}(=\text{O})-$ , как определено в данном документе. Репрезентативные примеры арилкарбонила включают бензоил и (2-пиридинил)карбонил, но не ограничиваются ими.

Термин «алкилкарбонилокси» и «арилкарбонилокси», используемый в данном документе, означает алкилкарбонильную или арилкарбонильную группу, как определено в данном документе, присоединенную к исходному молекулярному фрагменту через атом кислорода. Репрезентативные примеры

5 алкилкарбонилоксигруппы включают ацетокси, этилкарбонилокси и *трет*-бутилкарбонилокси, но не ограничиваются ими. Репрезентативные примеры арилкарбонилоксигруппы включают фенилкарбонилокси, но не ограничиваются ею.

Термин «алкенокси» или «алкеноксил» означает алкенильную группу, как определено в данном документе, присоединенную к исходному молекулярному фрагменту через атом кислорода. Репрезентативные примеры алкеноксила включают 10 2-пропен-1-оксил, но не ограничиваются им (т. е.  $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}-$ ) и винилокси (т. е.  $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{O}-$ ).

Термин «арилокси», используемый в данном документе, относится к арильной группе, как определено в данном документе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через атом кислорода.

15 Термин «гетероарилокси», используемый в данном документе, относится к гетероарильной группе, как определено в данном документе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через атом кислорода.

Термин «карбоциклил», используемый в данном документе, означает 20 моноциклический или полициклический (например, бициклический, трициклический и т. д.) углеводородный радикал, содержащий от 3 до 12 атомов углерода, который является полностью насыщенным или имеет одну или более ненасыщенных связей, и во избежание сомнений, степень ненасыщенности не приводит к образованию ароматической кольцевой системы (например, фенил). Примерами карбоциклильных групп являются 1-циклопропил, 1-циклобутил, 2-циклопентил, 1-циклопентенил, 3- 25 циклогексил, 1-циклогексенил и 2-циклопентенилметил.

Термин «циано» является термином данной области техники и, в контексте данного документа, относится к  $-\text{CN}$ .

Термин «галоген» является термином в данной области техники и, 30 используемый в данном документе, относится к  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ , или  $-\text{I}$ .

Термин «галогеналкил», используемый в данном документе, относится к алкильной группе, как определено в данном документе, в которой некоторые или все атомы водорода заменены атомами галогена, как определено в данном документе.

Репрезентативные примеры галогеналкилов включают, но не ограничиваются ими, трифторметил и фторэтил.

Термин «гидрокси» является термином данной области техники и, в контексте данного документа, относится к –ОН.

5 Термин «гидроксиалкил», используемый в данном документе, означает, что по меньшей мере одна гидроксигруппа, как определено в данном документе, присоединена к исходному молекулярному фрагменту через алкильную группу, как определено в данном документе. Репрезентативные примеры гидроксиалкила включают гидроксиметил, 2-гидроксиэтил, 3-гидроксипропил, 2,3-дигидроксипентил и  
10 2-этил-4-гидроксигептил, но не ограничиваются ими.

Термин «силил», используемый в данном документе, включает гидрокарбильные производные силильной ( $\text{H}_3\text{Si}-$ ) группы (т.е.  $(\text{гидрокарбил})_3\text{Si}-$ ), причем гидрокарбильные группы являются одновалентными группами, образованными путем удаления атома водорода из углеводорода, например этила, фенила.

15 Углеводородные группы могут представлять собой комбинации различных групп, которые могут различаться с целью обеспечения ряда силильных групп, таких как триметилсилил (TMS), трет-бутилдифенилсилил (TBDPS), трет-бутилдиметилсилил (TBS/TBDMS), триизопропилсилил (TIPS) и [2-(триметилсилил)этокси]метил (SEM).

Термин «силилокси», используемый в данном документе, означает силильную  
20 группу, как определено в данном документе, присоединенную к исходной молекуле через атом кислорода.

Определенные соединения, содержащиеся в композициях по данному изобретению, могут существовать в конкретных геометрических или стереоизомерных формах. Кроме того, соединения по данному изобретению, могут быть оптически  
25 активными. Данное изобретение охватывает все такие соединения, включая *цис*- и *транс*-изомеры, (*R*)- и (*S*)-энантиомеры, диастереоизомеры, (*D*)-изомеры, (*L*)-изомеры, их рацемические смеси и другие их смеси, попадающие в объем данного изобретения. В заместителе, таком как алкильная группа, могут присутствовать дополнительные асимметричные атомы углерода. Все такие изомеры, а также их смеси предназначены  
30 для включения в настоящее изобретение.

Если, например, желателен конкретный энантиомер соединения по данному изобретению, его можно получить с помощью асимметричного синтеза или путем получения хирального вспомогательного вещества, причем полученную диастереомерную смесь разделяют, а вспомогательную группу отщепляют с

получением чистых желаемых соединений. Альтернативно, если молекула содержит основную функциональную группу, такую как amino, или кислотную функциональную группу, такую как карбоксильная, диастереомерные соли образуются с соответствующей оптически активной кислотой или основанием с последующим разделением образованных таким образом диастереомеров путем фракционной кристаллизации или хроматографическими средствами, хорошо известными в данной области, и последующим выделением чистых энантиомеров.

Следует понимать, что «замещение» или «замещено» включает неявное условие, что такое замещение соответствует разрешенной валентности замещенного атома и заместителя, и что замещение приводит к стабильному соединению, например, которое самопроизвольно не подвергаться трансформации, такой как перегруппировка, фрагментация, разложение, циклизация, отщепление или другие реакции.

Предполагается также, что термин «замещенный» включает все допустимые заместители органических соединений. В широком аспекте допустимые заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители органических соединений. Иллюстративные заместители включают, например, описанные в данном документе. Допустимые заместители могут быть одними или несколькими и одинаковыми или разными для соответствующих органических соединений. Для целей данного изобретения гетероатомы, такие как азот, могут иметь водородные заместители и/или любые допустимые заместители органических соединений, описанных в данном документе, которые удовлетворяют валентности гетероатомов. Данное изобретение не ограничено каким-либо образом допустимыми заместителями органических соединений.

В определенных вариантах осуществления необязательные заместители, рассматриваемые в данном изобретении, включают, например, галоген, азид, алкил, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, (циклоалкил)алкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил, гетероциклоалкинил, (гетероциклоалкил)алкил, гидроксил, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, amino, aminoалкил, нитро, сульфгидрил, имино, амидо (например,  $-C(O)NH$ (необязательно замещенный алкил),  $-C(O)NH$ (необязательно замещенный циклоалкил) и  $-NHC(O)$ (необязательно замещенный алкил)), фосфонат, фосфинат, карбонил, карбоксил, карбоксиалкил (например, -алкилен-(COOH)), силлил, силилокси, эфир (например, -алкилен-O(алкил)),

алкилтио, сульфонил (например,  $-S(O)_2$ алкил), сульфонамидо, Вос ( $-C(O)-O-C(CH_3)_3$ ), кетон (например,  $-CO$ (алкил)), альдегид ( $-C(O)H$ ), сложный эфир (например, -алкилен- $COO$ (алкил) или  $-COO$ (алкил)), галогеналкил, гидроксиалкил, алкоксиалкил, галогеналкокси, галогеналкоксиалкил и циано.

5 Фраза «защитная группа», используемая в данном документе, означает временные заместители, которые защищают потенциально реакционноспособную функциональную группу от нежелательных химических превращений. Примерами таких защитных групп являются сложные эфиры карбоновых кислот, силильные эфиры спиртов, ацетали и кетали альдегидов и кетонов, соответственно. Была  
10 рассмотрена область химии защитных групп (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2e изд.; Wiley: Нью-Йорк, 1991. Защищенные формы соединений по данному изобретению включены в объем данного изобретения.

Для целей данного изобретения химические элементы идентифицируются в соответствии с Периодической таблицей элементов, версией CAS, Handbook of  
15 Chemistry and Physics, 67-е изд., 1986-87, внутренняя обложка.

Другие химические термины в данном документе используются в соответствии с общепринятым применением в данной области техники, как продемонстрировано на примере The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (ed. Parker, S., 1985), McGraw-Hill, Сан-Франциско, включенный в данный документ посредством ссылки). Если не  
20 указано иначе, все технические и научные термины, применяемые в данном документе, имеют такое же значение, которое обычно понимает специалист с обычной квалификацией в данной области техники, к которой относится данное изобретение.

Термин «фармацевтически приемлемая соль», используемый в данном документе, включает соли, полученные из неорганических или органических кислот,  
25 включая, например, соляную, бромистоводородную, серную, азотную, хлорную, фосфорную, муравьиную, уксусную, молочную, малеиновую, фумаровую, янтарную, винную, гликолевую, салициловую, лимонную, метансульфоновую, бензолсульфоновую, бензойную, малоновую, трифторуксусную, трихлоруксусную, нафталин-2-сульфоновую и другие кислоты. Фармацевтически приемлемые солевые  
30 формы могут включать формы, в которых соотношение молекул, составляющих соль, не составляет 1:1. Например соль может содержать более одной молекулы неорганической или органической кислоты на молекулу основания, например, две молекулы соляной кислоты на молекулу соединения формул I, II, III или IV. В качестве другого примера соль может содержать менее одной молекулы неорганической или

органической кислоты на молекулу основания, например, две молекулы соединения формул I, II, III или IV на молекулу винной кислоты.

Термины «носитель» и «фармацевтически приемлемый носитель», используемые в данном документе, относятся к разбавителю, адьюванту, эксципиенту или несущей среде, с которым вводят соединение или составляют его для введения. 5 Неограничивающие примеры таких фармацевтически приемлемых носителей включают жидкости, такие как вода, физиологический раствор и масла; и твердые вещества, такие как аравийская камедь, желатин, крахмальная паста, тальк, кератин, коллоидный кремнезем, мочевины и т. п. Кроме того, могут использовать 10 вспомогательные, стабилизирующие, сгущающие, смазывающие, ароматизирующие и красящие агенты. Другие примеры подходящих фармацевтических носителей описаны в *Remington's Pharmaceutical Sciences* E.W. Martin, включенной в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

Термин «лечить», используемый в данном документе, означает предотвращать, 15 останавливать или замедлять у субъекта прогрессирование заболевания или состояния, или устранять их. В одном варианте осуществления «лечить» означает останавливать или замедлять у субъекта прогрессирование заболевания или состояния, или устранять их. В другом варианте осуществления «лечить» означает снижать по меньшей мере одно объективное проявление у субъекта заболевания или состояния.

Термин «эффективное количество», используемый в данном документе, 20 относится к количеству, достаточному для достижения желаемого биологического эффекта.

Термин «терапевтически эффективное количество», используемый в данном документе, относится к количеству, достаточному для достижения желаемого 25 терапевтического эффекта.

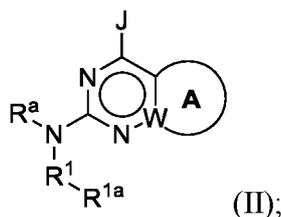
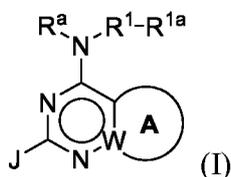
Термин «ингибировать», используемый в данном документе, означает уменьшение на объективно измеримую величину или степень. В разнообразных вариантах осуществления «ингибировать» означает снижение по меньшей мере на 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 95 процентов по сравнению с соответствующим 30 контролем. В одном варианте осуществления «ингибировать» означает уменьшить на 100%, т. е. остановить или устранить.

Термин «субъект», используемый в данном документе, относится к млекопитающему. В различных вариантах осуществления субъект представляет собой мышь, крысу, кролика, кошку, собаку, свинью, овцу, лошадь, корову или примата,

отличного от человека. В одном варианте осуществления субъект представляет собой человека.

### Соединения

В данном изобретении предложено соединении формулы (I) или (II):



или его фармацевтически приемлемую соль;

где:

10 A представляет собой конденсированное необязательно замещенное ароматическое кольцо, гетероароматическое кольцо, циклоалкильное кольцо, циклоалкенильное кольцо, гетероциклоалкильное кольцо или гетероциклоалкенильное кольцо;

W представляет собой C или N;

R<sup>a</sup> представляет собой H или алкил;

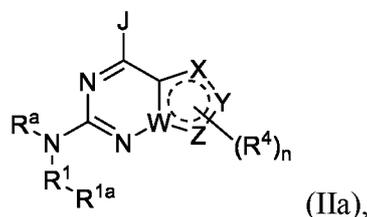
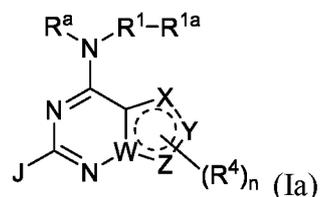
15 R<sup>1</sup> представляет собой гетероарилен;

R<sup>1a</sup> представляет собой H или необязательно замещенный –C(O)алкил, –C(O)арил, –C(O)гетероарил, –C(O)O(алкил), –C(O)(гетероцикл), –C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, алкил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

20 J представляет собой необязательно замещенный алкил, алкенил, галогеналкил, гидроксиалкил, алкоксиалкил, аминоалкил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, гетероциклоалкил, (гетероциклоалкил)алкил или гетероциклоалкенил; дополнительно при этом, когда J представляет собой гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, точка присоединения в J к остальной части соединения представляет собой атом углерода; и

каждый  $R^x$  и  $R^y$  независимо представляет собой H, алкил, аралкил, гетероаралкил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, (циклоалкил)алкил, (гетероциклоалкил)алкил или гидроксилалкил.

В некоторых вариантах осуществления соединение по данному изобретению  
5 представлено формулой (Ia) или формулой (IIa):



где:

W представляет собой C или N;

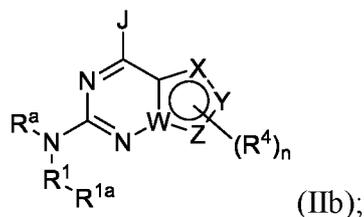
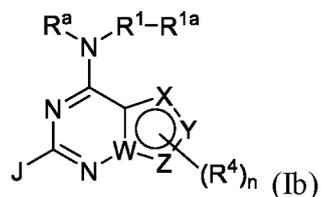
10 если позволяет валентность, каждый из X, Y и Z независимо представляет CH, CH<sub>2</sub>, CO, N, NH, O, S, или SO<sub>2</sub>, причем любой водород в группе CH, CH<sub>2</sub> или NH необязательно замещен одним из заместителей R<sup>4</sup>;

для каждого случая R<sup>4</sup> независимо представляет собой галоген, циано, -CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>5</sup>, -C(O)OR<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup> или необязательно замещенный алкил, алкенил,  
15 галогеналкил, гидроксилалкил, аминоалкил, алкокси, арил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил, (гетероциклоалкил)алкил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, галогенциклоалкил, гидроксциклоалкил, аминоциклоалкил, арилокси, гетероарилокси, арилалкилокси или гетероариалкилокси;

20 для каждого случая R<sup>5</sup> независимо представляет собой H или необязательно замещенный алкил, аралкил, арил, гетероаралкил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, (циклоалкил)алкил или (гетероциклоалкил)алкил; и

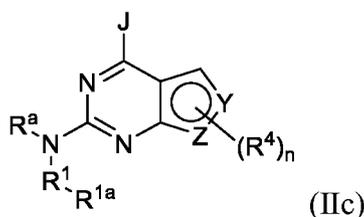
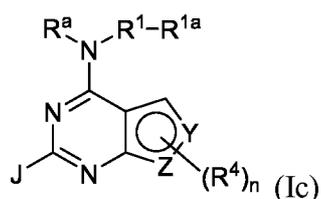
n равен целому числу от 0–4, насколько это позволяет валентность.

В некоторых вариантах осуществления соединение по данному изобретению представлено формулой (Ib) или формулой (IIb):



5 где X, Y и Z независимо представляет собой CH, N, NH, O, S или SO<sub>2</sub>.

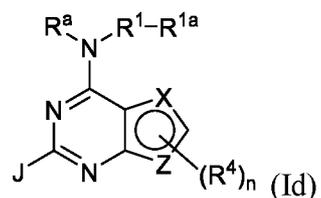
В некоторых вариантах осуществления соединение по данному изобретению представлено формулой (Ic) или (IIc):



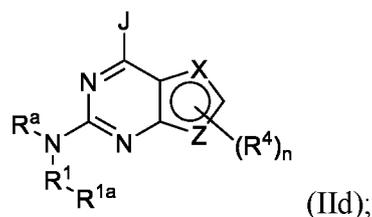
10 где каждый из Y и Z независимо выбран из группы, состоящей из O, N, NH и S.

В определенных таких вариантах осуществления Y представляет собой N, а Z представляет собой NH.

Альтернативно, в некоторых вариантах осуществления соединение по данному изобретению представлено формулой (Id) или (IId):



15



где по меньшей мере один из X и Z выбран из группы, состоящей из O, N, NH и S.

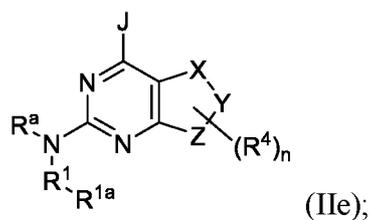
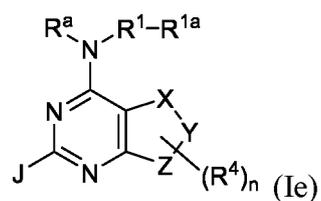
В определенных вариантах осуществления соединений формулы (Id) и (IIId), один из X и Z выбран из группы, состоящей из O, NH и S; а другой из X и Z

5 представляет собой CH. Например, X может быть выбран из группы, состоящей из O, NH и S. Альтернативно, Z может быть выбран из группы, состоящей из O, NH и S. В дополнительных вариантах осуществления один из X и Z представляет собой NH; а другой из X и Z представляет собой CH. В альтернативных вариантах осуществления один из X и Z представляет собой O; а другой из X и Z представляет собой CH. В  
10 дополнительных альтернативных вариантах осуществления один из X и Z представляет собой S; а другой из X и Z представляет собой CH.

В других вариантах осуществления соединений формулы (Id) и (IIId) каждый из X и Z выбран из группы, состоящей из O, N, NH и S. Например, один из X и Z может представлять собой N, а другой из X и Z может представлять собой NH.

15 Альтернативно, один из X и Z может представлять собой S; а другой из X и Z может представлять собой N.

В некоторых вариантах осуществления соединение по данному изобретению представлено формулой (Ie) или (IIe):



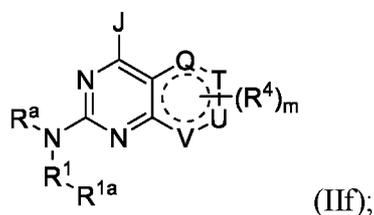
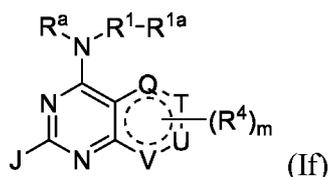
20

где X, Y и Z независимо представляет собой CH<sub>2</sub>, CO, NH, O, S или SO<sub>2</sub>.

В определенных вариантах осуществления соединений формулы (Ie) или (Iie), каждый из X, Y и Z представляет собой CH<sub>2</sub>. В альтернативных вариантах осуществления один из X, Y и Z представляет собой O.

В любой из формул (Ia), (IIa), (Ib), (IIb), (Ic), (IIc), (Id), (IId), (Ie) и (Iie) в определенных вариантах осуществления n равен 0 или 1.

В некоторых вариантах осуществления соединение по данному изобретению представлено формулой (If) или формулой (IIIf):



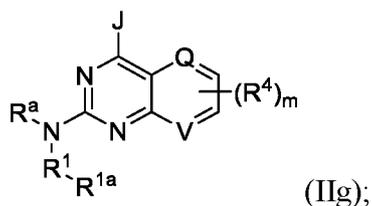
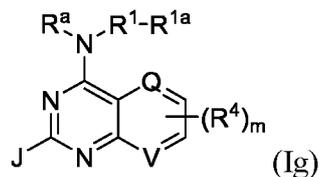
10 где:

если позволяет валентность, каждый из Q, T, U и V независимо представляет CH, CH<sub>2</sub>, N, NH, O или SO<sub>2</sub>, причем любой водород в группе CH, CH<sub>2</sub> или NH необязательно замещен одним из заместителей R<sup>4</sup>;

15 для каждого случая R<sup>4</sup> независимо представляет собой галоген, циано, -CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>5</sup>, -C(O)OR<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup> или необязательно замещенный алкил, алкенил, галогеналкил, гидроксилалкил, аминоалкил, алкокси, арил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил, (гетероциклоалкил)алкил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, галогенциклоалкил, гидроксциклоалкил, аминоциклоалкил, арилокси, гетероарилокси, 20 арилалкилокси или гетероариалкилокси;

для каждого случая R<sup>5</sup> независимо представляет собой H или необязательно замещенный алкил, аралкил, арил, гетероаралкил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, (циклоалкил)алкил или (гетероциклоалкил)алкил; и m равен целому числу от 0–4, насколько это позволяет валентность.

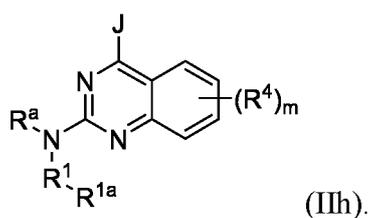
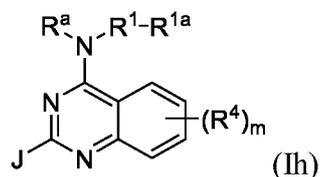
В дополнительных вариантах осуществления соединение по данному изобретению представлено формулой (Ig) или (IIg):



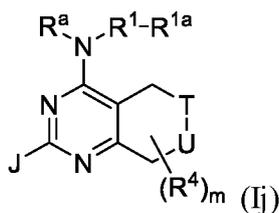
5 где Q представляет СН или N; а V представляет СН или N.

В определенных таких вариантах осуществления Q представляет собой N; а V представляет собой СН. В других таких вариантах осуществления Q представляет собой СН; а V представляет собой N.

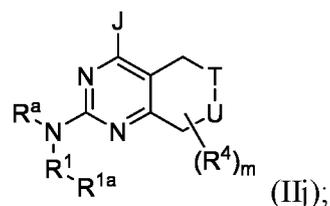
10 В других вариантах осуществления соединение по данному изобретению представлено формулой (Ih) или (IIh):



Альтернативно, соединение по данному изобретению может быть представлено формулой (Ij) или (IIj):

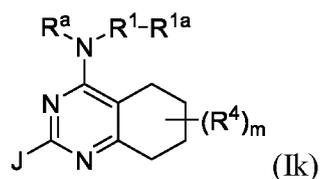


15

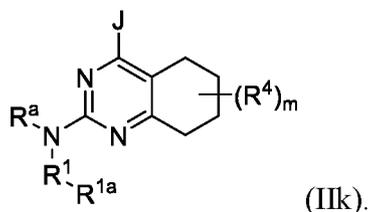


где Т представляет CH<sub>2</sub>, NH, O, или SO<sub>2</sub>; а U представляет CH<sub>2</sub>, NH, O или SO<sub>2</sub>.

В определенных таких вариантах осуществления соединение представлено формулой (Ik) или (Ikk):



5



В других вариантах осуществления соединения формулы (Ij) или (IIj), Т представляет собой NH; а U представляет собой CH<sub>2</sub>. Альтернативно, Т может представлять собой CH<sub>2</sub>; а U может представлять собой NH.

10

В любой из формул ((If), (IIf), (Ig), (IIg), (Ih), (IIh), (Ij), (IIj), (Ik) и (Ikk) в определенных вариантах осуществления m равен 0 или 1.

В любом из предыдущих вариантов осуществления R<sup>4</sup>, если присутствует, представляет собой галоген, -C(O)O(алкил), или выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного алкила, алкокси, арила, гетероциклоалкила, циклоалкила и (циклоалкил)алкила.

15

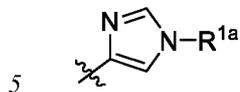
В любом из предыдущих вариантов осуществления R<sup>4</sup>, если присутствует, представляет собой необязательно замещенный алкил, циклоалкил или алкокси. В определенных таких вариантах осуществления R<sup>4</sup>, если присутствует, представляет собой необязательно замещенный алкил или алкокси.

20

В любом из предыдущих вариантов осуществления R<sup>a</sup> может представлять собой H.

В любом из предыдущих вариантов осуществления  $R^1$  представляет собой азотсодержащий гетероарилен, такой как 5-членный азотсодержащий гетероарилен. В любом из предыдущих вариантов осуществления  $R^1$  представляет собой имидазолен.

В любом из предыдущих вариантов осуществления  $-R^1-R^{1a}$  представляет



В любом из предыдущих вариантов осуществления  $R^{1a}$  представляет собой H или необязательно замещенный  $-C(O)$ алкил,  $-C(O)$ арил,  $-C(O)$ гетероарил,  $-C(O)O$ (алкил),  $-C(O)$ (гетероциклил),  $-C(O)NR^xR^y$ , алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил.

10 В любом из предыдущих вариантов осуществления  $R^{1a}$  представляет собой необязательно замещенный фенил. В любом из предыдущих вариантов осуществления  $R^{1a}$  может представлять собой фенил, замещенный одним или более заместителями алкокси. Предпочтительно  $R^{1a}$  представляет собой 3,4,5-триметоксифенил.

15 В любом из предыдущих вариантов осуществления J представляет собой необязательно замещенный алкил, алкенил, циклоалкил или (циклоалкил)алкил. В любом из предыдущих вариантов осуществления J представляет собой необязательно замещенный алкил или алкенил. В дополнительных вариантах осуществления J представляет необязательно замещенный разветвленный алкил или алкенил. Например, J может представлять собой изопропил или изопропенил.

20 В альтернативных вариантах осуществления J представляет необязательно замещенный циклоалкил или (циклоалкил)алкил. В дополнительных альтернативных вариантах осуществления J представляет необязательно замещенный циклоалкил.

В дополнительных альтернативных вариантах осуществления J представляет необязательно замещенный гетероциклоалкил.

25 В любом из предыдущих вариантов осуществления  $R^{1a}$  представляет собой фенил, замещенный двумя или более заместителями алкокси, J представляет собой необязательно замещенный алкил, алкенил, циклоалкил, или (циклоалкил)алкил, а  $R^4$ , если присутствует, представляет собой галоген,  $-C(O)O$ (алкил), или выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного алкила, алкокси, арила, гетероциклоалкила, циклоалкила и (циклоалкил)алкила.

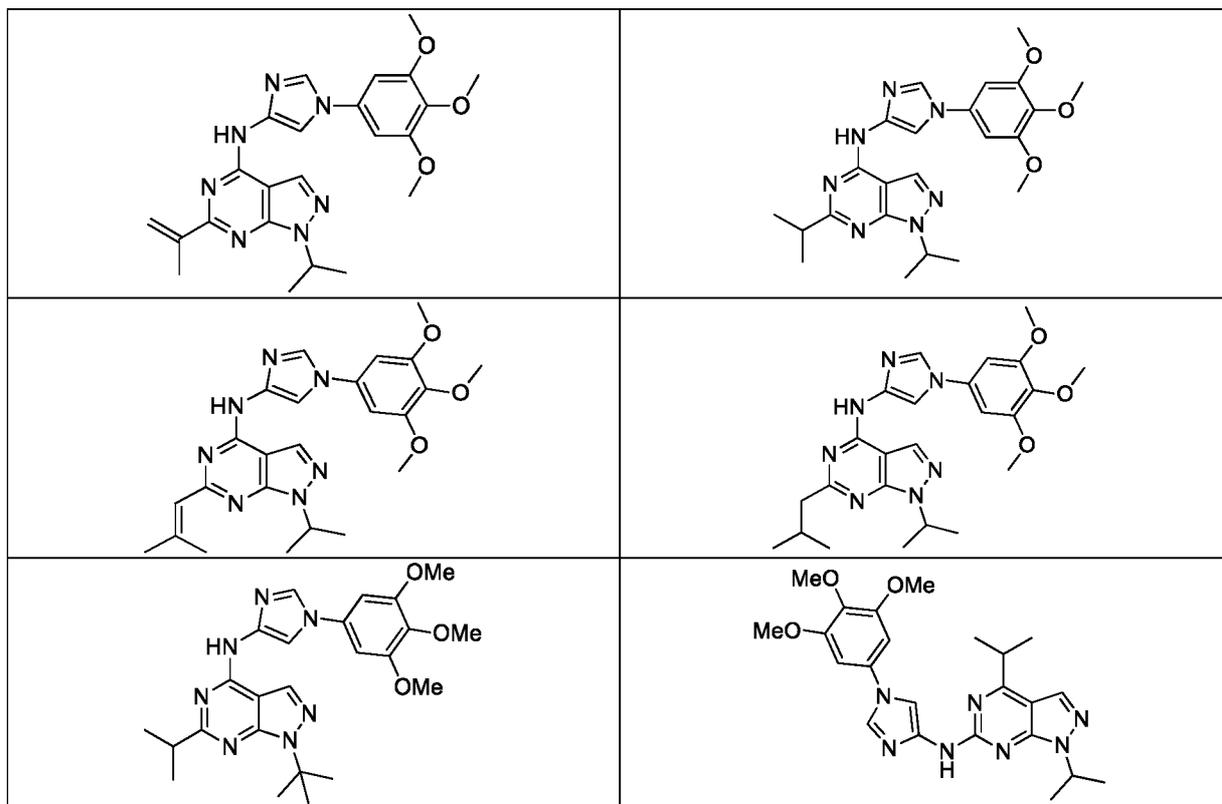
30 В любом из предыдущих вариантов осуществления  $R^{1a}$  представляет собой фенил, замещенный двумя или более заместителями алкокси (включая 3,4,5-

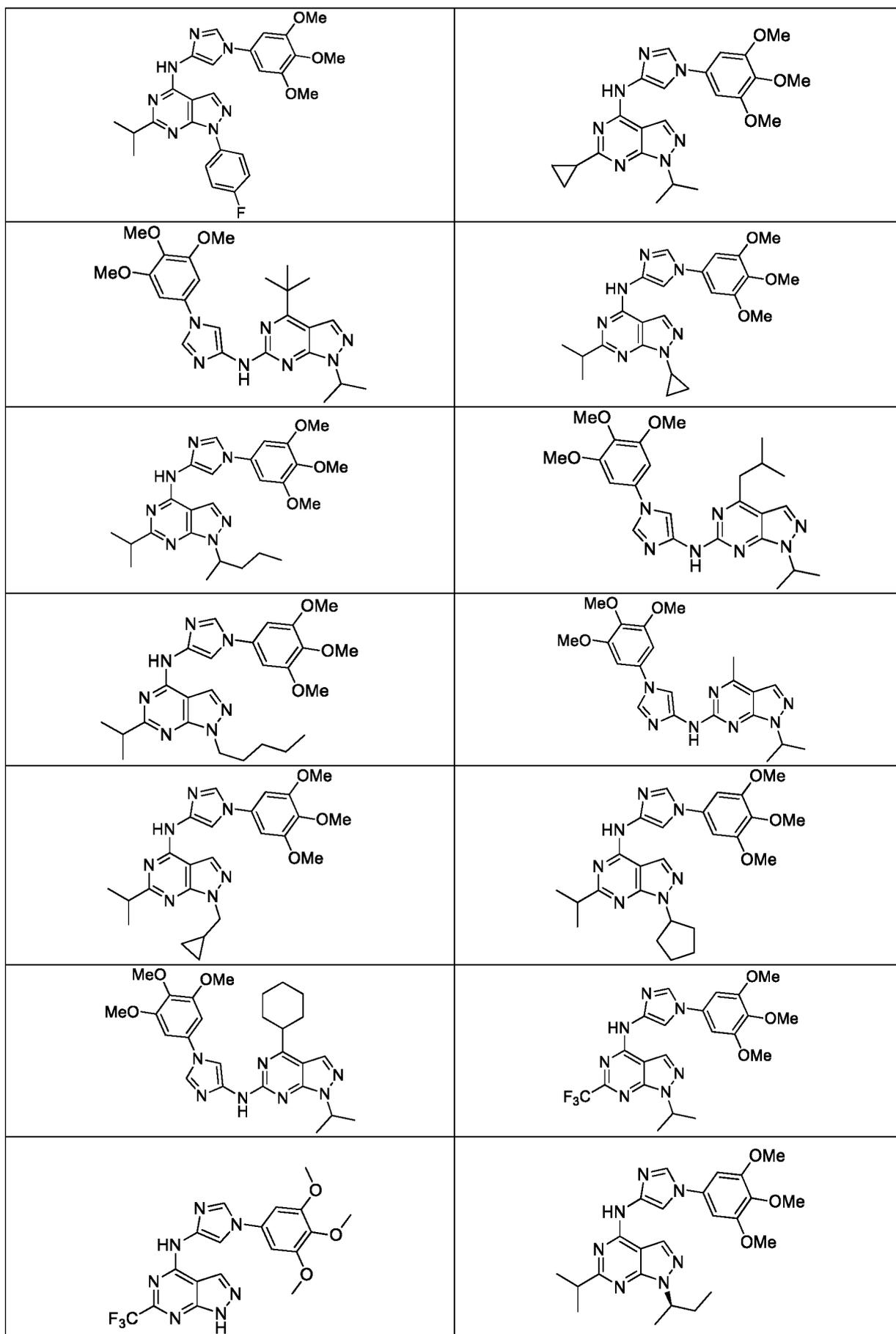
триметоксифенил), J представляет собой необязательно замещенный алкил, алкенил, циклоалкил, или (циклоалкил)алкил, а R<sup>4</sup>, если присутствует, выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного алкила, циклоалкила или алкокси.

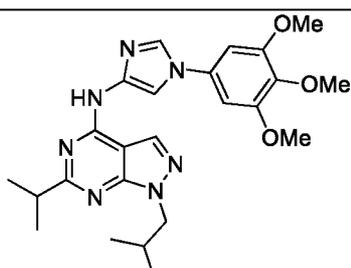
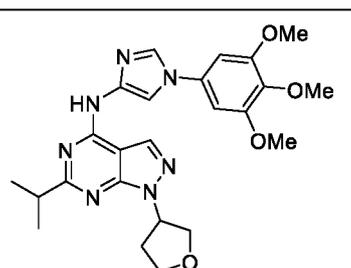
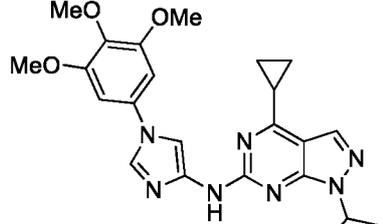
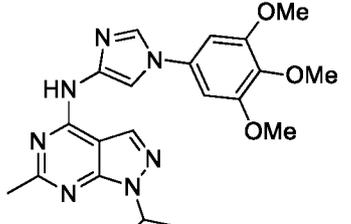
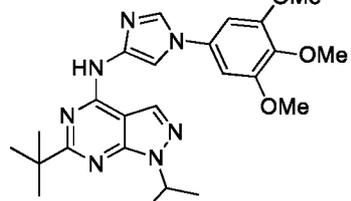
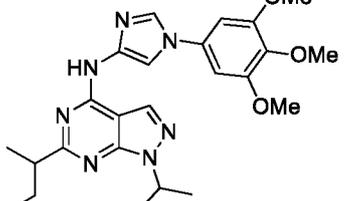
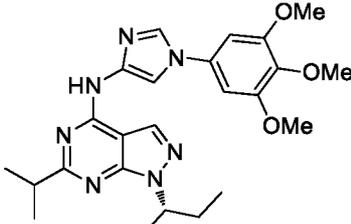
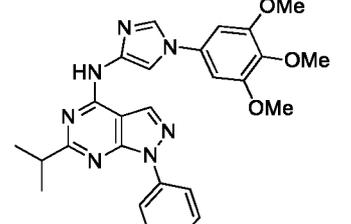
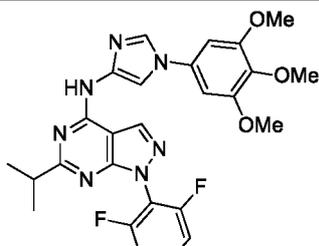
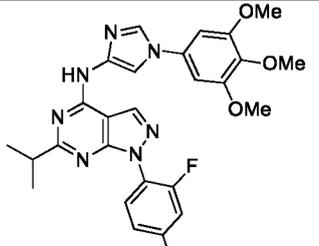
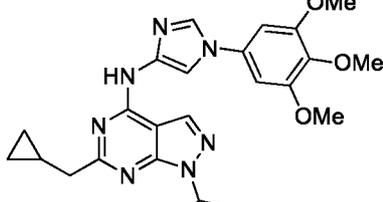
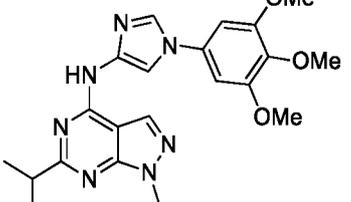
В любом из предыдущих вариантов осуществления R<sup>1a</sup> представляет собой 3,4,5-триметоксифенил, J представляет собой необязательно замещенный алкил, алкенил, циклоалкил, или (циклоалкил)алкил, а R<sup>4</sup>, если присутствует, представляет собой галоген, -C(O)O(алкил), или выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного алкила, алкокси, арила, гетероциклоалкила, циклоалкила и (циклоалкил)алкила.

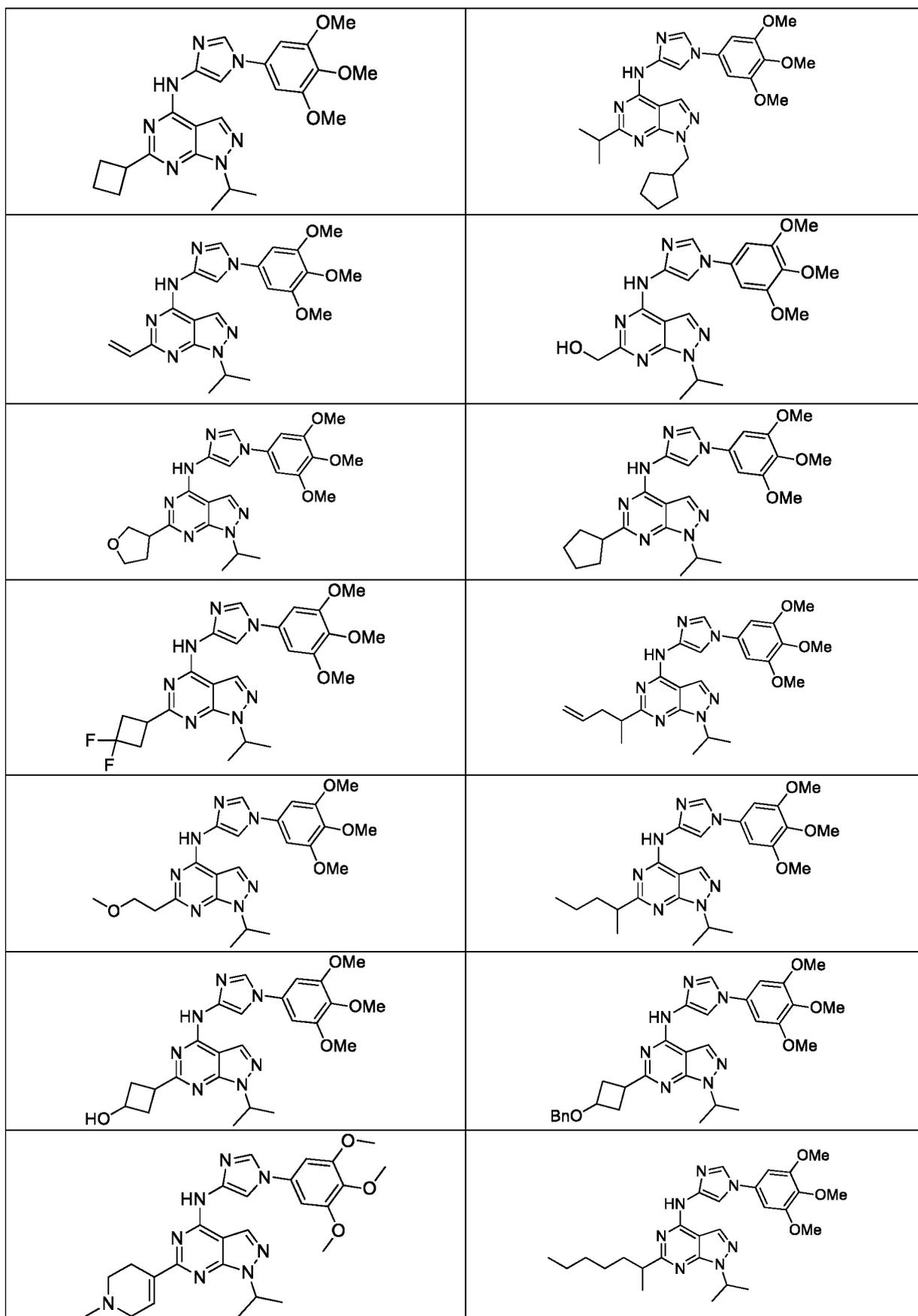
В любом из предыдущих вариантов осуществления R<sup>1a</sup> представляет собой 3,4,5-триметоксифенил, J представляет собой необязательно замещенный алкил, алкенил, циклоалкил, или (циклоалкил)алкил, а R<sup>4</sup>, если присутствует, выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного алкила, циклоалкила или алкокси.

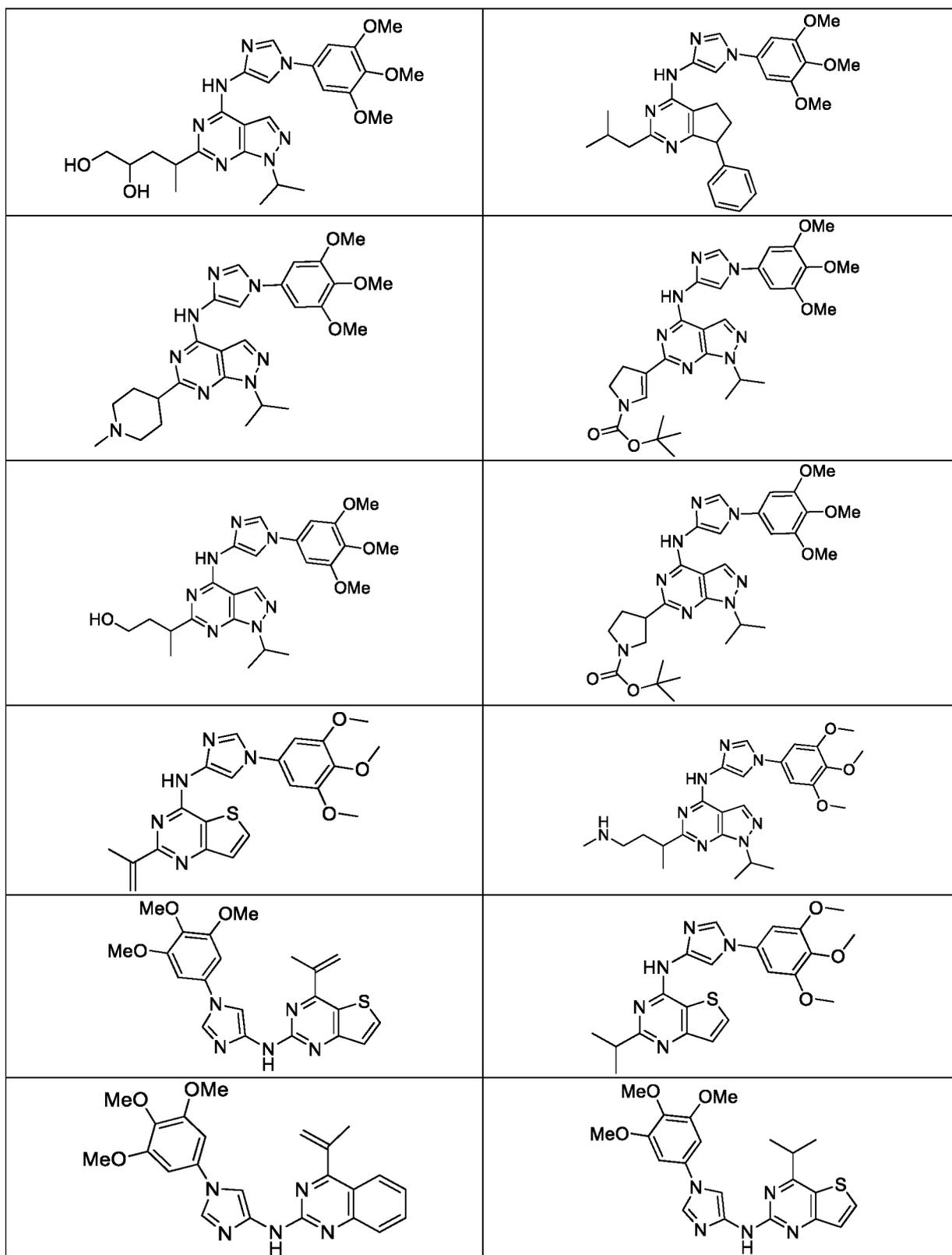
В определенных вариантах осуществления соединение по данному изобретению выбрано из группы, состоящей из соединений, представленных в следующей таблице, или его фармацевтически приемлемой соли:

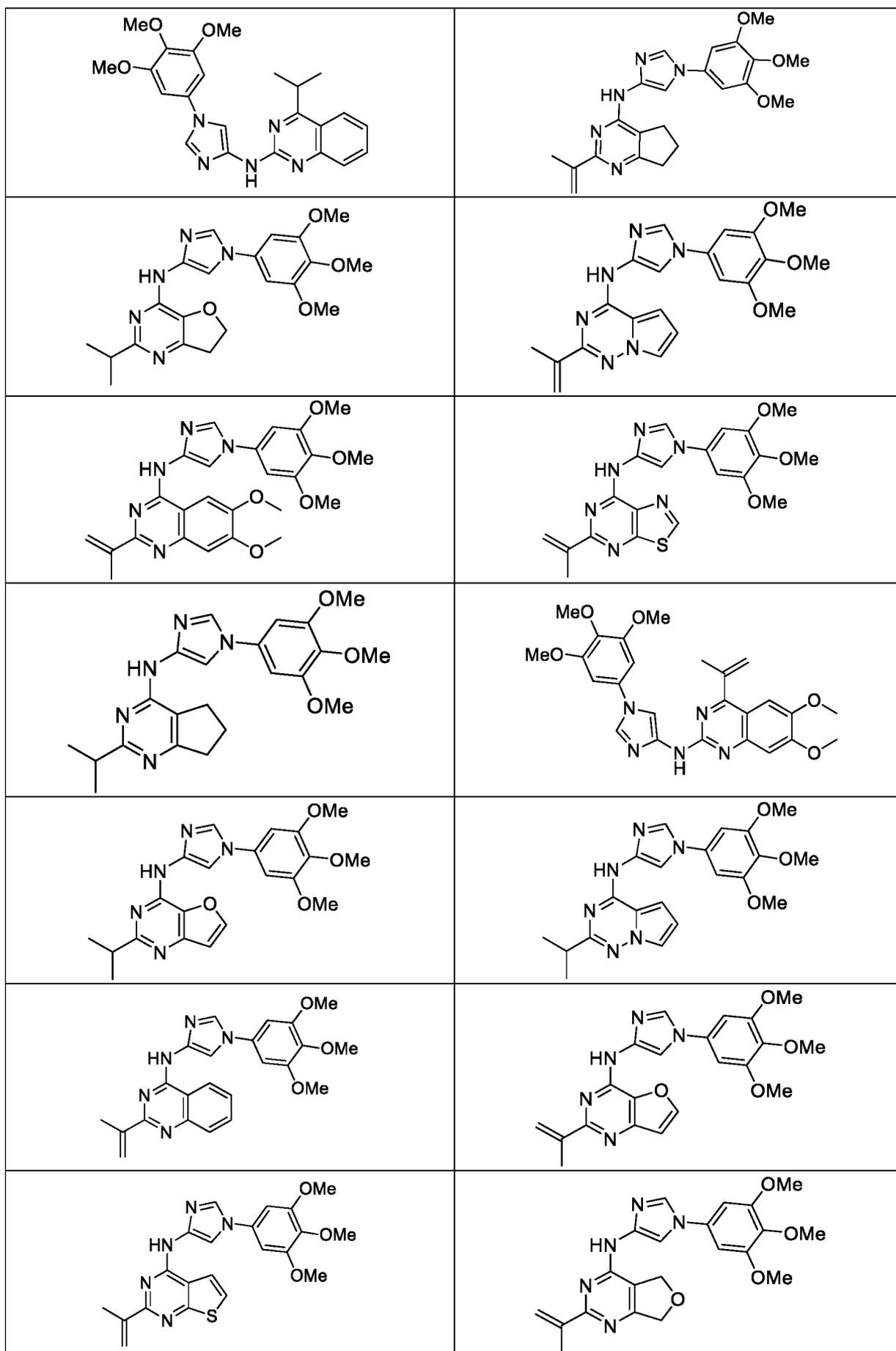


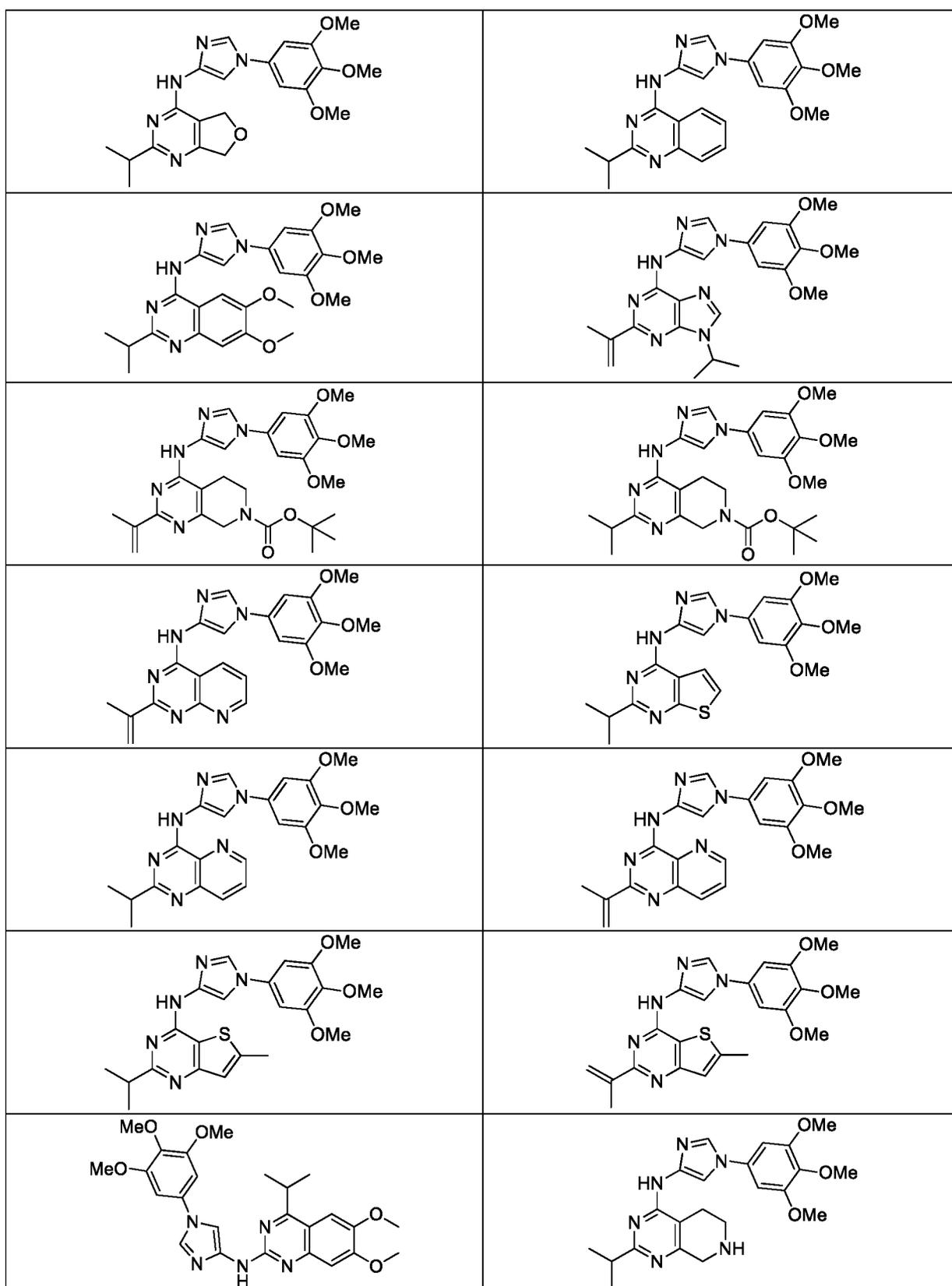


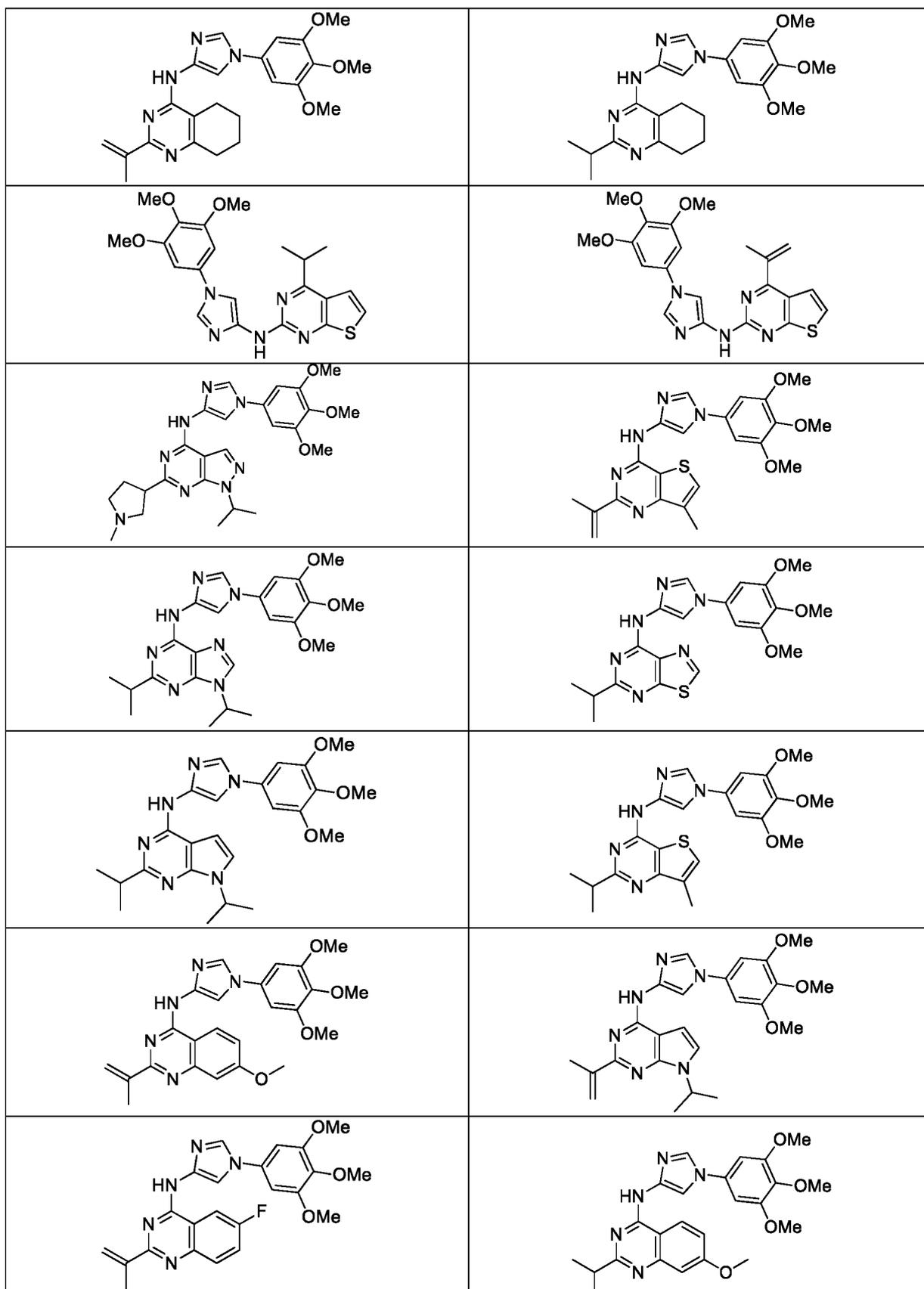
	
	
	
	
	
	

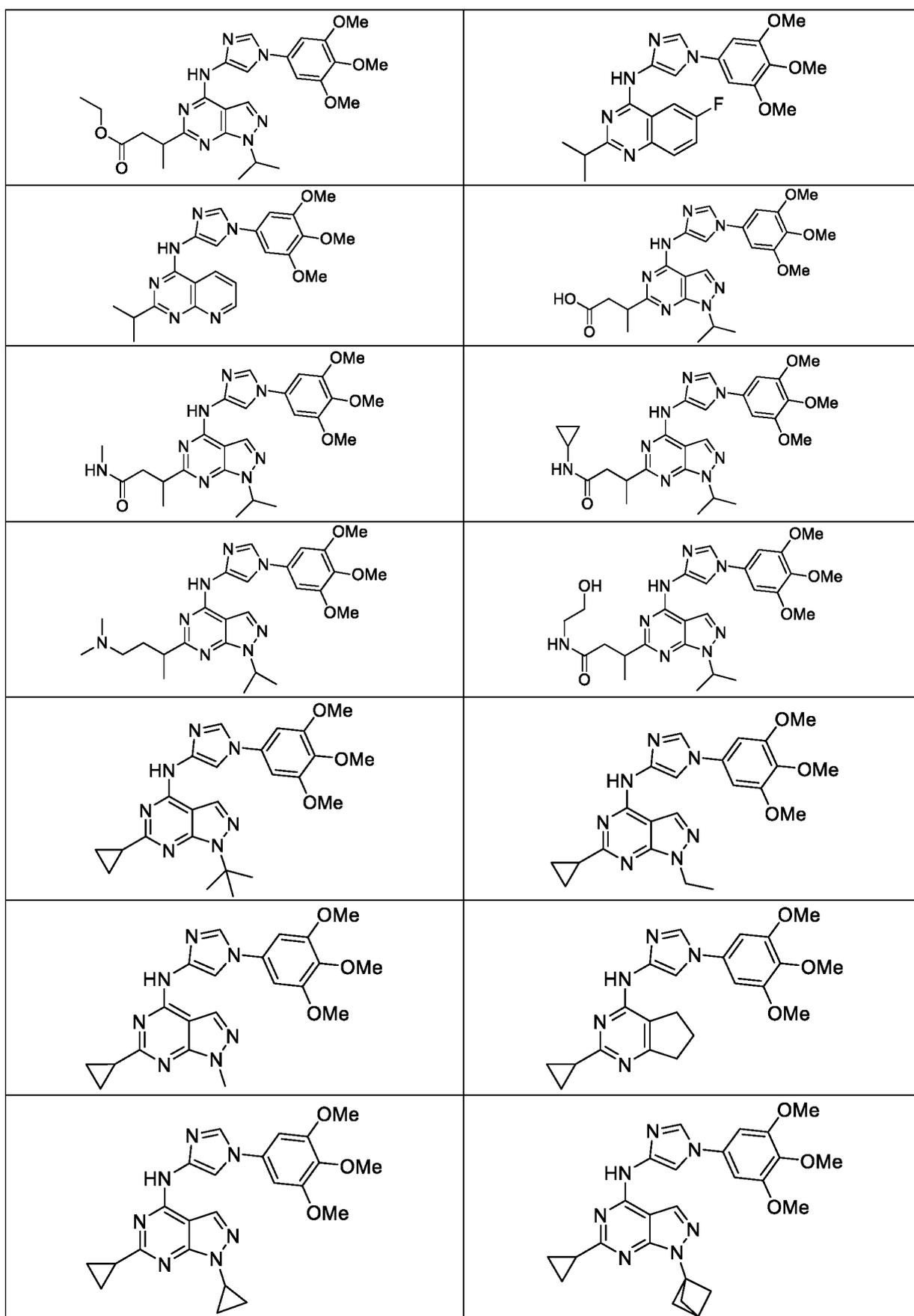


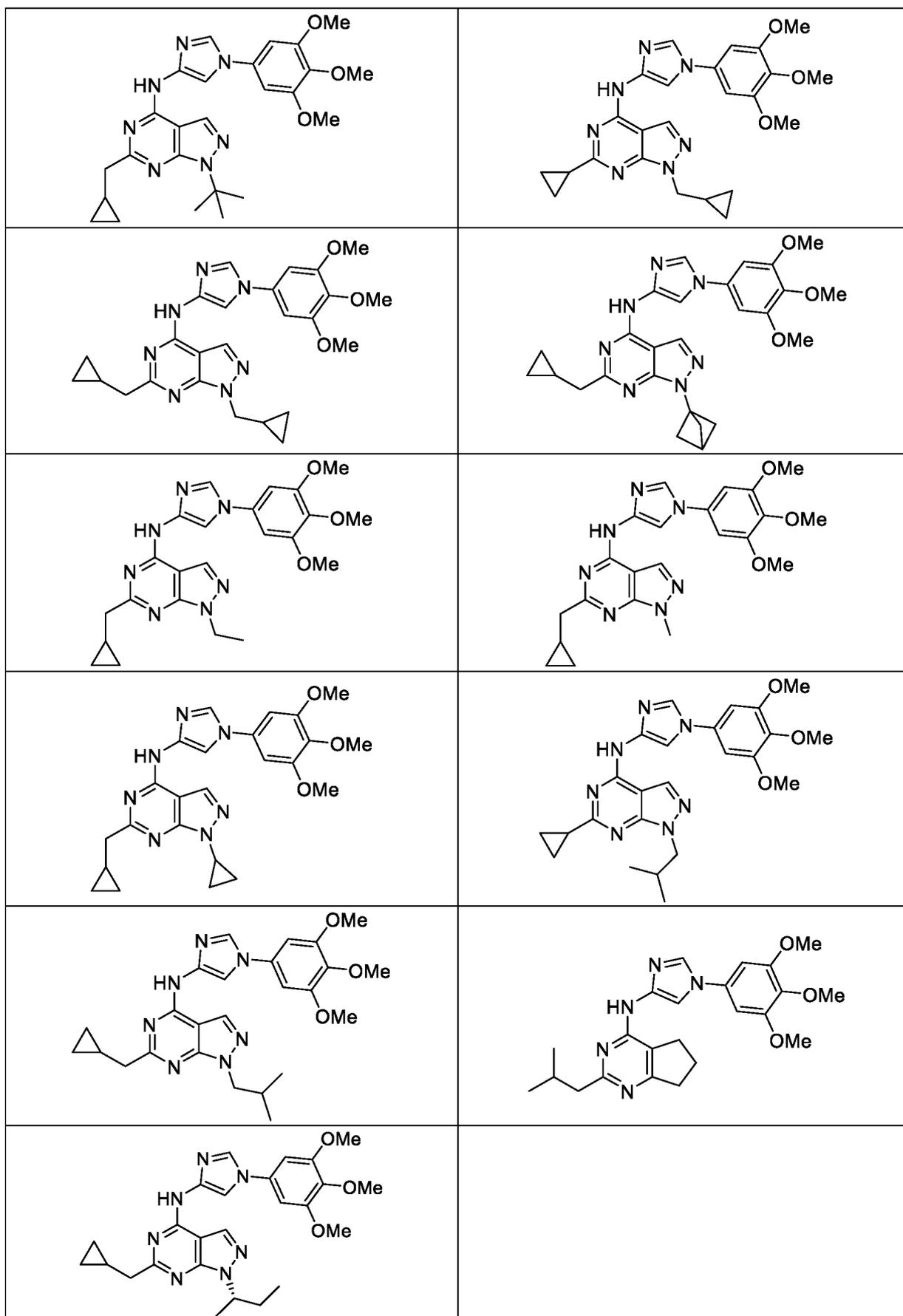




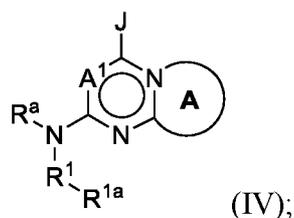
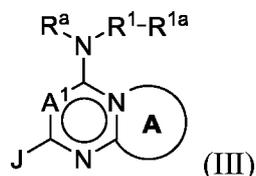








В дополнительных аспектах в изобретении предложено соединение, представленное формулой (III) или формулой (IV):



5 или его фармацевтически приемлемую соль;

где:

А представляет собой конденсированное необязательно замещенное ароматическое  
кольцо, гетероароматическое кольцо, циклоалкильное кольцо,  
циклоалкенильное кольцо, гетероциклоалкильное кольцо или  
10 гетероциклоалкенильное кольцо;

A<sup>1</sup> представляет собой СН или N;

R<sup>a</sup> представляет собой H или алкил;

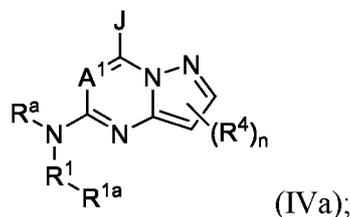
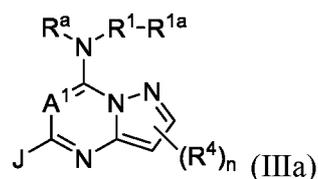
R<sup>1</sup> представляет собой гетероарилен;

15 R<sup>1a</sup> представляет собой H или необязательно замещенный –C(O)алкил, –C(O)арил, –  
C(O)гетероарил, –C(O)O(алкил), –C(O)(гетероцикл), –C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, алкил,  
циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

J представляет собой необязательно замещенный алкил, алкенил, галогеналкил,  
гидроксиалкил, алкоксиалкил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил,  
гетероциклоалкил, (гетероциклоалкил)алкил или гетероциклоалкенил; и

20 каждый R<sup>x</sup> и R<sup>y</sup> независимо представляет собой H, алкил, аралкил, гетероаралкил,  
арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, (циклоалкил)алкил,  
(гетероциклоалкил)алкил или гидроксиалкил.

В определенных вариантах осуществления соединение представлено формулой  
(IIIa) или формулой (IVa):



где:

для каждого случая  $R^4$  независимо представляет собой галоген, циано,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$  или необязательно замещенный алкил, алкенил, галогеналкил, гидроксилалкил, аминоалкил, алкокси, арил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил, (гетероциклоалкил)алкил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, галогенциклоалкил, гидроксциклоалкил, аминоциклоалкил, арилокси, гетероарилокси, арилалкилокси или гетероариалкилокси;

для каждого случая  $R^5$  независимо представляет собой необязательно замещенный алкил, аралкил, арил, гетероаралкил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, (циклоалкил)алкил или (гетероциклоалкил)алкил; и

$n$  равен целому числу от 0–2.

В определенных вариантах осуществления  $A^1$  представляет собой  $\text{CH}$ .

Альтернативно  $A^1$  может представлять собой  $\text{N}$ .

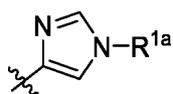
В любой из формул (IIIa) и (IVa) в некоторых вариантах осуществления  $n$  равен 0 или 1.

В любом из предыдущих вариантов осуществления  $R^4$ , если присутствует, представляет собой алкил.

В любом из предыдущих вариантов осуществления  $R^a$  может представлять собой  $\text{H}$ .

В любом из предыдущих вариантов осуществления  $R^1$  представляет собой азотсодержащий гетероарилен, такой как 5-членный азотсодержащий гетероарилен. В любом из предыдущих вариантов осуществления  $R^1$  представляет собой имидазолен.

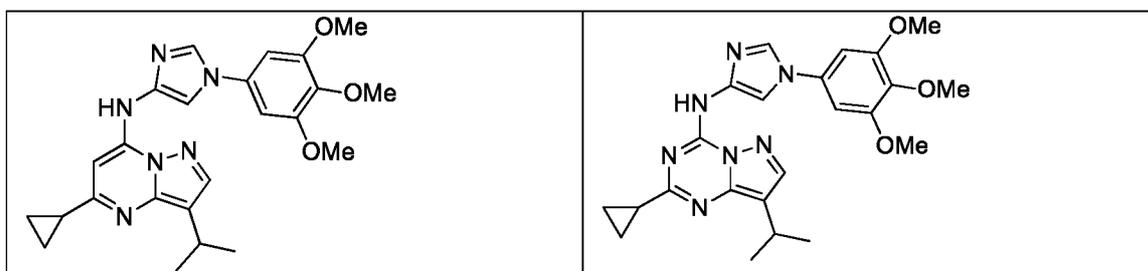
В любом из предыдущих вариантов осуществления  $-R^1-R^{1a}$  представляет



В любом из предыдущих вариантов осуществления  $R^{1a}$  может представлять собой необязательно замещенный фенил. В любом из предыдущих вариантов осуществления  $R^{1a}$  может представлять собой фенил, замещенный одним или более заместителями алкокси. В любом из предыдущих вариантов осуществления  $R^{1a}$  представляет собой 3,4,5-триметоксифенил.

В любом из предыдущих вариантов осуществления  $J$  представляет собой необязательно замещенный циклоалкил.

10 В определенных вариантах осуществления соединение по данному изобретению выбрано из группы, состоящей из соединений, представленных в следующей таблице:



#### *Фармацевтические композиции*

15 Данное изобретение относится к фармацевтическим композициям, каждая из которых содержит одно или более соединений по данному изобретению или их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение по данному изобретению и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит

20 множество соединений по данному изобретению или их фармацевтически приемлемые соли, и фармацевтически приемлемый носитель.

В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция по данному изобретению дополнительно содержит по меньшей мере один дополнительный фармацевтически активный агент, отличный от соединения по

25 данному изобретению. По меньшей мере один дополнительный фармацевтически активный агент может представлять собой агент, пригодный для лечения заболевания

или состояния, на которое может оказать благоприятный эффект на ингибирование киназы ALK2.

Фармацевтические композиции по данному изобретению можно приготовить путем объединения одного или более соединений по данному изобретению или их  
5 фармацевтически приемлемых солей с фармацевтически приемлемым носителем и, необязательно, одним или более дополнительными фармацевтически активными агентами.

#### *Способы применения*

В данном изобретении предложены соединения и их фармацевтически  
10 приемлемые соли, которые могут применяться для лечения или предотвращения заболевания или состояния, лечение которых может принести благоприятный эффект при ингибировании киназы ALK2.

В определенных аспектах данное изобретение относится к способу ингибирования киназы ALK2, включающему введение субъекту, нуждающемуся в  
15 этом, эффективного количества соединения по данному изобретению (например, соединения формулы (I), (II), (III) или (IV)), или его фармацевтически приемлемой соли. В определенных аспектах данное изобретение относится к способу ингибирования киназы ALK2, включающему введение субъекту, нуждающемуся в  
20 этом, некоторого количества соединения по данному изобретению (например, соединения формулы (I), (II), (III) или (IV)), или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых аспектах данное изобретение относится к соединению по данному изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для применения в качестве лекарственного средства.

25 В определенных аспектах в изобретении предложены способы лечения прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии, включающие этап введения субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по данному изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. В определенных аспектах в изобретении предложены способы лечения прогрессирующей  
30 оссифицирующей фибродисплазии, включающие этап введения субъекту, нуждающемуся в этом, некоторого количества соединения по данному изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. В определенных вариантах осуществления данное количество представляет собой эффективное количество.

В данном изобретении также предложен способ лечения рака, включающий этап введения субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по данному изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. В определенных аспектах в изобретении предложен способ лечения  
5 рака, включающий этап введения субъекту, нуждающемуся в этом, некоторого количества соединения по данному изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. В определенных вариантах осуществления данное количество представляет собой эффективное количество.

В некоторых вариантах осуществления рак включает опухоли центральной  
10 нервной системы, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак кожи (включая базальноклеточную карциному, плоскоклеточную карциному и меланому), рак шейки матки, рак матки, рак легких, рак яичников, рак яичка, рак, рак щитовидной железы, астроцитому, глиому, рак поджелудочной железы, рак желудка, рак печени,  
15 рак толстой кишки, рак почки, рак мочевого пузыря, рак пищевода, рак гортани, рак околоушной железы, рак желчевыводящих путей, рак прямой кишки, рак эндометрия, аденокарциномы, мелкоклеточные карциномы, нейробластомы, мезотелиомы, адренокортикальные карциномы, эпителиальные карциномы, десмоидные опухоли, десмопластические мелкокруглоклеточные опухоли, эндокринные опухоли, опухоли семейства саркомы Юинга, герминогенные опухоли, гепатобластомы,  
20 гепатоцеллюлярные карциномы, нерабдомиосаркомы, саркомы мягких тканей, остеосаркомы, периферические примитивные нейроэктодермальные опухоли, ретинобластомы, рабдомиосаркомы и опухоли Вильмса.

В определенных вариантах осуществления рак представляет собой глиому, такую как диффузная внутренняя глиома моста.

В данном изобретении также предложен способ лечения анемии, связанной с  
25 высоким содержанием гепсидина, железорезистентной железодефицитной анемии (IRIDA), анемии хронических заболеваний, анемии, связанной с раком, анемии, связанной с химиотерапией, анемии воспаления или гепсидинпродуцирующей аденомы, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически  
30 эффективного количества соединения по данному изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

В данном изобретении также предложен способ лечения анемии, связанной с высоким содержанием гепсидина, железорезистентной железодефицитной анемии (IRIDA), анемии хронических заболеваний, анемии, связанной с раком, анемии,

связанной с химиотерапией, анемии воспаления или гепсидинпродуцирующей аденомы, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, некоторого количества соединения по данному изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. В определенных вариантах осуществления данное количество

5 представляет собой эффективное количество.

В определенных вариантах осуществления в данном раскрытии предложены способы лечения IRIDA.

В данном изобретении также предложен способ лечения спондилоартрита (SpA), включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически

10 эффективного количества соединения по данному изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

В данном изобретении предложен способ лечения спондилоартрита (SpA), включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, некоторого количества соединения по данному изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. В

15 определенных вариантах осуществления данное количество представляет собой эффективное количество.

Соединения по данному изобретению пригодны при лечении любого заболевания или состояния, лечение которого принесет благоприятный эффект от ингибирования киназы ALK2, что означает, что при таком заболевании или состоянии

20 было бы желательно снизить активность киназы ALK2. Например, может быть желательно снизить активность киназы ALK2 в условиях неадекватной активации или гиперактивации киназы ALK2.

В любом из вышеперечисленных случаев субъекту также можно вводить дополнительный фармацевтически активный агент, отличный от соединения по

25 данному изобретению.

#### *Составы, пути введения и дозировка*

Соединения по данному изобретению и их фармацевтически приемлемые соли, отдельно или в составе фармацевтической композиции, можно вводить

30 млекопитающему-хозяину, такому как пациент-человек, в различных формах, адаптированных к выбранному пути введения. например, перорально или парентерально, внутривенно, внутривентриально, внутримышечно, местно или подкожно. Дополнительные пути введения также предусмотрены изобретением.

Таким образом, настоящие соединения или их фармацевтически приемлемые соли можно вводить системно, например, перорально, в сочетании с фармацевтически приемлемой несущей средой, такой как инертный разбавитель или усваиваемый пищевой носитель. Они могут быть заключены в желатиновые капсулы с твердой или мягкой оболочкой, могут быть спрессованы в таблетки или могут быть включены непосредственно в пищу пациента. Для перорального терапевтического введения активное соединение или его фармацевтически приемлемая соль могут быть объединены с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями и применяться в форме таблеток для приема внутрь, трансбуккальных таблеток, пастилок, капсул, эликсиров, суспензий, сиропов, вафель, и тому подобного. В некоторых вариантах осуществления такие композиции и препараты содержат по меньшей мере 0,1% по массе активного соединения или его фармацевтически приемлемой соли. Процентное содержание активного соединения или его фармацевтически приемлемой соли в таких композициях и препаратах может, конечно, варьироваться и обычно может составлять от около 2% до около 60% массы данной стандартной лекарственной формы. В некоторых вариантах осуществления количество активного соединения или его фармацевтически приемлемой соли в таких композициях составляет терапевтически эффективное количество.

Таблетки, пастилки, пилюли, капсулы и т. п. могут также содержать следующие разбавители и носители: связующие, такие как трагакантовая камедь, аравийская камедь, кукурузный крахмал или желатин; эксципиенты, такие как дикальцийфосфат; разрыхлитель, такой как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, альгиновая кислота и т. п.; смазывающее вещество, такое как стеарат магния; и может быть добавлен подсластитель, такой как сахароза, фруктоза, лактоза или аспартам, или ароматизатор, такой как мята перечная, масло грушанки или вишневый ароматизатор. Когда стандартной лекарственной формой является капсула, она может содержать, кроме материалов вышеуказанного типа, жидкий носитель, такой как растительное масло или полиэтиленгликоль. Различные другие материалы могут присутствовать в качестве покрытий или иным образом модифицировать физическую форму твердой стандартной лекарственной формы. Например, таблетки, пилюли или капсулы могут быть покрыты желатином, воском, шеллаком или сахаром и т. п. Сироп или эликсир может содержать активное соединение или его фармацевтически приемлемую соль, сахарозу или фруктозу в качестве подсластителя, метил- и пропилпарабены в качестве консервантов, краситель и ароматизатор, такой как вишневый или апельсиновый

ароматизатор. Конечно, любой материал, используемый при приготовлении любой стандартной лекарственной формы, должен быть фармацевтически приемлемым и по существу нетоксичным в используемых количествах. Кроме того, активное соединение или его фармацевтически приемлемая соль могут быть включены в препараты и  
5 устройства с замедленным высвобождением.

Активное соединение или его фармацевтически приемлемую соль также можно вводить внутривенно или внутривенно путем инфузии или инъекции. Растворы активного соединения или его фармацевтически приемлемой соли можно приготовить в воде или физиологически приемлемом водном растворе, необязательно смешанном с  
10 нетоксичным поверхностно-активным веществом. Дисперсии также могут быть приготовлены в глицерине, жидких полиэтиленгликолях, триацетине и их смесях, а также в маслах. В обычных условиях хранения и использования эти препараты содержат консервант для предотвращения роста микроорганизмов.

Фармацевтические лекарственные формы, подходящие для инъекций или  
15 инфузий, могут включать стерильные водные растворы или дисперсии или стерильные порошки, содержащие активное соединение или его фармацевтически приемлемую соль, которые адаптированы для импровизации при приготовлении стерильных инъекционных или инфузионных растворов или дисперсий, необязательно инкапсулированных в липосомы. Во всех случаях конечная лекарственная форма  
20 должна быть стерильной, текучей и стабильной в условиях производства и хранения. Жидкий носитель или несущая среда может представлять собой растворитель или жидкую дисперсионную среду, содержащую, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль, жидкие полиэтиленгликоли и т. п.), растительные масла, нетоксичные сложные эфиры глицерина и их подходящие смеси.  
25 Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, за счет образования липосом, за счет поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий или за счет использования поверхностно-активных веществ. Предотвращение воздействия микроорганизмов может быть обеспечено с помощью разных антибактериальных и противогрибковых агентов, таких как, например, парабены, хлорбутанол, фенол,  
30 сорбиновая кислота, тимерозал, и тому подобное. Во многих случаях будет предпочтительно включать изотонические агенты, например сахара, буферы или хлорид натрия. Пролонгированная абсорбция инъекционных композиций может быть достигнута путем использования в композициях агентов, замедляющих абсорбцию, например моностеарата алюминия и желатина.

Стерильные растворы для инъекций готовят путем включения активного соединения или его фармацевтически приемлемой соли в необходимом количестве в соответствующий растворитель с различными другими ингредиентами, перечисленными выше, по мере необходимости, с последующей стерилизацией  
5 фильтрованием. В случае стерильных порошков для получения стерильных растворов для инъекций способы приготовления могут включать вакуумную сушку и лиофильную сушку, которые дают порошок активного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, а также любой дополнительный желаемый ингредиент, присутствующий в предварительно стерильно отфильтрованных  
10 растворах.

Для местного применения активное соединение или его фармацевтически приемлемая соль могут применяться в чистом виде, т. е. когда они представляют собой жидкости. Однако обычно желательно наносить их на кожу в виде композиций или составов в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем, подходящим для  
15 дерматологического применения, который может быть твердым или жидким.

Подходящие твердые носители включают мелкодисперсные твердые вещества, такие как тальк, глина, микрокристаллическая целлюлоза, диоксид кремния, оксид алюминия и т. п. Подходящие жидкие носители включают воду, спирты или гликоли или водно-спиртовые/гликолевые смеси, в которых активное соединение или его  
20 фармацевтически приемлемая соль могут быть растворены или диспергированы в эффективных количествах, необязательно с помощью нетоксичных поверхностно-активных веществ. Адьюванты, такие как отдушки и дополнительные антимикробные агенты, могут быть добавлены для оптимизации свойств для данного применения. Полученные жидкие композиции можно наносить с впитывающих прокладок,  
25 использовать для пропитки бинтов и других повязок или распылять на пораженный участок с помощью распылителей помпового или аэрозольного типа.

Загустители, такие как синтетические полимеры, жирные кислоты, соли и сложные эфиры жирных кислот, жирные спирты, модифицированные целлюлозы или модифицированные минеральные материалы, также можно использовать с жидкими  
30 носителями для образования пастообразных паст, гелей, мазей, мыла и т. п. для нанесения непосредственно на кожу пользователя.

Примеры подходящих дерматологических композиций, которые можно использовать для доставки соединений по данному изобретению или их фармацевтически приемлемых солей в кожу, известны в данной области техники;

например, см. Jacquet et al. (патент США № 4 608 392; включенный в данный документ посредством ссылки), Geria (патент США № 4 992 478; включенный в данный документ посредством ссылки), Smith et al. (патент США № 4 559 157; включенный в данный документ посредством ссылки), и Wortzman (патент США № 4 820 508;

5 включенный в данный документ посредством ссылки).

Подходящие дозы активного соединения или его фармацевтически приемлемой соли можно определить, по меньшей мере, первоначально, путем сравнения их активности *in vitro* и активности *in vivo* на животных моделях. Способы экстраполяции эффективных доз мышей и других животных на человека известны в данной области  
10 техники; например, см. патент США № № 4 938 949 (включенный в данный документ посредством ссылки).

Количество необходимого для применения при лечении активного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, будет зависеть не только от конкретного соединения или соли, но также и от пути введения, характера подлежащего лечению  
15 заболевания, возраста и состояния пациента, и, в конечном счете, будет зависеть от решения лечащего врача или клинициста.

Однако в целом подходящая доза будет находиться в диапазоне от около 0,5 до около 100 мг/кг массы тела реципиента в сутки, например, от около 3 до около 90 мг/кг массы тела в сутки, от около 6 до около 75 мг на килограмм массы тела в сутки, от  
20 около 10 до около 60 мг/кг массы тела в сутки, или от около 15 до около 50 мг/кг массы тела в сутки.

Активное соединение или его фармацевтически приемлемая соль могут быть удобно приготовлены в виде стандартной лекарственной формы; например, содержащие от 5 до 1000 мг, от 10 до 750 мг или от 50 до 500 мг активного соединения  
25 или его фармацевтически приемлемой соли на стандартную лекарственную форму. В одном варианте осуществления изобретение в данном изобретении предложена композиция, содержащая активное соединение или его фармацевтически приемлемую соль, составленную в виде такой стандартной лекарственной формы. Желаемая доза может быть удобно представлена в виде разовой дозы или в виде разделенных доз для  
30 введения через соответствующие интервалы, например, в виде двух, трех, четырех или более поддоз в день. Сама поддоза может быть дополнительно разделена, например, на несколько отдельных введений с небольшим интервалом.

Активное соединение или его фармацевтически приемлемая соль также могут быть введены в комбинации с другими терапевтическими агентами, например,

другими агентами, которые подходят для лечения или предотвращения заболевания или состояния, лечение которых принесет благоприятный эффект от ингибирования киназы ALK2.

Другие системы доставки могут включать системы доставки с пролонгированным высвобождением, отсроченным высвобождением или пролонгированным высвобождением, такие как хорошо известные в данной области. В таких системах можно избежать повторного введения активного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, что повышает удобство для субъекта и врача. Многие типы систем доставки высвобождения доступны и известны специалистам в данной области техники. Может быть желательным применение имплантата длительного действия с замедленным высвобождением. Долгосрочное высвобождение, как используется в данном документе, означает, что система доставки или имплантат сконструированы и приспособлены для доставки терапевтических уровней активного соединения или его фармацевтически приемлемой соли в течение по меньшей мере 30 дней, а предпочтительно 60 дней.

В некоторых вариантах осуществления активное соединение или его фармацевтически приемлемая соль составлены для внутриглазного введения, например, для прямой инъекции или введения внутри или в сочетании с внутриглазным медицинским устройством.

Активное соединение или его фармацевтически приемлемая соль могут быть приготовлены для введения в медицинское устройство, которое может включать любые из множества обычных графтов, стентов, включая стент-графты, катетеры, баллоны, корзины или другие устройства, которые могут быть развернуты или постоянно имплантированы в просвет тела. В качестве конкретного примера было бы желательно иметь устройства и способы, которые могут доставлять соединения по данному изобретению или их фармацевтически приемлемые соли в область тела, подвергшуюся лечению с помощью интервенционной техники.

В иллюстративных вариантах осуществления активное соединение или его фармацевтически приемлемая соль могут быть помещены в медицинское устройство, такое как стент, и доставлены в место лечения для лечения части тела.

Стенты использовались в качестве средств доставки терапевтических агентов (т. е. лекарственных средств). Внутрисосудистые стенты обычно постоянно имплантируют в коронарные или периферические сосуды. Конструкции стентов включают конструкции патента США № 4 733 655 (Palmaz), патента США № 4 800

882 (Gianturco) или патента США № 4 886 062 (Wiktor). К таким конструкциям относятся как металлические, так и полимерные стенты, а также саморасширяющиеся и баллонно-расширяемые стенты. Стенты также можно использовать для доставки лекарственного средства в место контакта с сосудистой сетью, как описано в патенте  
5 США № 5 102 417 (Palmaz), патенте США № 5 419 760 (Narciso, Jr.), патенте США № 5 429 634 (Narciso, Jr.), и международных патентных заявках WO 91/12779 (Medtronic, Inc.) и WO 90/13332 (Cedars-Sinai Medical Center), например.

Термин «помещенный» означает, что активное соединение или его фармацевтически приемлемая соль покрывают, адсорбируют, помещают или иным  
10 образом вводят в устройство способами, известными в данной области. Например, активное соединение или его фармацевтически приемлемая соль могут быть внедрены и высвобождены изнутри («матричный тип») или окружены и высвобождены через полимерные материалы («резервуарного типа»), которые покрывают или охватывают медицинское устройство. В последнем примере активное соединение или его  
15 фармацевтически приемлемая соль могут быть захвачены полимерными материалами или связаны с полимерными материалами с использованием одного или более методов получения таких материалов, известных в данной области. В других составах активное соединение или его фармацевтически приемлемая соль могут быть связаны с поверхностью медицинского устройства без необходимости нанесения покрытия,  
20 например, с помощью отделяемых связей, и высвобождаются со временем или могут быть удалены с помощью активного вещества. механических или химических процессах. В других составах активное соединение или его фармацевтически приемлемая соль могут находиться в постоянно иммобилизованной форме, которая представляет активное соединение в месте имплантации.

25 В определенных вариантах осуществления активное соединение или его фармацевтически приемлемая соль могут быть включены в полимерные композиции во время формирования биосовместимых покрытий для медицинских устройств, таких как стенты. Покрытия, полученные из этих компонентов, обычно однородны и могут быть использованы для покрытия ряда устройств, предназначенных для имплантации.

30 Полимер может быть либо биостабильным, либо биорассасывающимся полимером в зависимости от желаемой скорости высвобождения или желаемой степени стабильности полимера, но часто для этого варианта осуществления подходит биорассасывающийся полимер, поскольку, в отличие от биостабильного полимера, он обычно не будет присутствовать длительное время после имплантации, чтобы вызвать

любой неблагоприятный, хронический местный ответ. Биоабсорбируемые полимеры, которые можно использовать, включают, но не ограничиваются ими, поли(L-молочную кислоту), поликапролактон, полигликолид (PGA), поли(лактид-со-гликолид) (PLLA/PGA), поли(гидроксибутират), поли(гидроксибутират-ковалерат),

5 полидиоксанон, полиортоэфир, полиангидрид, поли(гликолевую кислоту), поли(d-молочную кислоту), поли(l-молочную кислоту), поли(D, L-молочную кислоту), поли(D, L-лактид) (PLA), поли(l-лактид) (PLLA), поли(гликолевую кислоту-со-триметиленкарбонат) (PGA/PTMC), полиэтиленоксид (PEO), полидиоксанон (PDS), полифосфозфир, полифосфозфируретан, поли(аминокислоты), цианоакрилаты,

10 поли(триметиленкарбонат), поли(иминокарбонат), сополи(эфиры-сложные эфиры) (например, PEO/PLA), полиалкиленоксалаты, полифосфазены и биомолекулы, такие как фибрин, фибриноген, целлюлоза, крахмал, коллаген и гиалуроновая кислота, полиэпсилон капролактон, полигидроксимасляная кислота, полиортоэфиры, полиацетали, полидигидропираны, полицианоакрилаты, сшитые или амфипатические

15 блок-сополимеры гидрогелей и другие подходящие биорассасывающиеся полимеры, известные в данной области техники. Кроме того, можно использовать биостабильные полимеры с относительно низкой хронической реакцией тканей, такие как полиуретаны, силиконы и полиэфиры, а также другие полимеры, если их можно растворять и отверждать или полимеризовать на медицинском устройстве, такие как

20 полиолефины, сополимеры полиизобутилен и этилен-альфаолефинов; акриловые полимеры и сополимеры, винилгалогенидные полимеры и сополимеры, такие как поливинилхлорид; поливинилпирролидон; поливиниловые эфиры, такие как поливинилметилэфир; поливинилиденгалогениды, такие как поливинилиденфторид и поливинилиденхлорид; полиакрилонитрил,

25 поливинилкетоны; ароматические соединения поливинила, такие как полистирол, сложные эфиры поливинила, такие как поливинилацетат; сополимеры мономеров винила друг с другом и олефинами, такие как сополимеры этилен-метилметакрилата, сополимеры акрилонитрила-стирола, смолы ABS и сополимеры этилен-винилацетата; сополимер пирана; полигидрокси-пропил-метакриламид-фенол; полигидроксиэтил-

30 аспартамид-фенол; полиэтиленоксид-полилизин, замещенный пальмитоильными остатками; полиамиды, такие как нейлон 66 и поликапролактан; алкидные смолы, поликарбонаты; полиоксиметилены; полиимиды; простые полиэфиры; эпоксидные смолы, полиуретаны; вискоза; вискоза-триацетат; целлюлоза, ацетат целлюлозы,

бутират целлюлозы; бутират ацетата целлюлозы; целлофан; нитрат целлюлозы; пропионат целлюлозы; эфиры целлюлозы; и карбоксиметилцеллюлоза.

Полимеры и полупроницаемые полимерные матрицы могут быть сформованы в изделия определенной формы, такие как клапаны, стенты, трубки, протезы и т. п.

5 В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение по данному изобретению или его фармацевтически приемлемая соль связаны с полимерной или полупроницаемой полимерной матрицей, которая сформирована в виде стента или устройства для стент-графта.

10 Как правило, полимеры наносят на поверхность имплантируемого устройства путем центрифугирования, погружения или распыления. Для этой цели также могут быть использованы дополнительные методы, известные в данной области техники. Методы распыления включают традиционные методы, а также методы микроосаждения с помощью струйного типа дозатора. Кроме того, полимер может быть нанесен на имплантируемое устройство с помощью фотошаблона, чтобы  
15 разместить полимер только на определенных частях устройства. Это покрытие устройства обеспечивает равномерный слой вокруг устройства, что позволяет улучшить диффузию различных аналитов через покрытие устройства.

В определенных вариантах осуществления изобретения соединение по данному изобретению или его фармацевтически приемлемая соль составляют для  
20 высвобождения из полимерного покрытия в окружающую среду, в которой находится медицинское устройство. Предпочтительно активное соединение или его фармацевтически приемлемая соль высвобождаются контролируемым образом в течение длительного периода времени (например, месяцев) с использованием по меньшей мере одного из нескольких хорошо известных методов, включающих  
25 полимерные носители или слои для контроля элюирования. Некоторые из этих методов описаны в заявке на патент США 2004/0243225A1, полное описание которой включено в данный документ в полном объеме.

Кроме того, как описано, например, в патенте США № 6 770 729, который включен в данный документ в полном объеме, реагенты и условия реакции  
30 полимерных композиций можно регулировать таким образом, чтобы можно было контролировать высвобождение активного соединения или его фармацевтически приемлемой соли из полимерного покрытия. Например, коэффициент диффузии одного или более полимерных покрытий можно модулировать для регулирования высвобождения активного соединения или его фармацевтически приемлемой соли из

полимерного покрытия. В вариации на эту тему можно контролировать коэффициент диффузии одного или более полимерных покрытий, чтобы модулировать способность анализита, присутствующего в среде, в которой находится медицинское устройство (например, анализита, который способствует разрушению или гидролизу некоторой части полимера) для доступа к одному или более компонентам полимерной композиции (и, например, для модулирования тем самым высвобождения активного соединения или его фармацевтически приемлемой соли из полимерного покрытия).  
5  
Еще один вариант осуществления изобретения включает устройство, имеющее множество полимерных покрытий, каждое из которых имеет множество коэффициентов диффузии. В таких вариантах осуществления изобретения высвобождение активного соединения или его фармацевтически приемлемой соли из полимерного покрытия можно регулировать с помощью множества полимерных покрытий.  
10

В еще одном варианте осуществления изобретения высвобождение активного соединения или его фармацевтически приемлемой соли из полимерного покрытия регулируется путем модулирования одного или более свойств полимерной композиции, таких как наличие одного или более эндогенных или экзогенных соединений, или, альтернативно, рН полимерной композиции. Например, определенные полимерные композиции могут быть разработаны для высвобождения активного соединения или его фармацевтически приемлемой соли в ответ на снижение рН полимерной композиции.  
15  
20

### *Наборы*

Также предложены наборы, содержащие соединение по данному изобретению. В одном варианте осуществления предложен набор, содержащий соединение по данному изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один упаковочный материал, а также инструкции по введению соединения по данному изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и другого терапевтического агента или агентов для млекопитающего для лечения или предотвращения заболевания или состояния, при которых имело бы благоприятный эффект ингибирование ALK2. В одном варианте осуществления млекопитающее представляет собой человека. В одном специфическом варианте осуществления млекопитающее представляет собой человека.  
25  
30

В другом варианте осуществления предложен набор, содержащий соединение по данному изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей

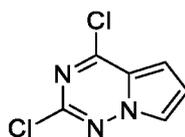
мере один другой терапевтический агент, упаковочный материал, а также инструкции по введению соединения по данному изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и другого терапевтического агента или агентов для млекопитающего для лечения или предотвращения заболевания или состояния, при которых имело бы  
5 благоприятный эффект ингибирование ALK2. В одном специфическом варианте осуществления млекопитающее представляет собой человека.

Специалисту в соответствующей области техники будет понятно, что другие подходящие модификации и адаптации композиций и способов, описанных в данном документе, очевидны из описания изобретения, содержащегося в данном документе, с  
10 учетом информации, известной среднему специалисту в данной области, и могут быть выполнено без выхода за рамки объема изобретения или любого его варианта осуществления.

### ПРИМЕРЫ

15 Теперь, после подробного описания данного изобретения, его можно будет более ясно понять со ссылкой на следующие примеры, которые включены в данный документ только в целях иллюстрации и не предназначены для ограничения изобретения.

Для целей настоящего изобретения числовые дескрипторы «пирроло[2,1-  
20 f][1,2,4]триазин» и «пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин» и т. п. в контексте химического названия, предусмотренного для соединения, раскрытого в данном документе, понимаются как синонимы и, следовательно, могут быть и иногда используются взаимозаменяемо. В качестве неограничивающего примера химические названия «2,4-  
дихлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин» и «2,4-дихлорпирроло[1,2-f][1,2,4]триазин» оба  
25 понимаются как относящиеся к соединению, имеющему следующую структуру:



В качестве другого неограничивающего примера химические названия «2-хлор-N-(1-  
30 метил-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин» и «2-хлор-N-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)пирроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4-амин» оба понимаются как относящиеся к соединению, имеющему следующую структуру:

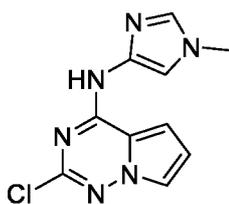
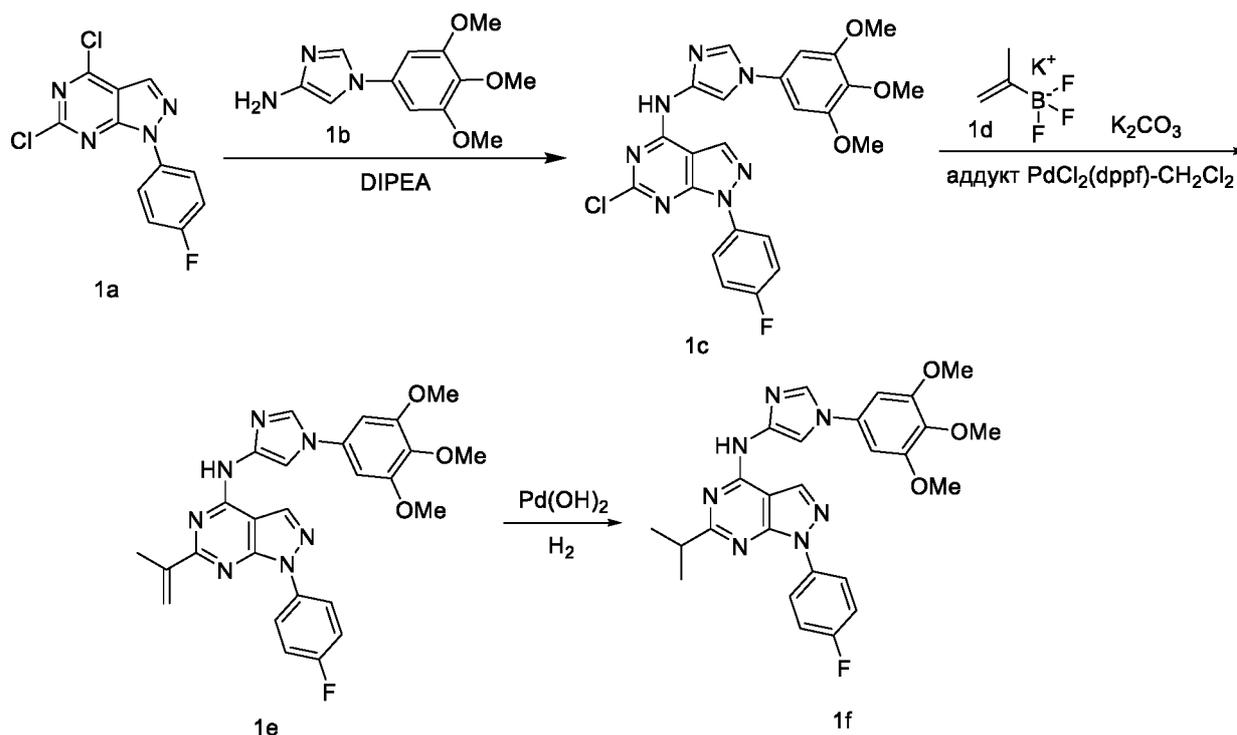


Схема 1



5

Получение 1-(4-фторфенил)-6-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**1f**)

Стадия-1: Получение 6-хлор-1-(4-фторфенил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**1c**)

10 К раствору 4,6-дихлор-1-(4-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**1a**) (3 г, 10,60 ммоль; номер CAS 1251465-40-3) в 2-пропанол (20 мл) добавляли DIPEA (5,55 мл, 31,8 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (**1b**) (2,77 г, 11,13 ммоль; полученный в соответствии с процедурой, описанной в Kotian, P. L. et al.

международная заявка PCT (2018), WO 2018/232094 A1; 20181220; включенные

15 посредством ссылки) и нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь медленно охлаждали, добавляя ледяную воду, а полученное твердое вещество собирали фильтрацией с получением 6-хлор-1-(4-фторфенил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина

(**1c**) (3,6 г, выход 69%) в виде желтого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 11,56 (с, 1H, D<sub>2</sub>O обменивающийся), 8,71 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,09 (дд, *J* = 8,6, 5,0 Гц, 2H), 7,90 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,50 – 7,38 (м, 2H), 6,94 (с, 2H), 3,88 (с, 6H), 3,70 (с, 3H); МС (ИЭР+): 496,10 (M+1); (ИЭР-): 494,10 (M-1).

5 Стадия-2: Получение 1-(4-фторфенил)-6-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**1e**)  
К дегазированному раствору 6-хлор-1-(4-фторфенил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**1c**) (364 мг, 2,63 ммоль) в ДМФА/H<sub>2</sub>O (5 мл, соотношение: 4:1) добавляли изопрופןилтрифторборат калия (**1d**)  
10 (273 мг, 1,842 ммоль; номер CAS 395083-14-4), карбонат калия (364 мг, 2,63 ммоль), аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (172 мг, 0,211 ммоль), а полученную смесь нагревали при 150 °С в течение 1 ч в микроволновом реакторе. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой, соевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной  
15 флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0–80%] с получением 1-(4-фторфенил)-6-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**1e**) (243 мг, выход 46%); <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 11,12 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,36 – 8,28 (м, 2H), 8,26 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,49 – 7,38 (м, 2H), 6,96 (с, 2H), 6,59 – 6,48 (м, 1H), 5,66 – 5,57  
20 (м, 1H), 3,88 (с, 6H), 3,70 (с, 3H), 2,33 (с, 3H).

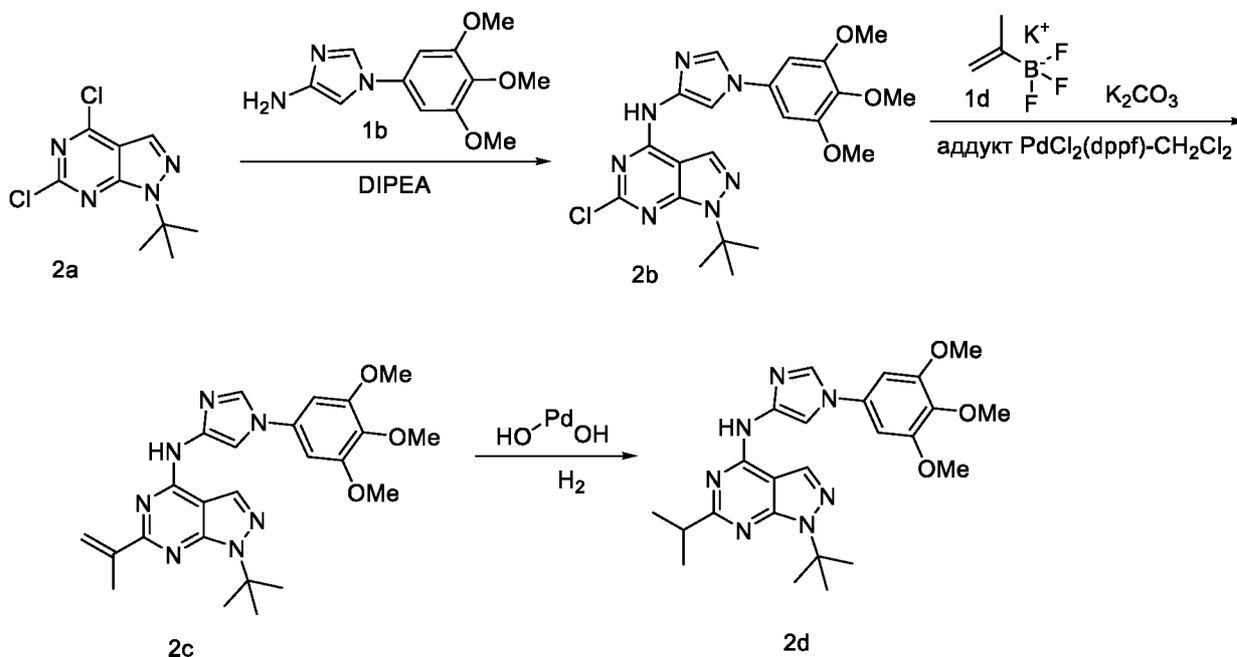
Стадия-3: Получение 1-(4-фторфенил)-6-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**1f**)

К дегазированному раствору 1-(4-фторфенил)-6-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**1e**) (240  
25 мг, 0,48 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли гидроксид палладия на угле (13,44 мг, 0,096 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 12 ч при КТ в атмосфере H<sub>2</sub> из баллона H<sub>2</sub> (48,2 мг, 23,93 ммоль). Затем реакционную смесь снова заполнили аргоном и отфильтровали через небольшой слой целита. Растворитель удаляли, полученный остаток очищали обращенно-фазной колоночной хроматографией [колонка C18,  
30 элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0–100%] с получением HCl соли 1-(4-фторфенил)-6-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**1f**) (45 мг, выход 19%) в виде белого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 11,60 (с, 1H, D<sub>2</sub>O обменивающийся), 8,65 (с, 2H), 8,30 – 8,21 (м, 2H), 8,17 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,42 (т, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,02 (с, 2H), 3,88

(с, 6H), 3,71 (с, 3H), 3,23 – 3,09 (м, 1H), 1,39 (д,  $J = 6,9$  Гц, 6H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -115,98; МС (ИЭР+): 504,2 (M+1); (ИЭР-): 502,2 (M-1); Анализ рассчитывали для  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{FN}_7\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ : С, 55,96; Н, 5,24; Cl, 6,35; N, 17,57; найдено: С, 56,04; Н, 5,44; Cl, 6,55; N, 17,52.

5

Схема 2



Получение 1-(*трет*-бутил)-6-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**2d**)

10 Стадия-1: Получение 1-(*трет*-бутил)-6-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**2b**)

15 Соединение **2b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 1, из 1-(*трет*-бутил)-4,6-дихлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**2a**) (7,8 г, 31,8 ммоль; номер CAS 864292-49-9) в 2-пропанол (40 мл), используя DIPEA (16,67 мл, 95 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (**1b**) (7,93 г, 31,8 ммоль) и при  
20 кипячении с обратным холодильником в течение 3 ч. Это дало после обработки 1-(*трет*-бутил)-6-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**2b**) (8,9 г, 61%) в виде желтого твердого вещества;  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,31 (с, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  обменивающийся), 8,44 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,88 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 6,93 (с, 2H), 3,88 (с, 6H), 3,70 (с, 3H), 1,70 (с, 9H); МС (ИЭР+): 458,10 (M+1); (ИЭР-): 456,10 (M+1).

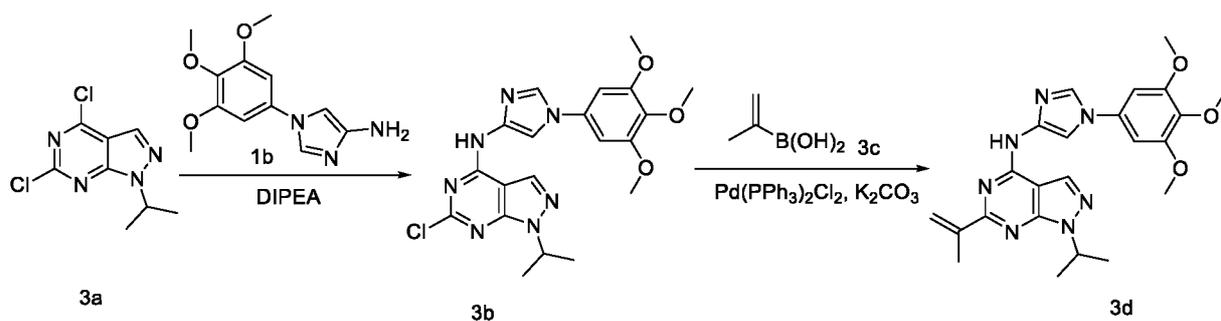
Стадия-2: Получение 1-(*трет*-бутил)-6-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**2c**)

Соединение **2c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из 1-(трет-бутил)-6-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**2b**) (1 г, 2,184 ммоль) в диоксане/H<sub>2</sub>O (27 мл, соотношение: 8:1), используя изопропенилтрифторборат калия (**1d**) (485 мг, 3,28 ммоль), карбонат калия (604 мг, 4,37 ммоль), аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (268 мг, 0,328 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 10 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0–80%] 1-(трет-бутил)-6-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**2c**) (620 мг, 61%) в виде твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,84 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,24 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,10 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 6,94 (с, 2H), 6,54 – 6,38 (м, 1H), 5,56 (дд, *J* = 2,8, 1,6 Гц, 1H), 3,88 (с, 6H), 3,70 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 1,75 (с, 9H).

Стадия-3: Получение 1-(трет-бутил)-6-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**2d**)

Соединение **2d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 1, из 1-(трет-бутил)-6-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**2c**) (278 мг, 0,60 ммоль) в MeOH/ДХМ (110 мл, соотношение: 10:1), используя гидроксид палладия на угле, 20% масс. загрузки (сухая основа), матрица из угля, влажная подложка (63,2 мг, 0,09 ммоль) и перемешивая при КТ в течение 12 ч в атмосфере H<sub>2</sub>. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0–80%] с последующей очисткой с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18, элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0–100%] HCl соль 1-(трет-бутил)-6-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**2d**) (111 мг, выход 40%) в виде белого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 11,83 (с, 1H, D<sub>2</sub>O обменивающийся), 8,61 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,07 (д, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7,02 (с, 2H), 3,89 (с, 6H), 3,71 (с, 3H), 3,22 – 3,11 (м, 1H), 1,75 (с, 9H), 1,38 (д, *J* = 6,9 Гц, 6H); МС (ИЭР+), 466,2 (M+1); (ИЭР-), 464,2 (M-1); рассчитано для C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>·(HCl), 1,5(H<sub>2</sub>O): C, 54,49; H, 6,67; Cl, 6,70; N, 18,53; найдено: C, 54,64; H, 6,49; Cl, 6,58; N, 18,52.

### Схема 3



Получение 1-изопропил-6-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**3d**)

Стадия-1: Получение 6-хлор-1-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**3b**)

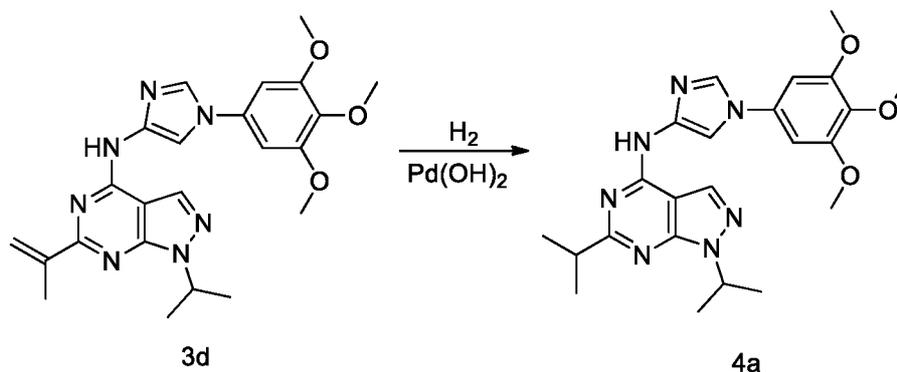
Соединение **3b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 1, из 4,6-дихлор-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**3a**) (758 мг, 3,28 ммоль; номер CAS 21254-22-8) в 2-пропанол (25 мл), используя DIPEA (2 мл, 11,45 ммоль) и 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (**1b**) (815 мг, 3,27 ммоль) и нагревая при 90 °C в течение 2,5 ч. Это дало после обработки 6-хлор-1-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**3b**) (1,008 г, выход 70%) и использовали в таком виде для следующей стадии; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 11,37 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,87 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 6,93 (с, 2H), 5,04 – 4,89 (м, 1H), 3,87 (с, 6H), 3,70 (с, 3H), 1,45 (д, *J* = 6,7 Гц, 6H).

Стадия-2: Получение 1-изопропил-6-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**3d**)

К раствору 6-хлор-1-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**3b**) (303 мг, 0,683 ммоль) и проп-1-ен-2-илбороновой кислоты (**3c**) (88 мг, 1,024 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли раствор карбоната калия (283 мг, 2,048 ммоль) в воде (0,5 мл), бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (96 мг, 0,137 ммоль) и нагревали при 100 °C в течение 5 ч в атмосфере аргона. Растворитель удаляли в вакууме, а полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12g), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0–70%] с получением 1-изопропил-6-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**3d**) (264 мг, выход 86%) в виде желтого твердого вещества, 84 мг данного твердого вещества повторно очищали, используя обращенно-фазную колоночную хроматографию [колонокка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от

0–100%] с получением HCl соли 1-изопропил-6-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-  
 триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**3d**) (49  
 мг) в виде белого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 11,37 (с, 1H), 8,64  
 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 6,97 (с, 2H), 6,51 – 6,14 (м, 1H), 5,71 – 5,38 (м, 1H),  
 5,09 – 4,96 (м, 1H), 3,82 (с, 6H), 3,64 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 1,58 – 1,22 (м, 6H); МС  
 (ИЭР+): 450,2 (M+1); (ИЭР-): 448,2 (M-1); Анализ рассчитывали для: C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>.  
 0,85HCl. 1,5H<sub>2</sub>O: С, 54,43; Н, 6,13; Cl, 5,94; N, 19,32; найдено: С, 54,23; Н, 6,06; Cl, 5,99,  
 N, 19,24.

Схема 4



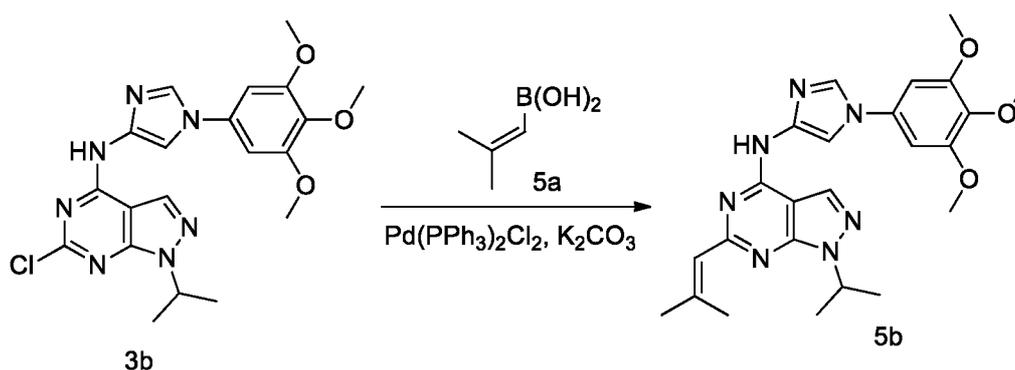
10

Получение 1,6-диизопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-  
 пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**4a**)

Соединение **4a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 1,  
 из 1-изопропил-6-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-  
 1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**3d**) (180 мг, 0,400 ммоль) в MeOH (20 мл),  
 используя гидроксид палладия на угле, 20 % масс. загрузки (сухая основа), матрица из  
 угля, влажная подложка (50 мг, 0,071 ммоль), и перемешивая в течение ночи при КТ в  
 атмосфере H<sub>2</sub>. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной  
 колоночной хроматографии [колонокка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей  
 0,1% HCl) от 0–100%] HCl соль 1,6-диизопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-  
 имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**4a**) (119 мг, выход 66%) в виде  
 белого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,12 (с, 1H), 8,60 (с, 1H),  
 8,52 (с, 1H), 8,07 (д, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7,01 (с, 2H), 5,21 – 5,02 (м, 1H), 3,88 (с, 6H), 3,70 (с,  
 3H), 3,30 – 3,08 (м, 1H), 1,47 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H), 1,39 (д, *J* = 6,9 Гц, 6H); МС (ИЭР+):  
 452,2 (M+1); (ИЭР-): 450,2 (M-1); Анализ рассчитывали для:  
 C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>,0,85HCl,1,75H<sub>2</sub>O: С, 53,74; Н, 6,54; Cl, 5,86; N, 19,07; найдено: С, 53,79; Н,  
 6,61; Cl, 6,00; N, 18,92.

25

Схема 5

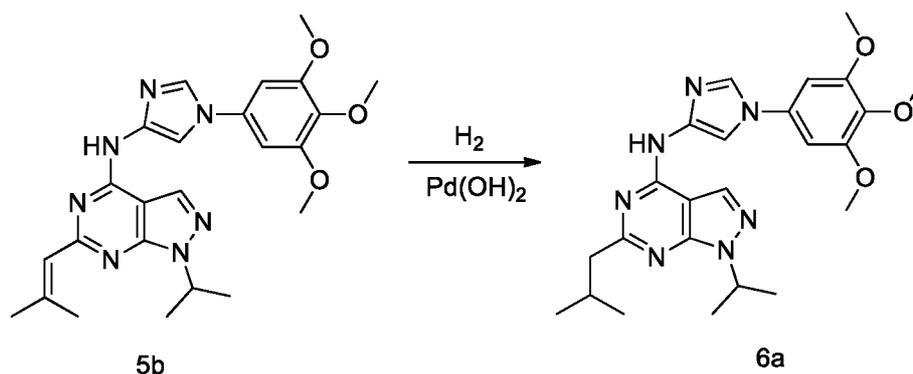


Получение 1-изопропил-6-(2-метилпроп-1-ен-1-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**5b**)

- 5 Соединение **5b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 3, из 6-хлор-1-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**3b**) (306 мг, 0,689 ммоль) в диоксане (5 мл), используя (2-метилпроп-1-ен-1-ил)бороновую кислоту (**5a**) (103 мг, 1,034 ммоль), раствор карбоната калия (286 мг, 2,068 ммоль) в воде (0,5 мл),
- 10 бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (96 мг, 0,138 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 5 ч в атмосфере аргона. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0–90%] 1-изопропил-6-(2-метилпроп-1-ен-1-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**5b**) (320 мг, выход 100%) в
- 15 виде желтого твердого вещества, 84 мг данного твердого вещества дополнительно очищали с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0–100%] с получением HCl соли 1-изопропил-6-(2-метилпроп-1-ен-1-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**5b**) (44 мг) в виде белого твердого
- 20 вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 11,65 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,02 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,01 (с, 2H), 6,40 (с, 1H), 5,15–4,94 (м, 1H), 3,89 (с, 6H), 3,70 (с, 3H), 2,40 – 2,24 (м, 3H), 2,06 – 1,89 (м, 3H), 1,48 (д, *J* = 6,7 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 464,3 (M+1); МС (ИЭР-): 462,2 (M-1); Анализ рассчитывали для C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub> · 0,85HCl · 1,75H<sub>2</sub>O: С, 54,80; Н, 6,39; Cl, 5,73; N, 18,64; найдено: С, 54,86; Н, 6,28; Cl, 5,49; N, 18,54.

25

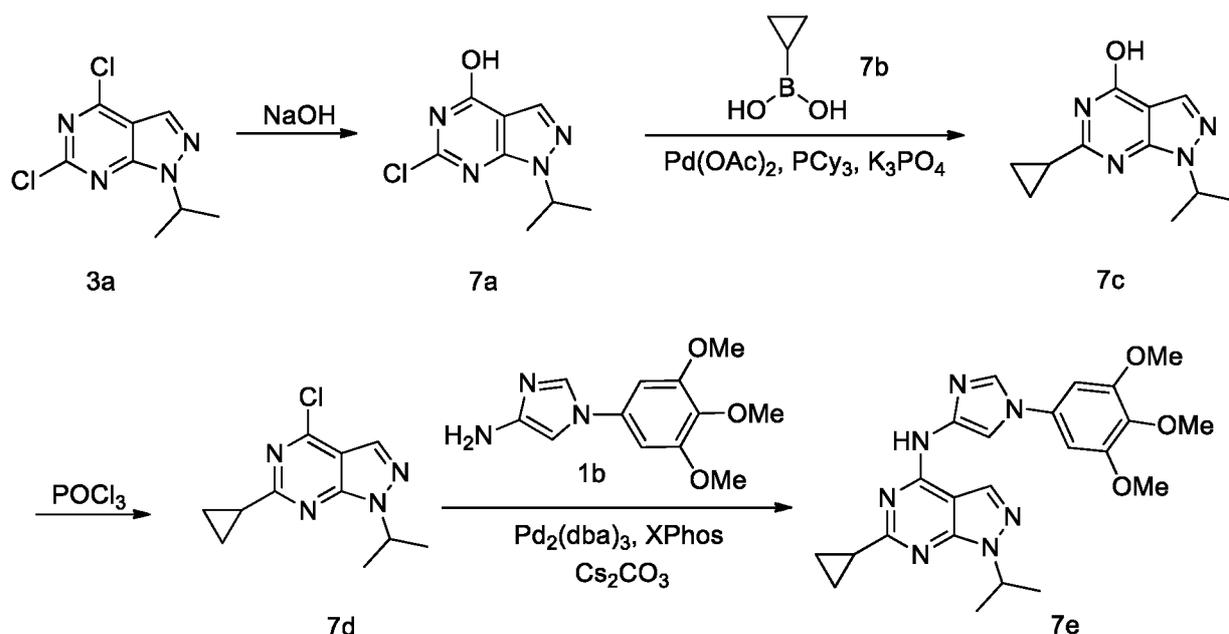
Схема 6



Получение 6-изобутил-1-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**6a**)

Соединение **6a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 1, из 1-изопропил-6-(2-метилпроп-1-ен-1-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**5b**) (240 мг, 0,518 ммоль) в MeOH (20 мл), используя гидроксид палладия на угле, 20 % масс. загрузки (сухая основа), матрица из угля, влажная подложка (90 мг, 0,128 ммоль) и перемешивая при КТ в течение 3 дней в атмосфере H<sub>2</sub>. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонок C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0–100%] HCl соль 6-изобутил-1-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**6a**) (92 мг, выход 38%) в виде белого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,81 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,22 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 6,91 (с, 2H), 5,20 – 4,81 (м, 1H), 3,88 (с, 6H), 3,69 (с, 3H), 2,72 (д, *J* = 7,1 Гц, 2H), 2,45 – 2,29 (м, 1H), 1,44 (д, *J* = 6,7 Гц, 6H), 0,97 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 466,3 (M+1); МС (ИЭР-): 464,3 (M-1); Анализ рассчитывали для C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>: С, 61,92; Н, 6,71; N, 21,06 найдено: С, 61,82; Н, 6,62; N, 20,91.

Схема 7



Получение 6-циклопропил-1-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**7e**)

Стадия-1: Получение 6-хлор-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ола (**7a**)

5 Раствор 4,6-дихлор-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**3a**) (4,8 г, 20,77 ммоль) в NaOH (3 N, 69,2 мл, 208 ммоль) нагревали до 60 °С в течение 1,5 ч.

Реакционную смесь охлаждали до RT и фильтровали. Фильтрат подкисляли HCl (2 N) до pH~4, а полученное белое твердое вещество собирали фильтрацией с получением 6-хлор-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ола (**7a**) (3,15 г, выход 71%) в виде  
10 белого твердого вещества, которое использовали в таком виде на следующей стадии; МС (ИЭР+): 213,05 (M+1); (ИЭР-): 211,05 (M-1).

Стадия-2: Получение 6-циклопропил-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ола (**7c**)

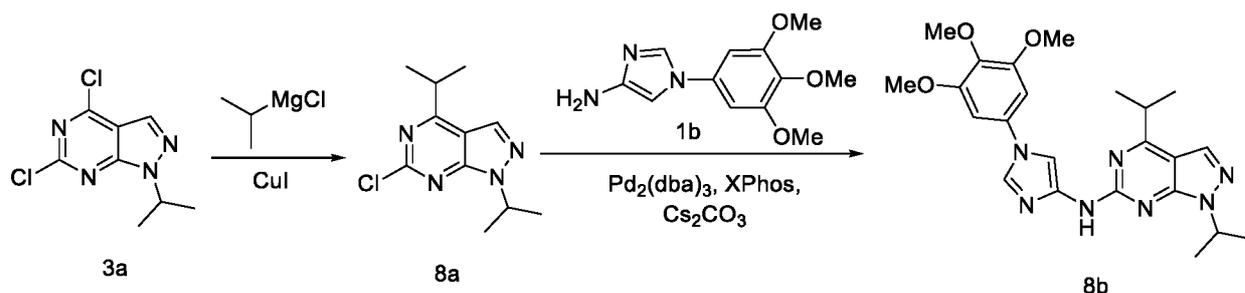
Соединение **7c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 1,  
15 из 6-хлор-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ола (**7a**) (243 мг, 1,143 ммоль) в толуоле (6 мл) и воде (0,6 мл), используя циклопропилбороновую кислоту (**7b**) (196 мг, 2,286 ммоль), ацетат палладия(II) (25,7 мг, 0,114 ммоль), трициклогексилфосфин (64,1 мг, 0,229 ммоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (606 мг, 2,86 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 7 ч в атмосфере аргона. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной  
20 флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя MeOH в EtOAc 1:9 в гексанах от 10–100%] 6-циклопропил-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ол (**7c**) (249 мг, выход 100%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 219,10 (M+1).

Стадия-3: Получение 4-хлор-6-циклопропил-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**7d**)

Смесь 6-циклопропил-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ола (**7c**) (249 мг, 1,141 ммоль) в POCl<sub>3</sub> (5 мл, 53,6 ммоль) нагревали при 100 °С в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме досуха. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0–40%] с получением 4-хлор-6-циклопропил-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**7d**) (196 мг, выход 73%); <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,31 (с, 1H), 5,14 – 4,97 (м, 1H), 2,33 – 2,20 (м, 1H), 1,50 (д, *J* = 3,1 Гц, 3H), 1,48 (д, *J* = 3,1 Гц, 3H), 1,17 – 1,05 (м, 4H); МС (ИЭР+): 237,10 (M+1).

Стадия-4: Получение 6-циклопропил-1-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**7e**)

К дегазированному раствору XPhos (155 мг, 0,324 ммоль) в толуоле / *трет*-бутаноле (10 мл, соотношение: 4:1) добавляли карбонат цезия (661 мг, 2,028 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (149 мг, 0,162 ммоль), 4-хлор-6-циклопропил-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин (**7d**) (192 мг, 0,811 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (**1b**) (404 мг, 1,622 ммоль) и нагревали при 110 °С в течение 4 ч в атмосфере аргона. Растворитель выпаривали, а полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя MeOH в ДХМ от 0–15%] с последующей очисткой с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0–100%] с получением HCl соли 6-циклопропил-1-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**7e**) (106 мг, выход 29%) в виде белого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 11,69 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,99 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,03 (с, 2H), 5,17-5,08 (м, 1H), 3,90 (с, 6H), 3,71 (с, 3H), 2,42 – 2,17 (м, 1H), 1,46 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H), 1,34 – 1,19 (м, 2H), 1,19 – 1,00 (м, 2H); МС (ИЭР+): 450,2 (M+1); (ИЭР-): 448,2 (M-1); Анализ рассчитывали для: C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>·0,95HCl·1,9H<sub>2</sub>O: С, 53,29; Н, 6,17; Cl, 6,50; N, 18,91; найдено: С, 53,46; Н, 6,05; Cl, 6,54; N, 18,64.



Получение 1,4-диизопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амина (**8b**)

Стадия-1: Получение 6-хлор-1,4-диизопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**8a**)

5 Азот барботировали в раствор 4,6-дихлор-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**3a**) (500 мг, 2,164 ммоль) и иодида меди(I) (20,60 мг, 0,108 ммоль) в ТГФ (5 мл) при -20 °С в течение 10 минут, по каплям добавляли изопропилмагнийхлорид (2,380 мл, 4,76 ммоль) и перемешивали при КТ до тех пор, пока реакция не завершилась.

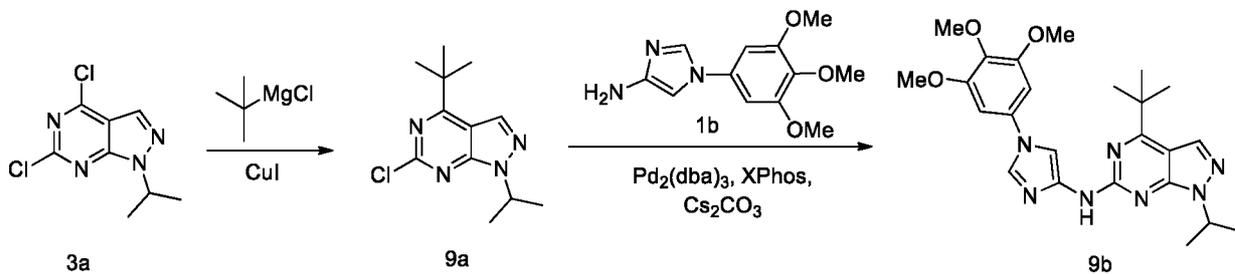
10 Реакционную смесь тщательно разбавляли насыщенным раствором хлорида аммония, а водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме, а полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0–100%] с получением 6-хлор-1,4-диизопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**8a**) (232 мг, выход 45%); <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,58 (с, 1H), 5,14 – 4,93 (м, 1H), 3,58 – 3,36 (м, *J* = 7,0 Гц, 1H), 1,52 – 1,42 (м, 6H), 1,46 – 1,28 (м, 6H).

15 Стадия-2: Получение 1,4-диизопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амина (**8b**)

20 Соединение **8b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 схемы 7, из 6-хлор-1,4-диизопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**8a**) (563 мг, 0,9718 ммоль) в толуоле / *трет*-бутаноле (25 мл, соотношение: 4:1), используя XPhos (185 мг, 0,389 ммоль), карбонат цезия (1108 мг, 3,40 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (178 мг, 0,194 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (**1b**) (291 мг, 1,166 ммоль) и нагревая при 110 °С в течение 12 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0–50%] с последующей очисткой с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [стальная колонка C18, элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0–100%] HCl соль 1,4-диизопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амина (**8b**) (12 мг, выход 2%) в виде красноватого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,46 (с, 1H), 9,20 – 9,10 (м, 1H),

8,30 (с, 1H), 8,12 – 7,97 (м, 1H), 7,12 (д,  $J = 2,4$  Гц, 2H), 5,14 – 4,98 (м, 1H), 3,90 (с, 6H), 3,72 (с, 3H), 3,49 – 3,33 (м, 1H), 1,52 – 1,38 (м, 6H), 1,38 (д,  $J = 6,9$  Гц, 6H); МС (ИЭР+): 452,2 (M+1).

Схема 9



5

Получение 4-(*tert*-бутил)-1-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амина (**9b**)

Стадия-1: Получение 4-(*tert*-бутил)-6-хлор-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**9a**)

10 Соединение **9a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 8, из 4,6-дихлор-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**3a**) (1 г, 4,33 ммоль) ТГФ (10 мл), используя *tert*-бутилмагнийхлорид (4,76 мл, 9,52 ммоль) и иодид меди(I) (41 мг, 0,216 ммоль). Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0–100%] 4-

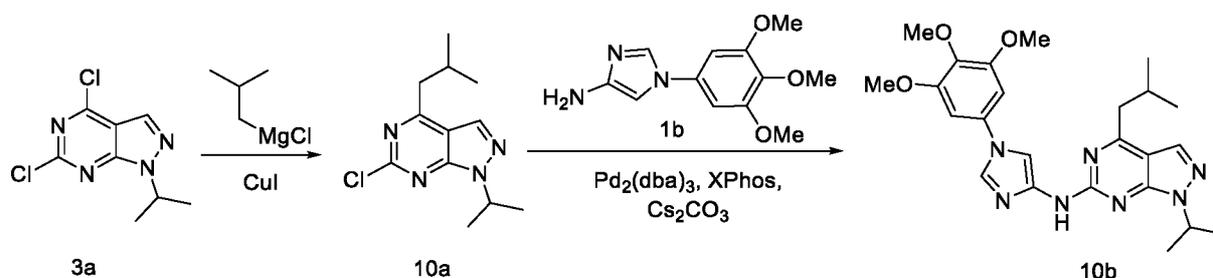
15 (*tert*-бутил)-6-хлор-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин (**9a**) (767 мг, выход 70%); <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,64 (д,  $J = 0,6$  Гц, 1H), 5,16 – 4,97 (м, 1H), 1,47 (с, 15H); МС (ИЭР+): 253,10 (M+1).

20 Стадия-2: Получение 4-(*tert*-бутил)-1-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амина (**9b**)

Соединение **9b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 100, из 4-(*tert*-бутил)-6-хлор-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**9a**) (1757 мг, 3,034 ммоль) в толуоле (20 мл) и трет-бутаноле (5 мл), используя 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (**1b**) (908 мг, 3,64 ммоль), XPhos (579 мг, 1,214 ммоль), карбонат цезия (3460 мг, 10,62 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (556 мг, 0,607 ммоль) и нагревая при 110 °С в течение 12 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0–50%] с последующей очисткой с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонокка C18, элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0–100%]

5 HCl соль 4-(трет-бутил)-1-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (**9b**) (48 мг, выход 2%) в виде светло-желтого вещества;  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,07 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,01 (д,  $J = 1,8$  Гц, 1H), 7,00 (с, 2H), 5,12-4,98 (м, 1H), 3,89 (с, 6H), 3,71 (с, 3H), 1,53 – 1,45 (м, 15H); МС (ИЭР+): 466,2 (M+1).

Схема 10



Получение 4-изобутил-1-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (**10b**)

10 Стадия-1: Получение 6-хлор-4-изобутил-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**10a**)

Соединение **10a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 8, из 4,6-дихлор-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**3a**) (1 г, 4,33 ммоль) ТГФ (10 мл), используя изобутилмагнийхлорид (4,76 мл, 9,52 ммоль) и иодид меди(I) (41 мг, 0,216 ммоль) и перемешивая при КТ до тех пор, пока реакция не завершится. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0–100%] 6-хлор-4-изобутил-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**10a**) (318 мг, выход 29%);  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,55 (с, 1H), 5,14 – 4,93 (м, 2H), 2,35 – 2,13 (м, 1H), 1,52 – 1,42 (м, 7H), 0,93 (д,  $J = 6,6$  Гц, 6H).

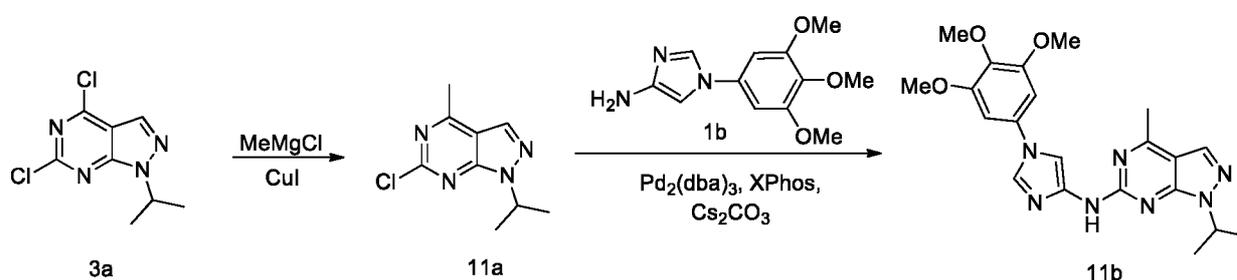
15 Стадия-2: Получение 4-изобутил-1-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (**10b**)

Соединение **10b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 схемы 7, из 6-хлор-4-изобутил-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**10a**) (729 мг, 1,259 ммоль) в толуоле (20 мл) и трет-бутаноле (5 мл), используя 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (**1b**) (377 мг, 1,511 ммоль), карбонат цезия (1436 мг, 4,41 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (231 мг, 0,252 ммоль), XPhos (240 мг, 0,504 ммоль) и нагревая при 110 °С в течение 12 ч в атмосфере аргона. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г),

элюируя DMA-80 в ДХМ от 0–50%] с последующей очисткой с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонок C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0–100%] HCl соль 4-изобутил-1-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (**10b**) (45 мг, выход 4,5%) в виде светло-коричневого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,18 (с, 1H, D<sub>2</sub>O обменивающийся), 8,56 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,00 (д, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7,00 (с, 2H), 5,11 – 4,96 (м, 1H), 3,89 (с, 6H), 3,71 (с, 3H), 2,83 (д, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,35 – 2,20 (м, 1H), 1,50 (д, *J* = 6,7 Гц, 6H), 0,96 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 466,2 (M+1).

10

Схема 11



Получение 1-изопропил-4-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (**11b**)

Стадия-1: Получение 6-хлор-1-изопропил-4-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**11a**)

15

Соединение **11a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 8, из 4,6-дихлор-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**3a**) (1 г, 4,33 ммоль) ТГФ (20 мл), используя метилмагнийхлорид (1,442 мл, 4,33 ммоль) и иодид меди(I) (41 мг, 0,216 ммоль). Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0–100%] 6-хлор-1-изопропил-4-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин (**11a**) (86 мг, выход 9%); МС (ИЭР+): 211,10 (M+1).

20

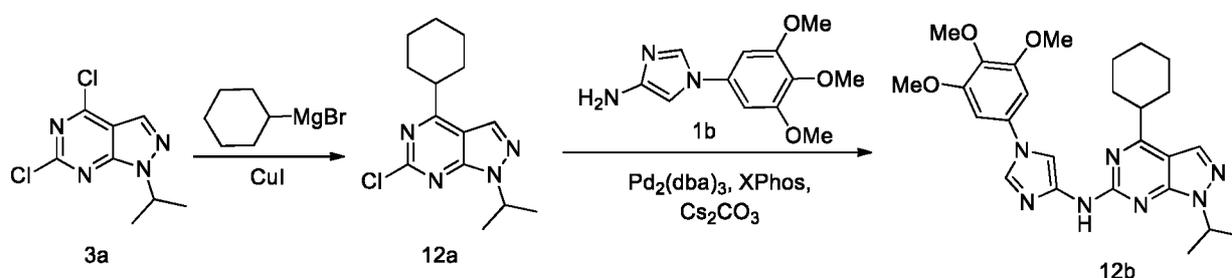
Стадия-2: Получение 1-изопропил-4-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (**11b**)

25

Соединение **11b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 схемы 7, из 6-хлор-1-изопропил-4-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**11a**) (0,236 г, 0,408 ммоль) в толуоле (20 мл) и трет-бутаноле (5 мл), используя 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (**1b**) (0,122 г, 0,49 ммоль) карбонат цезия (0,465 г, 1,428 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,075 г, 0,082 ммоль), XPhos (0,078 г, 0,163 ммоль) и перемешивая при 110

°С в течение 12 ч в атмосфере аргона. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0–50%] с последующей очисткой с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0–100%] HCl соль 1-изопропил-4-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (11b) (0,03 г, выход 9%) в виде белого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,57 (м, 1H, D<sub>2</sub>O обменивающийся), 9,27 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,15 – 8,06 (м, 1H), 7,15 (с, 2H), 5,07 (м, *J* = 6,6 Гц, 1H), 3,90 (с, 6H), 3,72 (с, 3H), 2,69 (с, 3H), 1,49 (д, *J* = 6,5, 4,5 Гц, 6H). МС (ИЭР+): 424,2 (M+1); Анализ рассчитывали для C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>·1,5 HCl·2,25H<sub>2</sub>O: С, 48,80; Н, 6,04; Cl, 9,95; N, 18,97; найдено: С, 48,76; Н, 5,83; Cl, 9,80; N, 18,98.

Схема 12



Получение 4-циклогексил-1-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (12b)

Стадия-1: Получение 6-хлор-4-циклогексил-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (12a)

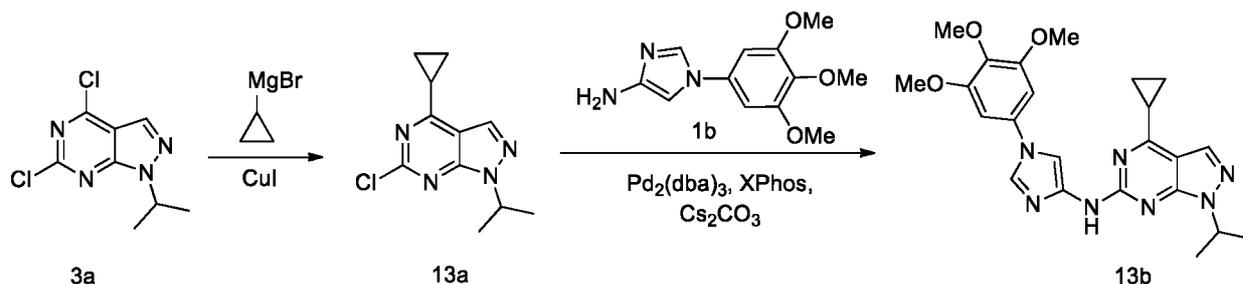
Соединение 12a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 8, из 4,6-дихлор-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (3a) (1 г, 4,33 ммоль) ТГФ (20 мл), используя циклогексилмагнийбромид (4,33 мл, 4,33 ммоль) и иодид меди(I) (41 мг, 0,216 ммоль). Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0–100%] 6-хлор-4-циклогексил-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин (12a) (726 мг, выход 60%); МС (ИЭР+): 279,10 (M+1).

Стадия-2: Получение 4-циклогексил-1-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (12b)

Соединение 12b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 схемы 7, из 6-хлор-4-циклогексил-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (12a) (1508 мг, 2,604 ммоль) в толуоле (20 мл) и трет-бутаноле (5 мл), используя 1-(3,4,5-

триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (**1b**) (779 мг, 3,12 ммоль), карбонат цезия (2970 мг, 9,11 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (477 мг, 0,521 ммоль), XPhos (497 мг, 1,042 ммоль) и нагревая при 110 °С в течение 12 ч в атмосфере аргона. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0–50%] с последующей очисткой с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0–100%] HCl соль 4-циклогексил-1-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (**12b**) (92 мг, выход 4%) в виде белого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,27 (с, 1H, D<sub>2</sub>O обменивающийся), 8,82 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,02 (с, 1H, D<sub>2</sub>O обменивающийся), 7,06 (с, 2H), 5,14 – 4,98 (м, 1H), 3,89 (с, 6H), 3,71 (с, 3H), 3,63 – 3,45 (м, 2H), 3,14 – 2,99 (м, 1H), 2,02 – 1,62 (м, 8H), 1,48 (д, *J* = 6,7 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 492,3 (M+1).

Схема 13



15

Получение 4-циклопропил-1-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (**13b**)

Стадия-1: Получение 6-хлор-4-циклопропил-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**13a**)

20

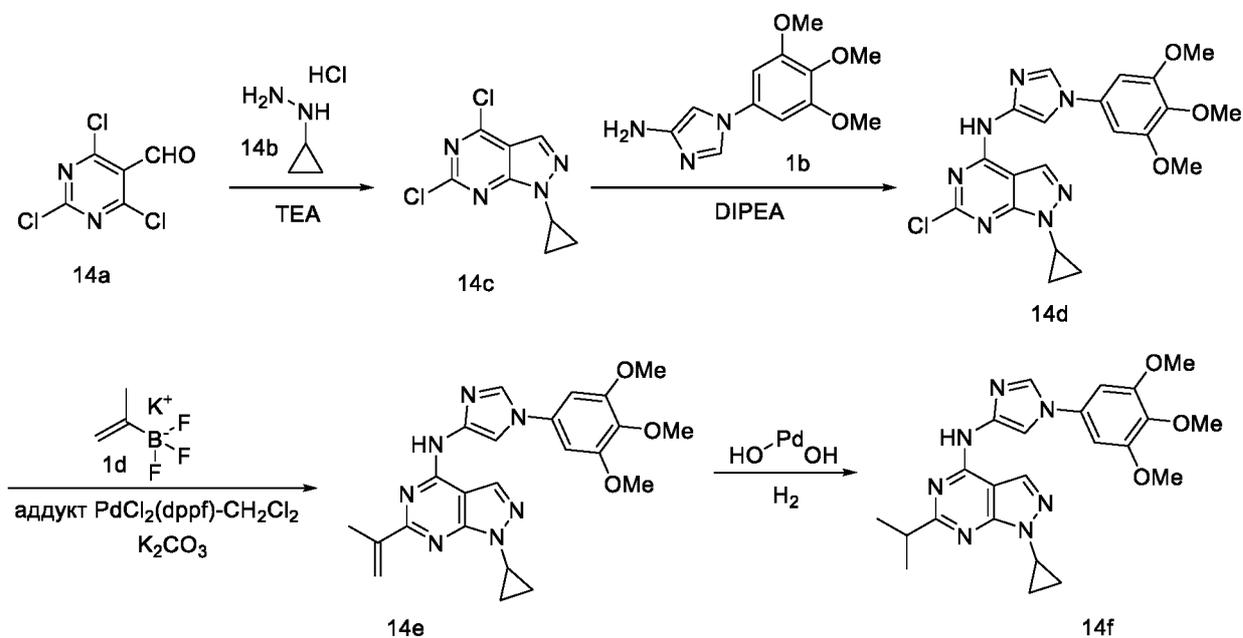
Соединение **13a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 8, из 4,6-дихлор-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**3a**) (1 г, 4,33 ммоль) ТГФ (20 мл), используя циклопропилмагнийбромид (4,33 мл, 4,33 ммоль) и иодид меди(I) (41 мг, 0,216 ммоль). Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0–100%] 6-хлор-4-циклопропил-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин (**13a**) (122 мг, выход 12%); <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,60 (с, 1H), 5,02 (гепт., *J* = 6,6 Гц, 1H), 2,71 – 2,60 (м, 1H), 1,47 (д, *J* = 6,7 Гц, 6H), 1,32 – 1,23 (м, 4H); МС (ИЭР+): 237,10 (M+1).

25

Стадия-2: Получение 4-циклопропил-1-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (13b)

Соединение **13b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 схемы 7, из 6-хлор-4-циклопропил-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**13a**) (299 мг, 0,5154 ммоль) в толуоле (20 мл) и трет-бутаноле (5 мл), используя 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (**1b**) (154 мг, 0,618 ммоль), карбонат цезия (588 мг, 1,804 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (94 мг, 0,103 ммоль), XPhos (98 мг, 0,206 ммоль) и нагревая при 110 °C в течение 12 ч в атмосфере аргона. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0–50%] с последующей очисткой с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0–100%] HCl соль 4-циклопропил-1-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-амин (**13b**) (57 мг, выход 14%) в виде светло-желтого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,07 (с, 1H, D<sub>2</sub>O обменивающийся), 8,73 (с, 1H), 8,36 – 8,25 (м, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,04 (д, *J* = 3,8 Гц, 2H), 5,08 – 4,94 (м, 1H), 3,89 (с, 6H), 3,71 (с, 3H), 2,10 – 1,95 (м, 1H), 1,48 (д, *J* = 6,7 Гц, 6H), 1,33 – 1,26 (м, 2H), 1,26 – 1,15 (м, 2H); МС (ИЭР+): 450,2 (M+1).

Схема 14



Получение 1-циклопропил-6-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (14f)

Стадия-1: Получение 4,6-дихлор-1-циклопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (14c)

К раствору 2,4,6-трихлорпиримидин-5-карбальдегида (**14a**) (1 г, 4,73 ммоль; номер CAS 50270-27-4) в EtOH (10 мл), охлажденному при -78 °С, по каплям добавляли раствор циклопропилгидразина гидрохлорида (**14b**) (0,513 г, 4,73 ммоль; номер CAS 213764-25-1) в EtOH (10,00 мл) с последующим добавлением триэтиламина (TEA) (1,978 мл, 14,19 ммоль) и перемешивали при -78 °С в течение 30 мин. Реакционную смесь нагревали до 0 °С в течение 30 мин, нагревали до комнатной температуры в течение 2 ч при КТ и гасили водой (50 мл). Полученное твердое вещество собирали фильтрацией и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc:MeOH (9:1) в гексане от 0–100%] с получением 4,6-дихлор-1-циклопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**14c**) (0,68 г, выход 63%) в виде белого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,47 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 3,97 – 3,82 (м, 1H), 1,23 – 1,13 (м, 4H); МС (ИЭР+): 229,00 и 231,00 (M+1).

Стадия-2: Получение 6-хлор-1-циклопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**14d**)

Соединение **14d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 1, из 4,6-дихлор-1-циклопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**14c**) (0,6 г, 2,62 ммоль) в 2-пропанол (15 мл), используя DIPEA (1,37 мл, 7,86 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (**1b**) (0,653 г, 2,62 ммоль) и нагревая при 90 °С в течение 4 ч. Это дало после обработки 6-хлор-1-циклопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**14d**) (0,7 г, выход 61%) в виде белого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 11,34 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,87 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 6,92 (д, *J* = 1,8 Гц, 2H), 3,87 (с, 6H), 3,85 – 3,75 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 1,22 – 1,03 (м, 4H); МС (ИЭР+): 442,10 и 444,10 (M+1); (ИЭР-): 440,10 и 442,10 (M-1).

Стадия-3: Получение 1-циклопропил-6-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**14e**)

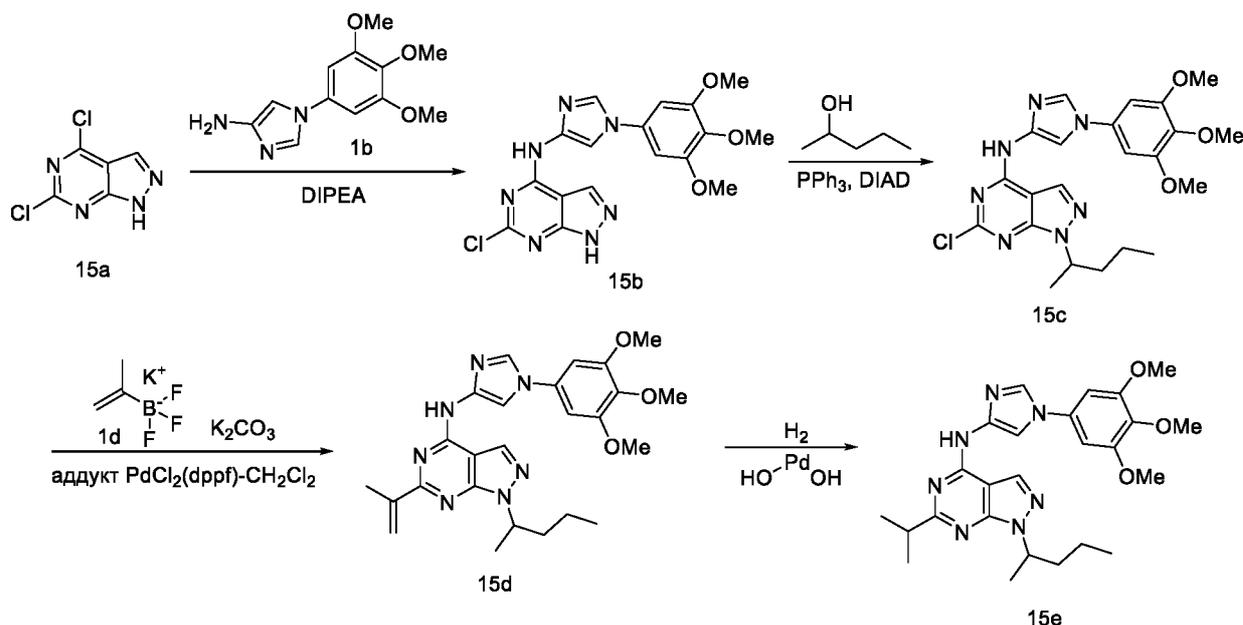
Соединение **14e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из 6-хлор-1-циклопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**14d**) (420 мг, 0,951 ммоль) в диоксане/H<sub>2</sub>O (5 мл, соотношение: 4:1), используя изопрופןилтрифторборат калия (**1d**) (246 мг, 1,663 ммоль), карбонат калия (328 мг, 2,376 ммоль), аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (155 мг, 0,190 ммоль) и нагревая в течение 1 ч при 150 °С в микроволновом реакторе. Это дало после обработки и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0–80%] 1-циклопропил-6-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-

триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**14e**) (0,2 г, выход 47%); <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,88 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,23 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 6,94 (с, 2H), 6,48 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 5,56 (дд, *J* = 2,8, 1,6 Гц, 1H), 3,97 – 3,89 (м, 1H), 3,87 (с, 6H), 3,69 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 1,26 – 1,15 (м, 2H), 1,14 – 1,03 (м, 2H); МС (ИЭР+): 448,20 (M+1); (ИЭР-): 446,15 (M-1).

Стадия-4: Получение 1-циклопропил-6-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**14f**)

Соединение **14f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 1, из 1-циклопропил-6-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**14e**) (200 мг, 0,447 ммоль) в MeOH (10 мл), используя гидроксид палладия на угле, 20 % масс. загрузки (сухая основа), матрица из угля, влажная подложка (62,8 мг, 0,089 ммоль) и перемешивая в течение ночи при КТ в атмосфере H<sub>2</sub>. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0–100%] HCl соль 1-циклопропил-6-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**14f**) (112 мг, выход 56%) в виде белого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 11,79 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,09 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,00 (с, 2H), 3,96 – 3,95 (м, 1H), 3,88 (с, 6H), 3,70 (с, 3H), 3,19 (гепт., *J* = 6,8 Гц, 1H), 1,39 (д, *J* = 6,8 Гц, 6H), 1,24 – 1,04 (м, 4H); МС (ИЭР+): 450,2 (M+1); МС (ИЭР-): 448,2 (M-1); Анализ рассчитывали для: C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub> · 1HCl · 1,25H<sub>2</sub>O. С, 54,33; Н, 6,05; Cl, 6,97; N, 19,28; найдено: С, 54,53; Н, 6,00; Cl, 6,65; N, 18,89.

Схема 15



Получение 6-изопропил-1-(пентан-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**15e**)

Стадия-1: Получение 6-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**15b**)

5 Соединение **15b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 1, из 4,6-дихлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**15a**) (5 г, 26,5 ммоль) в 2-пропанол (150 мл), используя DIPEA (13,86 мл, 79 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (**1b**) (6,92 г, 27,8 ммоль) и нагревая в течение ночи при 90 °С. Это дало после обработки 6-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**15b**) (9,2 г, выход 87%) в виде оранжевого твердого вещества; МС (ИЭР+): 402,10 и 404,05 (M+1); (ИЭР-): 400,10 и 402,10 (M-1).

10 Стадия-2: Получение 6-хлор-1-(пентан-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**15c**)

К смеси трифенилфосфина (587 мг, 2,240 ммоль), пентан-2-ола (197 мг, 2,240 ммоль) и 6-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**15b**) (500 мг, 1,244 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0 °С по каплям добавляли DIAD (0,436 мл, 2,240 ммоль) и перемешивали при 0 °С в течение 10 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0–60%] с получением 6-хлор-1-(пентан-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**15c**) (560 мг, выход 95%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 472,10 и 474,10 (M+1); (ИЭР-): 470,10 и 472,20 (M-1).

Стадия-3: Получение 1-(пентан-2-ил)-6-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-

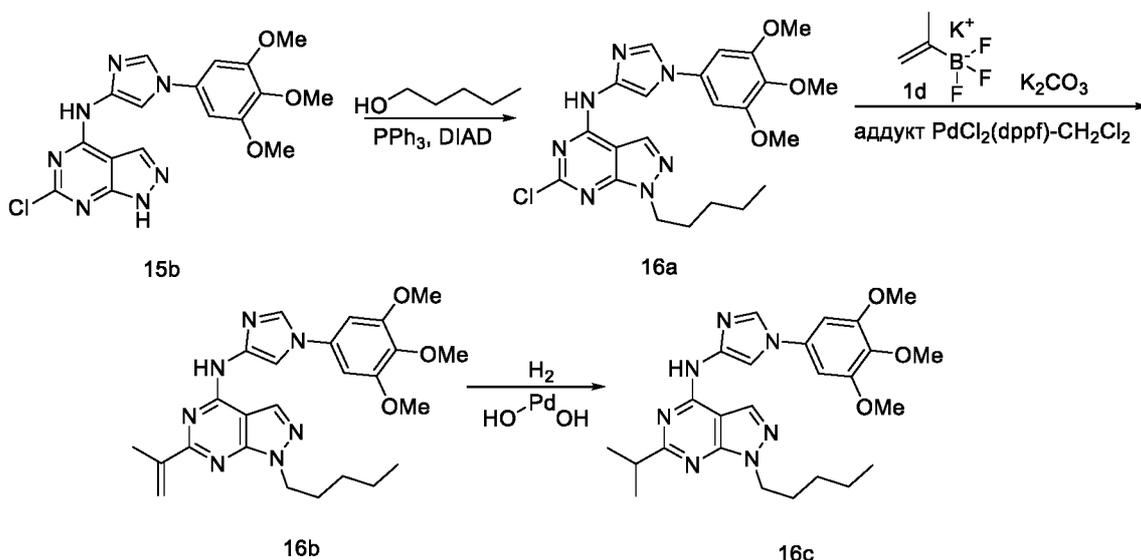
25 триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**15d**)  
Соединение **15d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 1, из 6-хлор-1-(пентан-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**15c**) (300 мг, 0,636 ммоль) в диоксане/H<sub>2</sub>O (5 мл, соотношение: 4:1), используя изопропенилтрифторборат калия (**1d**) (165 мг, 1,112 ммоль), карбонат калия (220 мг, 1,589 ммоль), аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (104 мг, 0,127 ммоль) и нагревая в течение 1 ч при 150 °С в микроволновом реакторе. Это дало после обработки и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0–80%] 1-(пентан-2-ил)-6-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-

триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**15d**) (80 мг, выход 26%); МС (ИЭР+): 478,25 (M+1); (ИЭР-): 476,20 (M-1).

Стадия-4: Получение 6-изопропил-1-(пентан-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**15e**)

- 5 Соединение **15e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 1, из 1-(пентан-2-ил)-6-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**15d**) (80 мг, 0,168 ммоль) в MeOH (10 мл), используя гидроксид палладия на угле, 20 % масс. загрузки (сухая основа), матрица из угля, влажная подложка (23,53 мг, 0,034 ммоль) и перемешивая в течение ночи при КТ
- 10 в атмосфере H<sub>2</sub>. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0–100%] HCl соль 6-изопропил-1-(пентан-2-ил)-N-(1-(3,4,5-
- триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**15e**) (45 мг, выход 56%) в виде белого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,28
- 15 (с, 1H, D<sub>2</sub>O обменивающийся), 8,39 (с, 1H), 8,10 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,87 – 7,78 (м, 1H), 6,97 (с, 2H), 5,05 – 4,75 (м, 1H), 3,87 (с, 6H), 3,70 (с, 3H), 3,19 – 3,06 (м, 1H), 2,03 – 1,83 (м, 1H), 1,84 – 1,57 (м, 1H), 1,45 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 1,37 (д, J = 6,8 Гц, 6H), 1,10 – 0,92 (м, 2H), 0,81 (т, J = 7,2 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 480,2 (M+1); (ИЭР-): 478,3 (M-1).

Схема 16



20

Получение 6-изопропил-1-пентил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**16c**)

Стадия-1: Получение 6-хлор-1-пентил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**16a**)

Соединение **16a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 15, из 6-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**15b**) (500 мг, 1,244 ммоль) в ТГФ (10 мл), используя трифенилфосфин (587 мг, 2,240 ммоль), пентан-1-ол (197 мг, 2,240 ммоль), DIAD (0,436 мл, 2,240 ммоль) и перемешивая при 0 °С в течение 10 мин. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0–60%] с получением 6-хлор-1-пентил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**16a**) (580 мг, выход 99%) в виде желтого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 11,36 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,87 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 6,92 (с, 2H), 4,26 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 3,87 (с, 6H), 3,70 (с, 3H), 1,86 – 1,77 (м, 2H), 1,30 (д, J = 7,4 Гц, 2H), 1,24 – 1,19 (м, 2H), 0,85 – 0,80 (м, 3H); МС (ИЭР+): 472,20 (M+1); (ИЭР-): 470,10 (M-1).

Стадия-2: Получение 1-пентил-6-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**16b**)

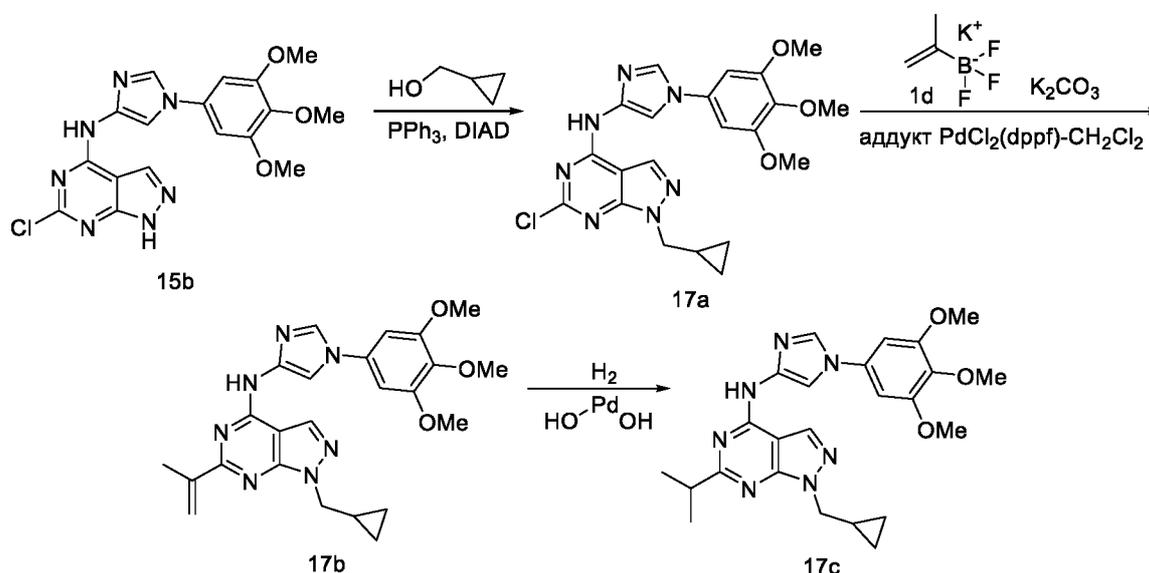
Соединение **16b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из 6-хлор-1-пентил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**16a**) (300 мг, 0,636 ммоль) в диоксане/H<sub>2</sub>O (5 мл, соотношение: 4:1), используя изопропенитрифторборат калия (**1d**) (165 мг, 1,112 ммоль), карбонат калия (220 мг, 1,589 ммоль), аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (104 мг, 0,127 ммоль) и нагревая в течение 1 ч при 150 °С в микроволновом реакторе. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0–80%] 1-пентил-6-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**16b**) (80 мг, выход 26%); <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,89 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,23 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 6,94 (с, 2H), 6,50 – 6,43 (м, 1H), 5,55 (дд, J = 2,8, 1,6 Гц, 1H), 4,34 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 3,87 (с, 6H), 3,69 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 1,85 (п, J = 6,9 Гц, 2H), 1,38 – 1,25 (м, 2H), 1,25 – 1,13 (м, 2H), 0,82 (т, J = 7,2 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 478,20 (M+1).

Стадия-3: Получение 6-изопропил-1-пентил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**16c**)

Соединение **16c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 1, из 1-пентил-6-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**16b**) (80 мг, 0,168 ммоль) в MeOH (10 мл), используя гидроксид палладия на угле, 20 % масс. загрузки (сухая основа), матрица из

угля, влажная подложка (23,53 мг, 0,034 ммоль) и перемешивая в течение ночи при КТ  
 в атмосфере  $H_2$ . Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной  
 колоночной хроматографии [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей  
 0,1% HCl) из 0–100%] HCl соль 6-изопропил-1-пентил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-  
 5 1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**16c**) (45 мг, выход 56%) в  
 виде белого твердого вещества;  $^1H$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,53 (с, 1H), 8,47 (м,  
 2H), 8,10 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 6,98 (с, 2H), 4,34 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 3,88 (с, 6H), 3,70 (с,  
 3H), 3,16 (п, J = 6,8 Гц, 1H), 1,83 (п, J = 7,1 Гц, 2H), 1,37 (д, J = 6,9 Гц, 6H), 1,34 – 1,26  
 (м, 2H), 1,24 – 1,14 (м, 2H), 0,83 (т, J = 7,2 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 480,3 (M+1); МС (ИЭР-  
 10 ): 478,2 (M-1).

Схема 17



Получение 1-(циклопропилметил)-6-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-  
 имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**17c**)

15 Стадия-1: Получение 6-хлор-1-(циклопропилметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-  
 имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**17a**)

Соединение **17a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы  
 15, из 6-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-  
 d]пиримидин-4-амина (**15b**) (4 г, 9,96 ммоль) в ТГФ (100 мл), используя  
 20 трифенилфосфин (4,70 г, 17,92 ммоль), циклопропилметанол (1,292 г, 17,92 ммоль),  
 DIAD (3,62 г, 17,92 ммоль) и перемешивая при 0 °С в течение 5 мин. Это дало после  
 обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (80 г),  
 элюируя DMA-80 в ДХМ от 0–60%] 6-хлор-1-(циклопропилметил)-N-(1-(3,4,5-  
 триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**17a**) (2,5

г, выход 55%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 456,15 и 458,10 (M+1); (ИЭР-): 454,10 и 456,10 (M-1).

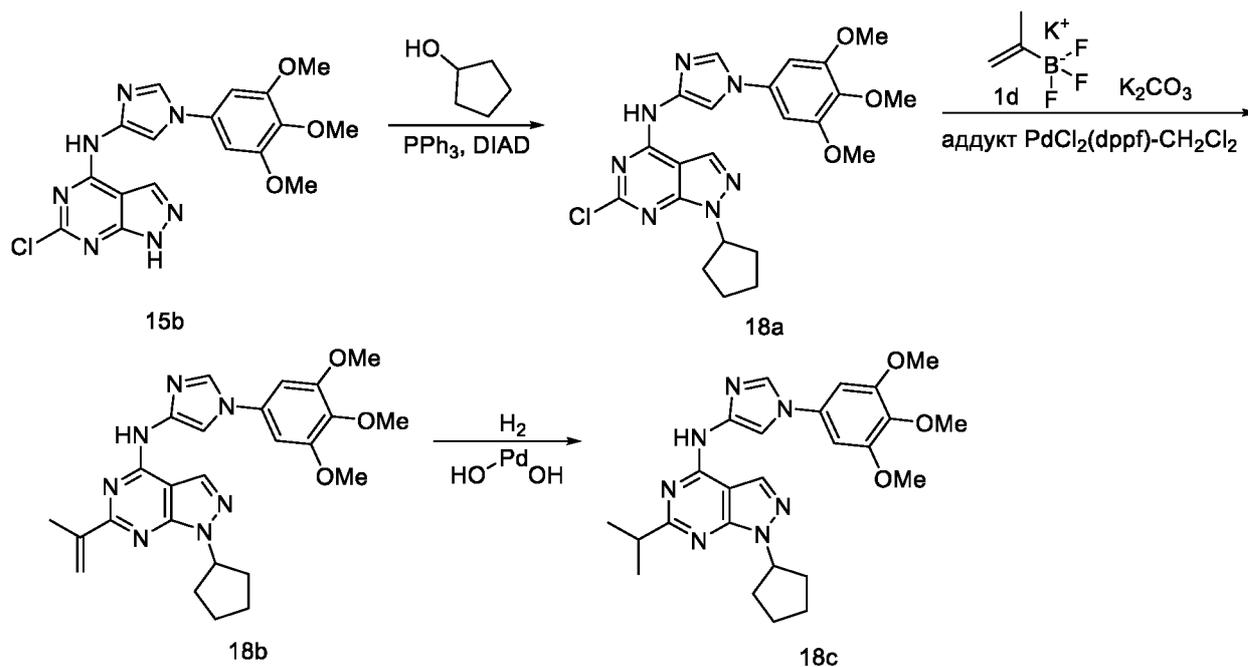
Стадия-2: Получение 1-(циклопропилметил)-6-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**17b**)

5 Соединение **17b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из 6-хлор-1-(циклопропилметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**17a**) (550 мг, 1,206 ммоль) в диоксане/Н<sub>2</sub>O (10 мл, соотношение: 4:1), используя изопропенилтрифторборат калия (**1d**) (312 мг, 2,111 ммоль), карбонат калия (417 мг, 3,02 ммоль), аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (197 мг, 0,241 ммоль) и перемешивая в течение 1 ч при 150 °С в микроволновом реакторе. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0–80%] 1-(циклопропилметил)-6-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**17b**) (80 мг, выход 26%); МС (ИЭР+): 462,20 (M+1); (ИЭР-): 460,15 (M-1).

15 Стадия-3: Получение 1-(циклопропилметил)-6-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**17c**)

Соединение **17c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 1, из 1-(циклопропилметил)-6-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**17b**) (160 мг, 0,347 ммоль) в MeOH (10 мл), используя гидроксид палладия на угле, 20 % масс. загрузки (сухая основа), матрица из угля, влажная подложка (48,7 мг, 0,069 ммоль) и перемешивая в течение ночи при КТ в атмосфере Н<sub>2</sub>. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0–100%] HCl соль 1-(циклопропилметил)-6-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**17c**) (95 мг, выход 59%) в виде белого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСO-d<sub>6</sub>) δ 12,09 (с, 1H, D<sub>2</sub>O обменивающийся), 8,61 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,08 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,02 (с, 2H), 4,25 (д, J = 7,1 Гц, 2H), 3,88 (с, 6H), 3,70 (с, 3H), 3,20 (гепт., J = 6,7 Гц, 1H), 1,38 (дд, J = 6,8, 1,1 Гц, 6H), 1,34 – 1,18 (м, 1H), 0,57 – 0,37 (м, 4H); МС (ИЭР+): 464,20 (M+1); Анализ рассчитывали для C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>·HCl·2H<sub>2</sub>O: С, 53,78; Н, 6,39; Cl, 6,61; N, 18,29; найдено: С, 53,76; Н, 6,33; Cl, 6,38; N, 18,11.

Схема 18



Получение 1-циклопентил-6-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**18c**)

Стадия-1: Получение 6-хлор-1-циклопентил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**18a**)

Соединение **18a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 15, из 6-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**15b**) (500 мг, 1,244 ммоль) ТГФ (20 мл), используя трифенилфосфин (587 мг, 2,240 ммоль), цикlopentанол (193 мг, 2,240 ммоль), DIAD (0,436 мл, 2,240 ммоль) и перемешивая при 0 °С в течение 5 мин. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0–60%] 6-хлор-1-циклопентил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**18a**) (210 мг, выход 36%) в виде коричневого твердого вещества; МС (ИЭР+): 470,10 и 472,10 (M+1); (ИЭР-): 468,15 и 470,20 (M-1).

Стадия-2: Получение 1-циклопентил-6-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**18b**)

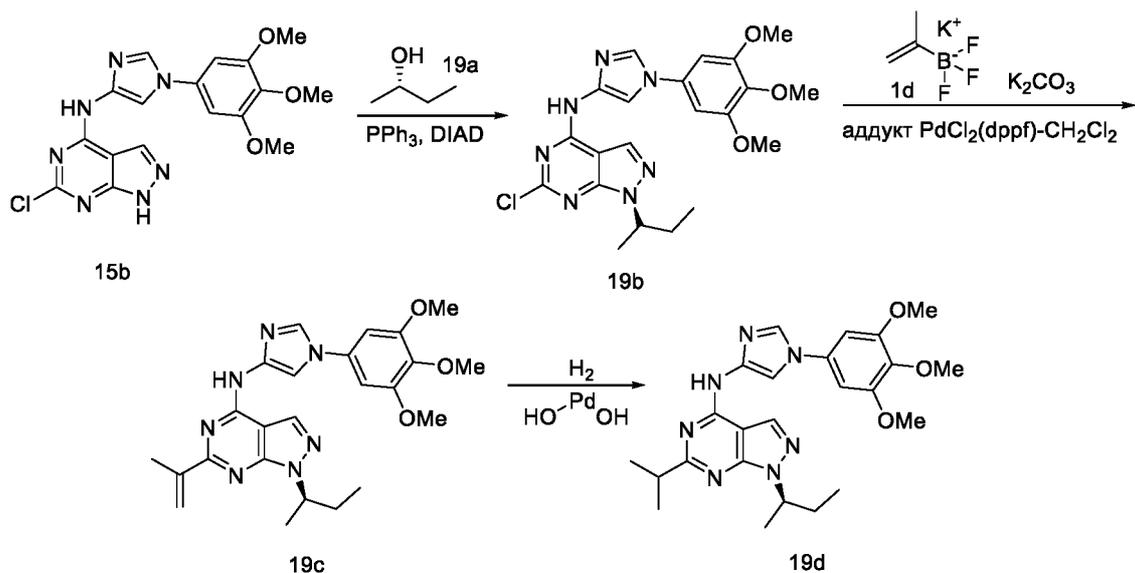
Соединение **18b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из 6-хлор-1-циклопентил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**18a**) (210 мг, 0,447 ммоль) в диоксане/H<sub>2</sub>O (8 мл, соотношение: 4:1), используя изопропенилтрифторборат калия (**1d**) (116 мг, 0,782 ммоль), карбонат калия (154 мг, 1,117 ммоль), аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (73,0 мг,

0,089 ммоль) и нагревая в течение 1 ч при 150 °С в микроволновом реакторе. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0–80%] 1-циклопентил-6-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (18b) (125 мг, выход 59%); <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,88 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,23 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 6,94 (с, 2H), 6,52 – 6,42 (м, 1H), 5,55 (дд, *J* = 2,8, 1,6 Гц, 1H), 5,25 (п, *J* = 7,2 Гц, 1H), 3,88 (с, 6H), 3,70 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,17 – 1,62 (м, 8H); МС (ИЭР+): 476,20 (M+1).

Стадия-3: Получение 1-циклопентил-6-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (18c)

Соединение 18c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 1, из 1-циклопентил-6-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (18b) (120 мг, 0,252 ммоль) в MeOH (10 мл), используя гидроксид палладия на угле, 20 % масс. загрузки (сухая основа), матрица из угля, влажная подложка (35,4 мг, 0,050 ммоль) и перемешивая в течение ночи при КТ в атмосфере H<sub>2</sub>. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0–100%] HCl соль 1-циклопентил-6-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (18c) (56 мг выход 47%) в виде белого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,02 (с, 1H, D<sub>2</sub>O обменивающийся), 8,58 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,07 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H, D<sub>2</sub>O обменивающийся), 7,01 (с, 2H), 5,27 (п, *J* = 7,1 Гц, 1H), 3,88 (с, 6H), 3,70 (с, 3H), 3,19 (гепт., *J* = 6,8 Гц, 1H), 2,18 – 1,65 (м, 8H), 1,38 (д, *J* = 6,8 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 478,20 (M+1); Анализ рассчитывали для C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>·HCl·H<sub>2</sub>O: C, 56,44; H, 6,44; Cl, 6,66; N, 18,43; найдено: C, 56,26; H, 6,20; Cl, 6,28; N, 18,06.

Схема 19



Получение (R)-1-(втор-бутил)-6-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**19d**)

Стадия-1: Получение (R)-1-(втор-бутил)-6-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**19b**)

Соединение **19b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 15, из 6-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**15b**) (0,6 г, 1,493 ммоль) ТГФ (20 мл), используя трифенилфосфин (0,705 г, 2,69 ммоль), (s)-бутан-2-ол (**19a**) (0,199 г, 2,69 ммоль; номер CAS 4221-99-2), DIAD (0,523 мл, 2,69 ммоль) и перемешивая при 0 °С в течение 10 мин. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0–60%] (R)-1-(втор-бутил)-6-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**19b**) (0,24 г, выход 35%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 458,10 и 460,10 (M+1); (ИЭР-): 456,10 и 458,10 (M-1).

Стадия-2: Получение (R)-1-(втор-бутил)-6-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**19c**)

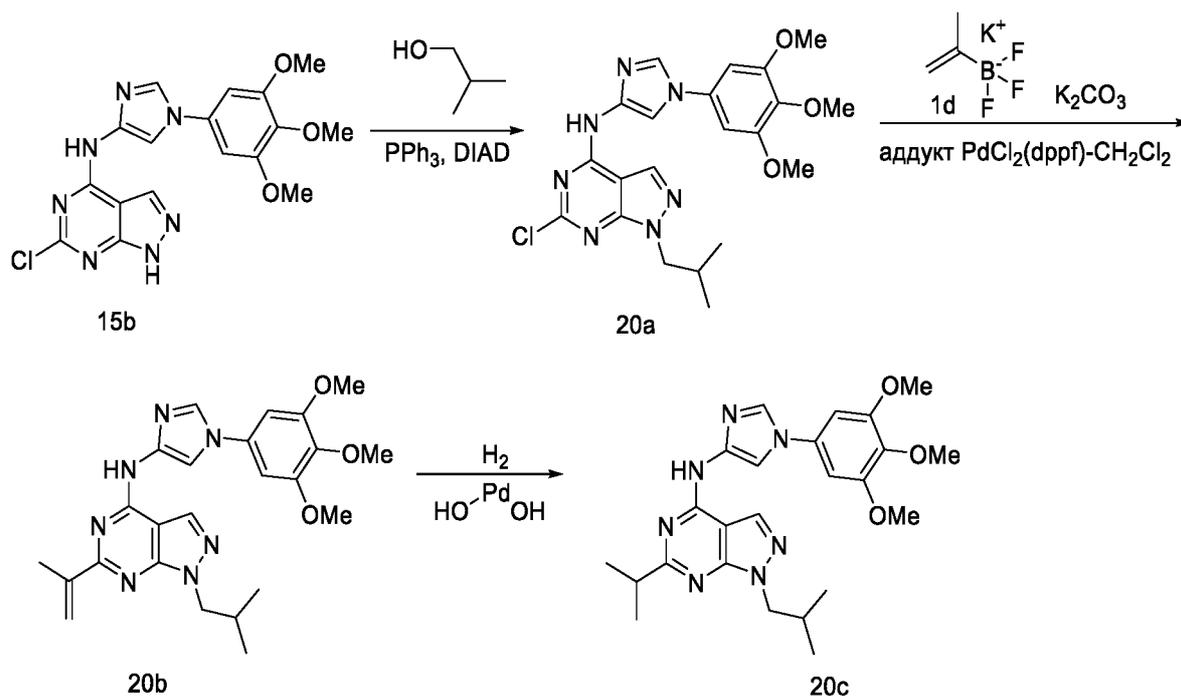
Соединение **19c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из (R)-1-(втор-бутил)-6-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**19b**) (240 мг, 0,524 ммоль) в диоксане/Н<sub>2</sub>O (8 мл, соотношение: 4:1), используя изопропенитрифторборат калия (**1d**) (136 мг, 0,917 ммоль), карбонат калия (181 мг, 1,310 ммоль), аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (86 мг, 0,105 ммоль) и нагревая в течение 1 ч при 150 °С в микроволновом реакторе. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г),

элюируя DMA-80 в ДХМ от 0–80%] (R)-1-(втор-бутил)-6-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**19c**) (100 мг, выход 41%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 464,20 (M+1).

Стадия-3: Получение (R)-1-(втор-бутил)-6-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**19d**)

Соединение **19d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 1, из (R)-1-(втор-бутил)-6-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**19c**) (100 мг, 0,216 ммоль) в MeOH (10 мл), используя гидроксид палладия на угле, 20 % масс. загрузки (сухая основа), матрица из угля, влажная подложка (30,3 мг, 0,043 ммоль) и перемешивая в течение 2 дней при КТ в атмосфере H<sub>2</sub>. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонок C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0–100%] HCl соль (R)-1-(втор-бутил)-6-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**19d**) (38 мг, выход 38%) в виде белого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,53 (с, 1H), 8,54 – 8,37 (м, 2H), 8,10 (с, J = 1,6 Гц, 1H), 6,98 (с, 2H), 4,92 – 4,76 (м, 1H), 3,88 (с, 6H), 3,70 (с, 3H), 3,24 – 3,08 (м, 1H), 2,00 – 1,75 (м, 2H), 1,46 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 1,37 (д, J = 6,8 Гц, 6H), 0,67 (т, J = 7,3 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 466,20 (M+1); хиральная ВЭЖХ: колонка AD-H 70/30 [(0,1% DEA в гексане в 0,1% DEA в этаноле)] 1,0 мл/мин УФ-детектирование 256 нм, 30 мин время прогона (Темп. 40 °С); Соединение **19d** [R<sub>t</sub> = 13,75 (пик-1), 93,50 %]; Соединение **22d** [R<sub>t</sub> = 22,59 (пик-2), 6,50%]; 86,99 % ee; оптическое вращение: [α]<sub>D</sub> = (-) 11,429 [CH<sub>3</sub>OH, 0,14].

Схема 20



Получение 1-изобутил-6-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**20c**)

Стадия-1: Получение 6-хлор-1-изобутил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**20a**)

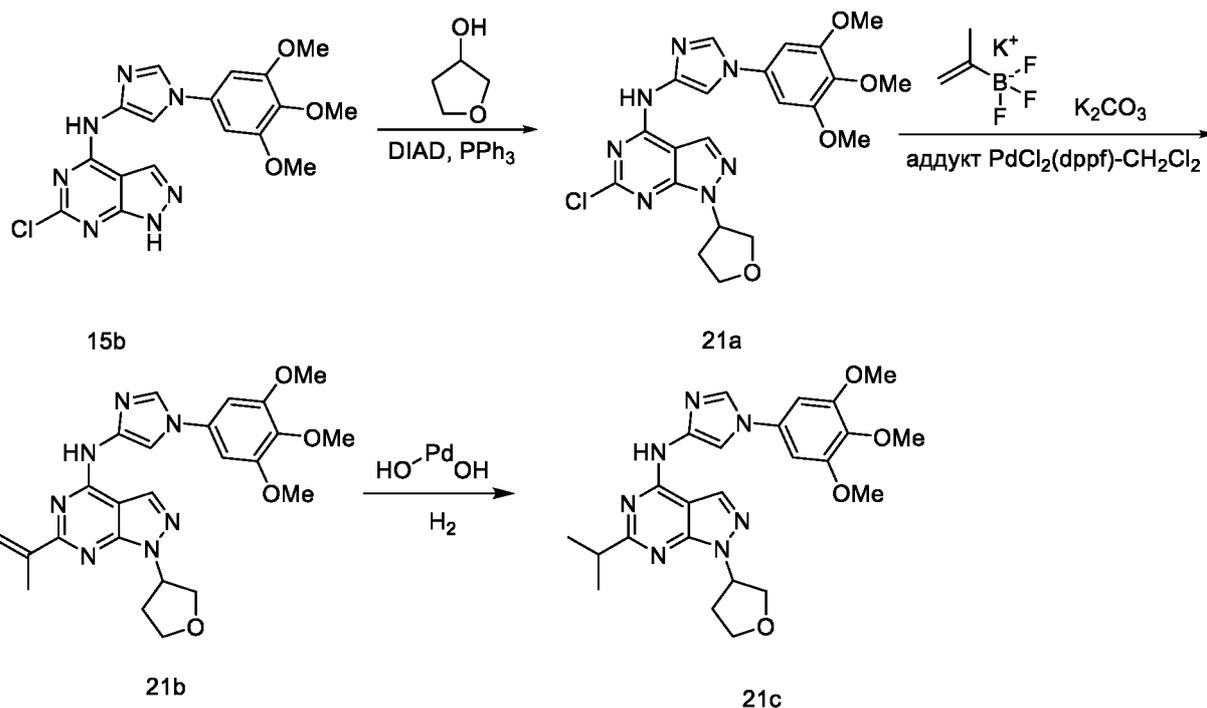
Соединение **20a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 15, из 6-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**15b**) (5 г, 12,44 ммоль) в ТГФ (100 мл), используя трифенилфосфин (5,87 г, 22,40 ммоль), 2-метилпропан-1-ол (1,660 г, 22,40 ммоль), DIAD (4,36 мл, 22,40 ммоль) и перемешивая при 0 °С в течение 10 мин. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0–60%] 6-хлор-1-изобутил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**20a**) (2,5 г, выход 44%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 458,10 и 460,15 (M+1); (ИЭР-): 456,15 и 458,15 (M-1).

Стадия-2: Получение 1-изобутил-6-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**20b**)

Соединение **20b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из 6-хлор-1-изобутил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**20a**) (150 мг, 0,328 ммоль) в диоксане/H<sub>2</sub>O (8 мл, соотношение: 4:1), используя изопропенилтрифторборат калия (**1d**) (85 мг, 0,573

ммоль), карбонат калия (113 мг, 0,819 ммоль), аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (53,5 мг, 0,066 ммоль) и нагревая в течение 1 ч при 150 °С в микроволновом реакторе. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0–80%] 1-изобутил-6-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-  
5 триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**20b**) (100 мг, выход 66%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 464,20 (M+1).  
Стадия-3: Получение 1-изобутил-6-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**20c**)  
Соединение **20c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы  
10 1, из 1-изобутил-6-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**20b**) (100 мг, 0,216 ммоль) в MeOH (10 мл), используя гидроксид палладия на угле, 20% масс. загрузки (сухая основа), матрица из угля, влажная подложка (30,3 мг, 0,043 ммоль) и перемешивая в течение 2 дней при КТ в атмосфере Н<sub>2</sub>. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной  
15 колоночной хроматографии [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0–100%] HCl соль 1-изобутил-6-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**20c**) (24 мг, выход 24%) в виде белого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 11,16 (с, 1H), 8,47 – 8,25 (м, 2H), 8,12 (с, 1H), 6,96 (с, 2H), 4,14 (д, J = 7,1 Гц, 2H), 3,87 (с, 6H),  
20 3,70 (с, 3H), 3,12 (п, J = 6,8 Гц, 1H), 2,31 – 2,15 (м, 1H), 1,37 (д, J = 6,9 Гц, 6H), 0,85 (д, J = 6,7 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 466,20 (M+1).

Схема 21



Получение 6-изопропил-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**21c**)

Стадия-1: Получение 6-хлор-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**21a**)

Соединение **21a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 15, из 6-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**15b**) (1 г, 2,489 ммоль) ТГФ (20 мл), используя трифенилфосфин (1,175 г, 4,48 ммоль), тетрагидрофуран-3-ол (0,395 г, 4,48 ммоль; номер CAS 453-20-3), DIAD (0,871 мл, 4,48 ммоль) и перемешивая при 0 °С в течение 10 мин. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0–60%] с получением 6-хлор-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**21a**) (0,26 г, выход 22%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 472,15 (M+1); (ИЭР-): 470,15 (M-1).

Стадия-2: Получение 6-(проп-1-ен-2-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**21b**)

Соединение **21b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из 6-хлор-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**21a**) (0,26 г, 0,551 ммоль) в диоксане/Н<sub>2</sub>O (8 мл, соотношение: 4:1), используя изопропенилтрифторборат калия (**1d**) (143 мг, 0,964

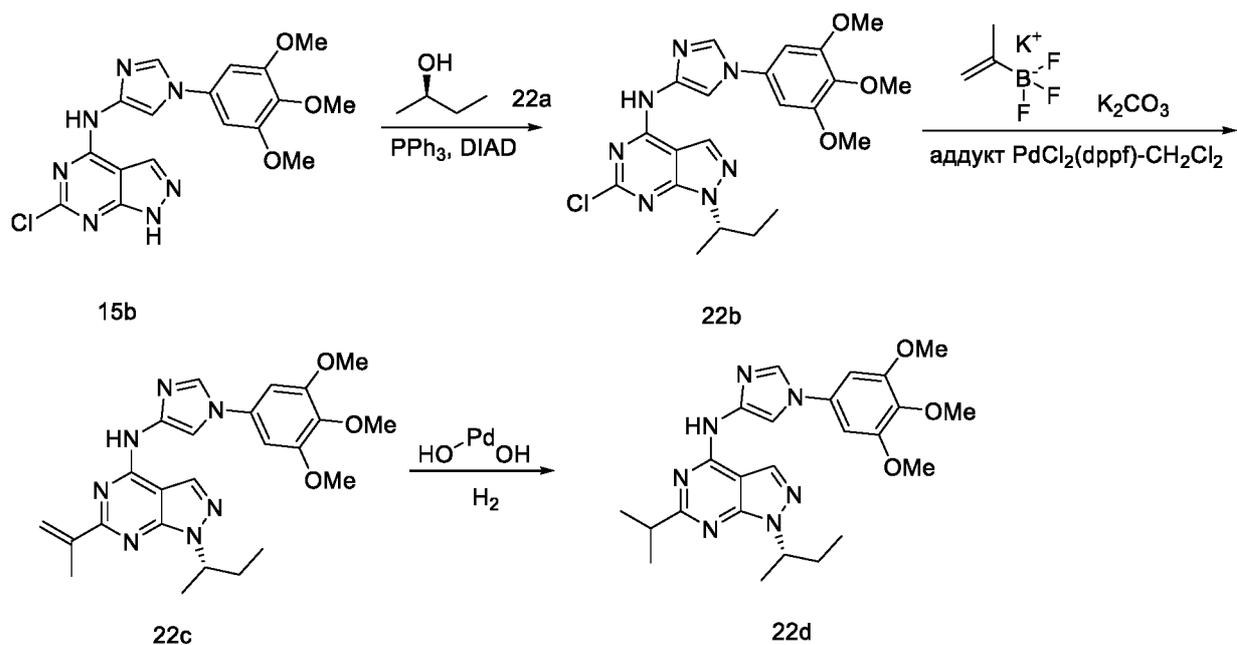
ммоль), карбонат калия (190 мг, 1,377 ммоль), аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (90 мг, 0,110 ммоль) и нагревая в течение 1 ч при 150 °С в микроволновом реакторе. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0–80%] 6-(проп-1-ен-2-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (21b) (0,12 г, выход 46%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 478,20 (M+1); (ИЭР-): 476,20 (M-1).

Стадия-3: Получение 6-изопропил-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (21c)

Соединение 21c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 1, из 6-(проп-1-ен-2-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (21b) (120 мг, 0,251 ммоль) в MeOH (10 мл), используя гидроксид палладия на угле, 20 % масс. загрузки (сухая основа), матрица из угля, влажная подложка (35,3 мг, 0,050 ммоль) и перемешивая в течение 2 дней при КТ в атмосфере H<sub>2</sub>. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0–50%] с последующей очисткой с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонокка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0–100%] HCl соль 6-изопропил-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (21c) (38 мг, выход 32%) в виде белого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,16 (с, 1H), 8,58 – 8,26 (м, 2H), 8,12 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 6,96 (с, 2H), 5,56 – 5,40 (м, 1H), 4,20 – 4,00 (м, 2H), 3,99 – 3,85 (м, 8H), 3,70 (с, 3H), 3,22 – 3,03 (м, 1H), 2,46 – 2,21 (м, 2H), 1,37 (д, *J* = 6,9 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 480,20 (M+1).

25

Схема 22



Получение (S)-1-(втор-бутил)-6-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**22d**)

Стадия-1: Получение (S)-1-(втор-бутил)-6-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**22b**)

Соединение **22b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 15, из 6-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**15b**) (2,5 г, 6,22 ммоль) ТГФ (40 мл), используя

трифенилфосфин, (R)-бутан-2-ол (**22a**), DIAD и перемешивая при 0 °С в течение 10

мин. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (80 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0–60%] (S)-1-(втор-бутил)-6-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**22b**) (0,6 г, выход 21%) в виде желтого твердого вещества; <sup>1</sup>H

ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 11,36 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,87 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 6,92 (с, 2H), 4,70 (к, *J* = 6,8 Гц, 1H), 3,87 (с, 6H), 3,69 (с, 3H), 1,97 – 1,74 (м, 2H), 1,44 (д, *J* = 6,7 Гц, 3H), 0,67 (т, *J* = 7,3 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 458,10 (M+1); (ИЭР-): 456,10 (M-1).

Стадия-2: Получение (S)-1-(втор-бутил)-6-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**22c**)

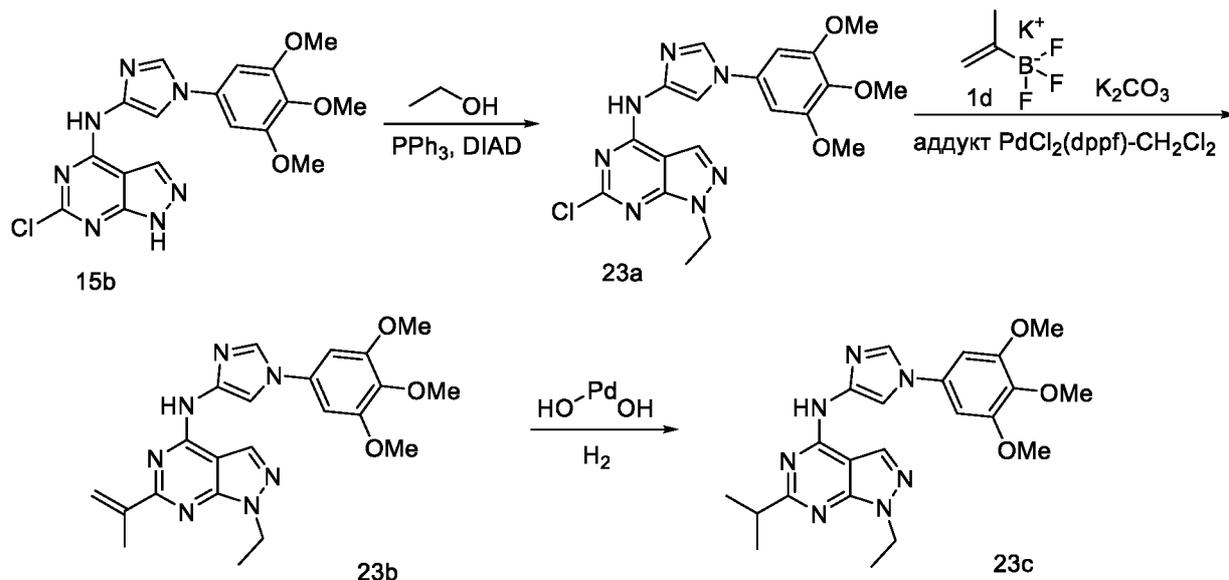
Соединение **22c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из (S)-1-(втор-бутил)-6-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**22b**) (0,6 г, 1,310 ммоль) в диоксане/Н<sub>2</sub>O (10 мл,

соотношение: 4:1), используя изопропенилтрифторборат калия (**1d**)(339 мг, 2,293 ммоль), карбонат калия (453 мг, 3,28 ммоль), аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (214 мг, 0,262 ммоль) и нагревая в течение 1 ч при 150 °С в микроволновом реакторе. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0–80%] (S)-1-(втор-бутил)-6-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**22c**) (360 мг, выход 59%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 464,20 (M+1); (ИЭР-): 462,20 (M-1).

Стадия-3: Получение (S)-1-(втор-бутил)-6-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**22d**)

Соединение **22d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 1, из (S)-1-(втор-бутил)-6-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**22c**) (0,35 г, 0,755 ммоль) в MeOH (20 мл), используя гидроксид палладия на угле, 20 % масс. загрузки (сухая основа), матрица из угля, влажная подложка (0,106 г, 0,151 ммоль) и перемешивая в течение 2 дней при КТ в атмосфере H<sub>2</sub>. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0–50%] с последующей очисткой с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0–100%] HCl соль (S)-1-(втор-бутил)-6-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**22d**)(130 мг, выход 37%) в виде белого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,79 (с, 1H), 8,59 – 8,43 (м, 2H), 8,09 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,00 (с, 2H), 4,85 (к, J = 6,8 Гц, 1H), 3,88 (с, 6H), 3,70 (с, 3H), 3,17 (п, J = 6,9 Гц, 1H), 2,00 – 1,77 (м, 2H), 1,46 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 1,38 (д, J = 6,8 Гц, 6H), 0,68 (т, J = 7,3 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 466,20 (M+1); МС (ИЭР-): 464,20 (M-1); хиральная ВЭЖХ: колонка AD-H 70/30 [(0,1% DEA в гексане в 0,1% DEA в этаноле)] 1,0 мл/мин УФ-детектирование 256 нм, 30 мин время прогона (Темп. 40 °С); Соединение **19d** [R<sub>t</sub> = 13,80 (пик-1), 0,09 %]; Соединение **22d** [R<sub>t</sub> = 22,27 (пик-2), 99,91%]; 99,82 % ee; оптическое вращение: [α]<sub>D</sub> = (+) 21,88 [CH<sub>3</sub>OH, 0,165]; Анализ рассчитывали для C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub> · HCl · 2H<sub>2</sub>O. С, 53,58; Н, 6,74; Cl, 6,59; N, 18,22; найдено: С, 53,79; Н, 6,48; Cl, 6,54; N, 18,15.

Схема 23



Получение 1-этил-6-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**23c**)

Стадия-1: Получение 6-хлор-1-этил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**23a**)

Соединение **23a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 15, из 6-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**15b**) (1 г, 2,489 ммоль) в ТГФ (20 мл), используя

трифенилфосфин, этанол, DIAD. Это дало после обработки и очистки с помощью

колоночной флэш-хроматографии [силикагель (80 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0–60%]

6-хлор-1-этил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**23a**) (0,5 г, выход 47%) в виде желтого твердого

вещества;  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,38 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,87 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 6,92 (с, 2H), 4,31 (к,  $J = 7,2$  Гц, 2H), 3,87 (с, 6H), 3,69 (с, 3H), 1,38 (т,  $J = 7,2$  Гц, 3H); МС (ИЭР+): 430,10 (M+1); МС (ИЭР-): 429,10 (M-1).

Стадия-2: Получение 1-этил-6-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**23b**)

Соединение **23b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 1, из 6-хлор-1-этил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**23a**) (0,5 г, 1,163 ммоль) в диоксане/Н<sub>2</sub>О (10 мл, соотношение: 4:1), используя изопропенитрифторборат калия (**1d**) (301 мг, 2,036 ммоль), карбонат калия (402 мг, 2,91 ммоль), аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (190 мг, 0,233 ммоль) и нагревая

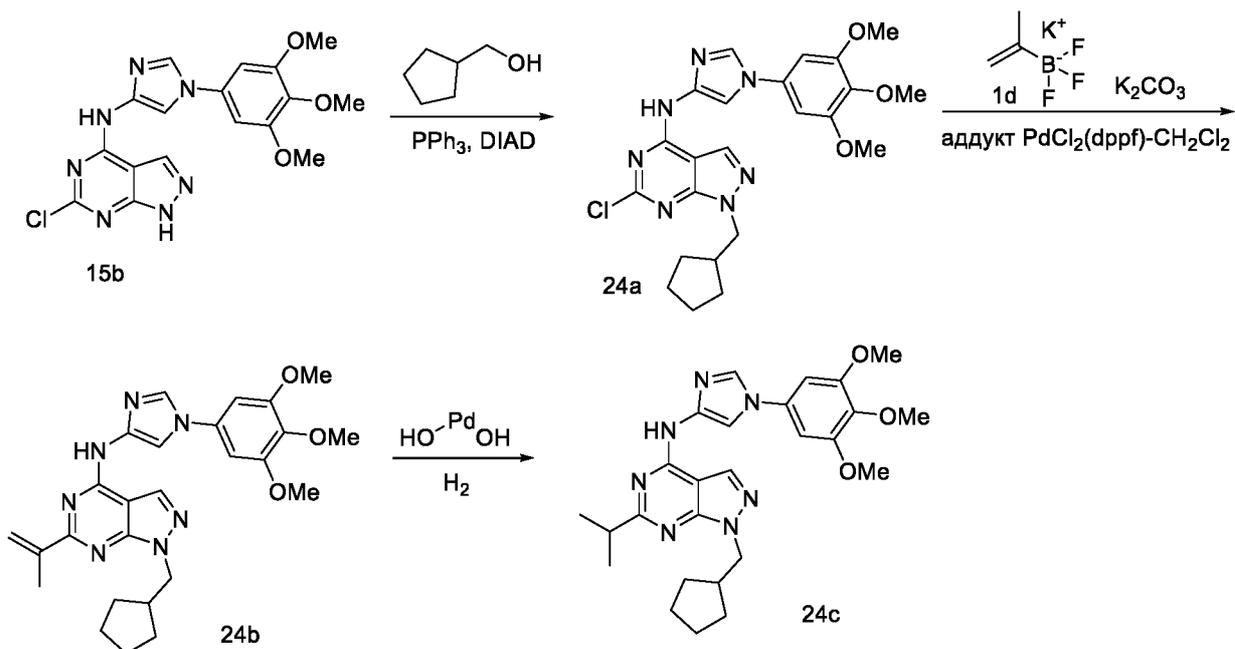
в течение 1 ч при 150 °С в микроволновом реакторе. Это дало после обработки и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в

ДХМ от 0–80%] 1-этил-6-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**23b**) (220 мг, выход 43%); МС (ИЭР+): 436,15 (M+1).

Стадия-3: Получение 1-этил-6-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**23c**)

Соединение **23c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 1, из 1-этил-6-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**23b**) (0,22 г, 0,505 ммоль) в MeOH (10 мл), используя гидроксид палладия на угле, 20 % масс. загрузки (сухая основа), матрица из угля, влажная подложка (0,071 г, 0,101 ммоль) и перемешивая в течение 2 дней при КТ в атмосфере H<sub>2</sub>. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0–50%] с последующей очисткой с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонокка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0–100%] HCl соль (1-этил-6-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**23c**) (100 мг, выход 45%) в виде белого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,06 (с, 1H, D<sub>2</sub>O обменивающийся), 8,60 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,09 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,01 (с, 2H), 4,40 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 3,88 (с, 6H), 3,70 (с, 3H), 3,19 (h, J = 6,9 Гц, 1H), 1,44 – 1,36 (м, 9H); МС (ИЭР+): 438,20 (M+1); Анализ рассчитывали для C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub> · 1,1HCl · 1,25H<sub>2</sub>O. С, 52,84; Н, 6,17; Cl, 7,80; N, 19,60; найдено: С, 52,88; Н, 6,17; Cl, 7,92; N, 19,49.

Схема 24



Получение 1-(циклопентилметил)-6-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**24c**)

Стадия-1: Получение 6-хлор-1-(циклопентилметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**24a**)

Соединение **24a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 15, из 6-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**15b**) (1 г, 2,489 ммоль) в ТГФ (20 мл), используя трифенилфосфин, циклопентилметанол, DIAD. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (80 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0–60%] 6-хлор-1-(циклопентилметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**24a**) (0,52 г, выход 43%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 484,20 (M+1).

Стадия-2: Получение 1-(циклопентилметил)-6-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**24b**)

Соединение **24b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 1, из 6-хлор-1-(циклопентилметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**24a**) (0,52 г, 1,074 ммоль) в диоксане/H<sub>2</sub>O (10 мл, соотношение: 4:1), используя изопропенитрифторборат калия (**1d**) (278 мг, 1,880 ммоль), карбонат калия (371 мг, 2,69 ммоль), аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (175 мг, 0,215 ммоль) и нагревая в течение 1 ч при 150 °С в микроволновом реакторе. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г),

элюируя DMA-80 в ДХМ от 0–80%] 1-(циклопентилметил)-6-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**24b**) (220 мг, выход 42%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 490,20 (M+1).

Стадия-3: Получение 1-(циклопентилметил)-6-изопропил-N-(1-(3,4,5-

5 триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**24c**)

Соединение **24c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы

1, из 1-(циклопентилметил)-6-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-

имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**24b**) (0,22 г, 0,449 ммоль) в

MeOH (10 мл), используя гидроксид палладия на угле, 20 % масс. загрузки (сухая

10 основа), матрица из угля, влажная подложка (0,063 г, 0,090 ммоль) и перемешивая в течение 2 дней при КТ в атмосфере H<sub>2</sub>. Это дало после обработки и очистки с

помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в

ДХМ от 0–50%] с последующей очисткой с использованием обращенно-фазной

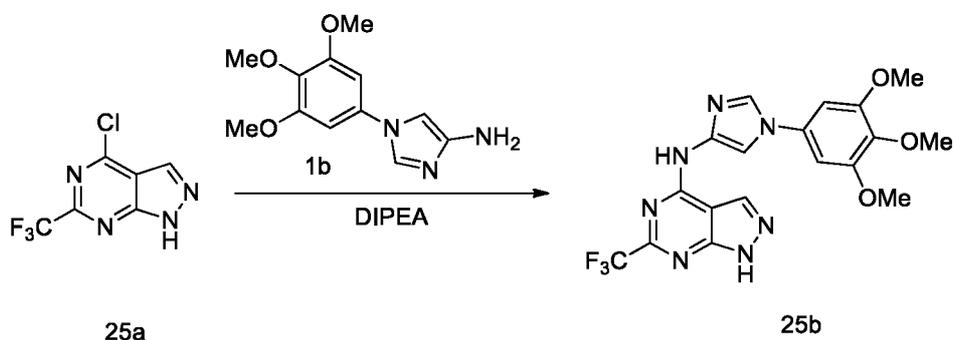
15 колоночной хроматографии [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0–100%] HCl соль 1-(циклопентилметил)-6-изопропил-N-(1-(3,4,5-

триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**24c**) (120 мг, выход 54%) в виде белого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,11 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,08 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,02 (с, 2H), 4,29 (д, J = 7,4 Гц, 2H), 3,88 (с, 6H), 3,70 (с, 3H), 3,21 (г, J = 6,9 Гц, 1H), 2,47 – 2,39 (м, 1H), 1,67 –

20 1,44 (м, 6H), 1,37 (д, J = 6,8 Гц, 6H), 1,34 – 1,19 (м, 2H); МС (ИЭР+): 492,25 (M+1);

Анализ рассчитывали для C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>·1HCl·1,5H<sub>2</sub>O. С, 56,26; Н, 6,72; Cl, 6,39; N, 17,66; найдено: С, 56,09; Н, 6,70; Cl, 6,21; N, 17,56.

Схема 25



25 Получение 6-(трифторметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**25b**)

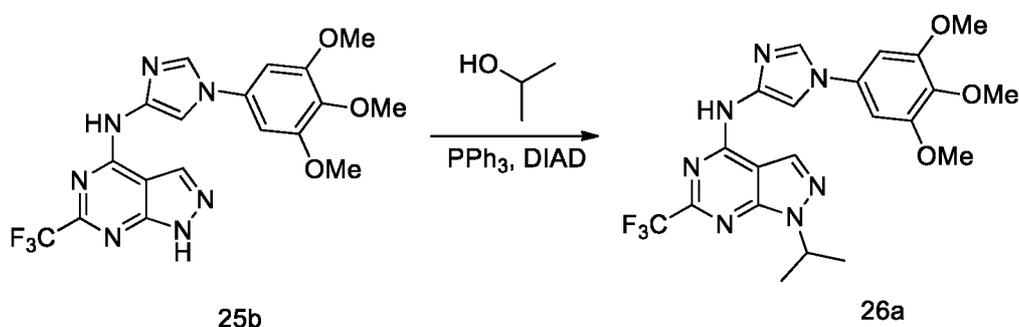
Соединение **25b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы

1, из 4-хлор-6-(трифторметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**25a**) (238 мг, 1,069

ммоль; номер CAS 1780-80-9) в 2-пропаноле (8 мл), используя DIPEA (0,560 мл, 3,21 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (**1b**) (293 мг, 1,176 ммоль) и нагревая при 95 °С в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонокка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0–100%] HCl соль 6-(трифторметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**25b**) (311 мг, выход 67%) в виде белого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 11,62 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 6,96 (с, 2H), 3,88 (с, 6H), 3,71 (с, 3H); <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -69,07. MS (ИЭР+): 436,1 (M+1); MS (ИЭР-): 434,1 (M-1);

10 Анализ рассчитывали для C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>·HCl: C, 45,82; H, 3,63; Cl, 7,51; N, 20,78; найдено: C, 45,63; H, 3,80; Cl, 7,21; N, 20,46.

Схема 26



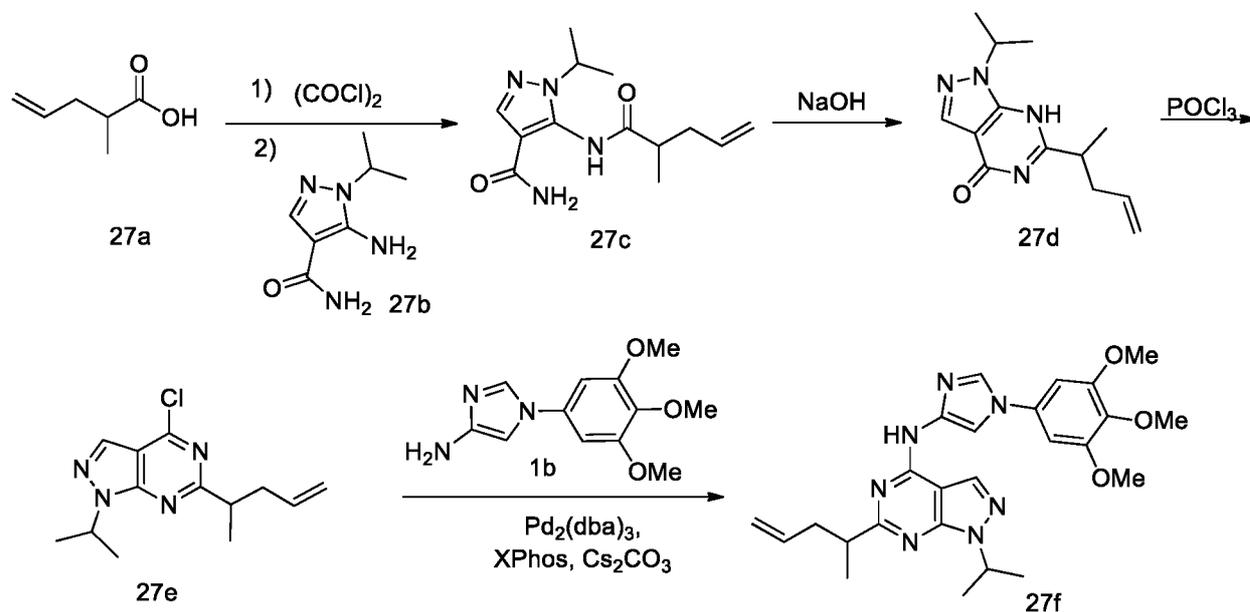
Получение 1-изопропил-6-(трифторметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

15 Соединение **26a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 15, из 6-(трифторметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**25b**) (310 мг, 0,712 ммоль) в ТГФ (10 мл), используя трифенилфосфин (224 мг, 0,854 ммоль), пропан-2-ол (51,3 мг, 0,854 ммоль), DIAD (0,166 мл, 0,854 ммоль). Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя MeOH в ДХМ от 0–15%] с последующей очисткой с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонокка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0–100%] HCl соль 1-изопропил-6-(трифторметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**26a**) (137 мг, выход 40%) в

25 виде белого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 11,74 (с, 1H, D<sub>2</sub>O обменивающийся), 8,78 – 8,42 (м, 2H), 8,07 (с, 1H), 6,99 (с, 2H), 5,10 (м, *J* = 6,7 Гц, 1H), 3,89 (с, 6H), 3,72 (с, 3H), 1,50 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H); <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ -68,91.

МС (ИЭР+): 478,2 (M+1); МС (ИЭР-): 476,2 (M-1); Анализ рассчитывали для  $C_{21}H_{22}F_3N_7O_3,0,75HCl$ : С, 49,97; Н, 4,54; Cl, 5,27; N, 19,42; найдено: С, 49,68; Н, 4,80; Cl, 5,26; N, 19,24.

Схема 27



5

Получение 1-изопропил-6-(пент-4-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**27f**)

Стадия-1: Получение 1-изопропил-5-(2-метилпент-4-енамидо)-1H-пиразол-4-карбоксамида (**27c**)

10 К перемешиваемому раствору 2-метилпент-4-еновой кислоты (**27a**) (5,0 г, 43,80 ммоль; номер CAS 1575-74-2) в ДХМ (100 мл) при 0° С добавляли по каплям оксалилхлорид (16,68 г, 131,41 ммоль), ДМФА (0,5 мл) и перемешивали при КТ в течение 1,5 ч.

Реакционную смесь концентрировали в атмосфере азота при КТ и разбавляли 1,4-диоксаном (50 мл). Данную смесь по каплям добавляли к перемешиваемому раствору

15 5-амино-1-изопропил-1H-пиразол-4-карбоксамида (**27b**) (5,89 г, 35,04 ммоль; номер CAS 21254-24-0) в 1,4-диоксане (50 мл) при КТ и перемешивали в течение 12 ч при КТ.

Реакционную смесь разбавили водой (250 мл), экстрагировали этилацетатом (250 мл x 2). Объединенные органические слои промывали 1N раствором HCl (250 мл), соевым раствором (50 мл), сушили, фильтровали, концентрировали в вакууме, а полученный

20 остаток растирали с н-гептаном. Полученное твердое вещество собирали фильтрацией, сушили с получением 1-изопропил-5-(2-метилпент-4-енамидо)-1H-пиразол-4-

карбоксамида (**27c**) (2,11 г, 18,22%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;  $^1H$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,75 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 6,98 (с,

1H), 5,92 – 5,72 (м, 1H), 5,02 (д,  $J = 11,6$  Гц, 2H), 4,29 (п,  $J = 6,5$  Гц, 1H), 2,73 – 2,60 (м, 1H), 2,47 – 2,31 (м, 1H), 2,21 – 2,06 (м, 1H), 1,30 (дд,  $J = 6,5, 1,4$  Гц, 6H), 1,11 (д,  $J = 6,8$  Гц, 3H).

Стадия-2: Получение 1-изопропил-6-(пент-4-ен-2-ил)-1,7-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она (**27d**)

Смесь 1-изопропил-5-(2-метилпент-4-енамидо)-1H-пиразол-4-карбоксамид (**27c**) (0,53 г, 2,0 ммоль) в NaOH (2N) (0,8 г, 20,0 ммоль) нагревали при 100 °C в течение 1 ч.

Реакционную смесь охлаждали до КТ и 1N HCl добавляли до тех пор, пока pH смеси не стал кислым. Водный слой экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2), промывали

10 соевым раствором (50 мл), сушили, фильтровали и концентрировали с получением 1-изопропил-6-(пент-4-ен-2-ил)-1,7-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она (**27d**)

(0,5 г, выход 99%) в виде светло-коричневого твердого вещества;  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,98 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 5,85 – 5,65 (м, 1H), 5,08 – 4,86 (м, 3H), 2,96 – 2,81 (м, 1H), 2,38 – 2,22 (м, 1H), 1,44 (дд,  $J = 6,7, 4,4$  Гц, 6H), 1,24 (д,  $J = 6,7$  Гц, 4H), 15 0,86 (т,  $J = 5,7$  Гц, 0H).

Стадия-3: Получение 4-хлор-1-изопропил-6-(пент-4-ен-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**27e**)

Смесь 1-изопропил-6-(пент-4-ен-2-ил)-1,7-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она (**27d**) (1,88 г, 7,63 ммоль) и POCl<sub>3</sub> (45 мл, 482,75 ммоль) нагревали в течение 1 ч

20 при 100 °C. Реакционную смесь охлаждали до КТ, выливали в ледяную воду, а pH доводили до щелочного, используя раствор NaHCO<sub>3</sub>. Реакционную смесь

экстрагировали этилацетатом (500 мл x 2), промывали соевым раствором (500 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с

25 помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюируя EtOAc в гептане от 0–5%] с получением 4-хлор-1-изопропил-6-(пент-4-ен-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-

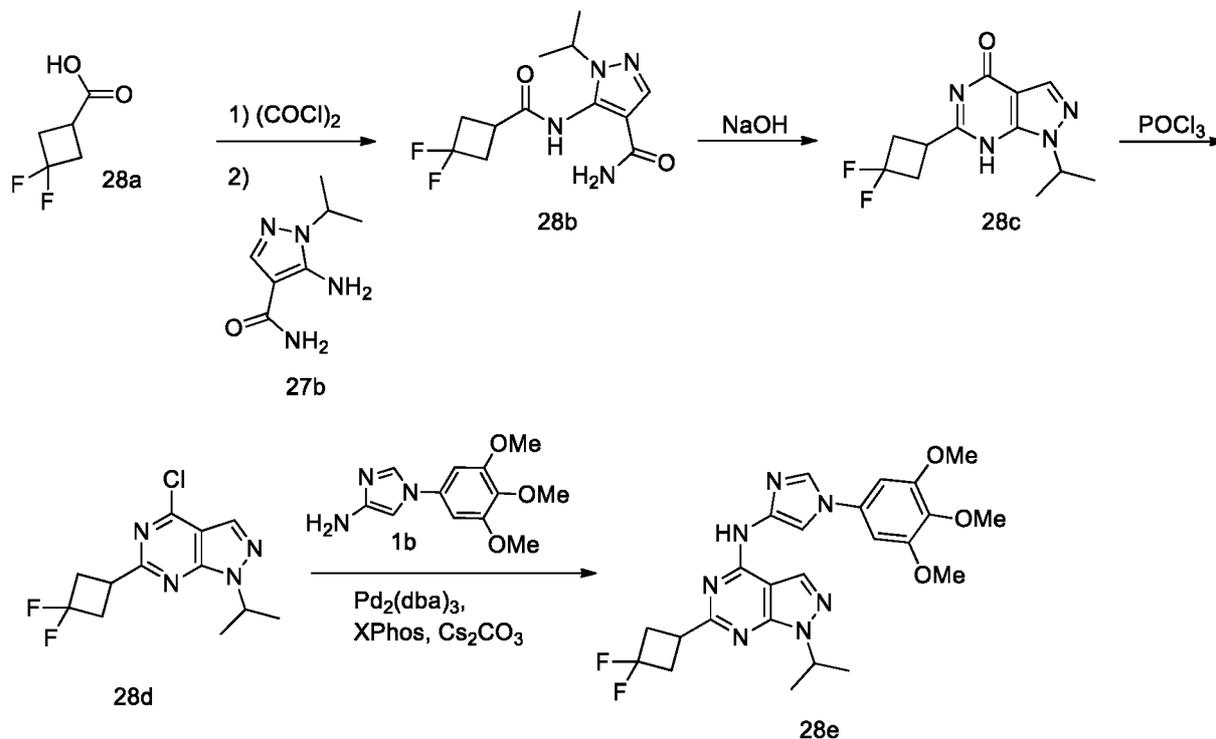
d]пиримидина (**27e**) (1,44 г, выход 71%) в виде маслянистой массы;  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,37 (с, 1H), 5,86 – 5,66 (м, 1H), 5,22 – 5,05 (м, 1H), 5,09 – 4,94 (м, 1H), 4,99 – 4,89 (м, 1H), 3,23 – 3,10 (м, 1H), 2,68 – 2,53 (м, 1H), 2,45 – 2,30 (м, 1H), 1,50 (дд,  $J = 6,7, 1,8$  Гц, 6H), 1,30 (д,  $J = 6,9$  Гц, 3H).

30 Стадия-4: Получение 1-изопропил-6-(пент-4-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**27f**)

К перемешиваемому раствору 4-хлор-1-изопропил-6-(пент-4-ен-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**27e**) (1,44 г, 5,43 ммоль) в 1,4-диоксане (44,0 мл) добавляли 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (**1b**) (1,76 г, 7,07 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,994 г,

1,086 ммоль), X-phos ( 1,035g, 2,17 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,30 г, 16,29 ммоль) и нагревали при 120 °С в течение 4 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до КТ, фильтровали через небольшой слой целита, а фильтрат концентрируют в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюируя 10% MeOH в ДХМ], кристаллизовали, используя ИПС и дополнительно очищали, используя обращенно-фазную колоночную хроматографию [колонка C18 (130 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0–100%] с получением HCl соли 1-изопропил-6-(пент-4-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**27f**) (0,170 г, выход 68%) в виде белого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 11,08 (с, 1H, D<sub>2</sub>O обменивающийся), 8,47 – 8,25 (м, 2H), 8,10 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 6,95 (с, 2H), 5,95 – 5,69 (м, 1H), 5,16 – 4,83 (м, 3H), 3,87 (с, 6H), 3,69 (с, 3H), 3,06 (к, J = 6,9 Гц, 1H), 2,76 – 2,61 (м, 1H), 2,40 (м, 1H), 1,46 (д, J = 6,6 Гц, 6H), 1,34 (д, J = 6,9 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 478,15 (M+1); МС (ИЭР-): 476,20 (M-1); Анализ рассчитывали для C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>·HCl, 1,75H<sub>2</sub>O. С, 55,04; Н, 6,56; Cl, 6,50; N, 17,97; найдено: С, 55,03; Н, 6,35; Cl, 6,28; N, 17,63.

Схема 28



Получение 6-(3,3-дифторциклобутил)-1-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**28e**)

Стадия-1: Получение 5-(3,3-дифторциклобутанкарбоксамидо)-1-изопропил-1H-пиразол-4-карбоксамиды (**28b**)

Соединение **28b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 27, из 3,3-дифторциклобутанкарбоновой кислоты (**28a**) (1,0 г, 7,34 ммоль) в ДХМ (20,0 мл), используя оксалилхлорид (2,79 г, 22,04 ммоль), 5-амино-1-изопропил-1H-пиразол-4-карбоксамид (**27b**) (0,88 г, 5,24 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) и перемешивая при КТ  
5 в течение 12 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии [силикагель, элюируя 5% MeOH в ДХМ] 5-(3,3-дифторциклобутанкарбоксамидо)-1-изопропил-1H-пиразол-4-карбоксамид (**28b**) (500 мг, выход 33%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 9,89 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 4,32 (п, *J* = 6,6  
10 Гц, 1H), 3,01 – 2,68 (м, 5H), 1,31 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H).

Стадия-2: Получение 6-(3,3-дифторциклобутил)-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4(7H)-она (**28c**)

Соединение **28c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 27, из 5-(3,3-дифторциклобутанкарбоксамидо)-1-изопропил-1H-пиразол-4-  
15 карбоксамид (**28b**) (500 мг, 1,74 ммоль), используя водный раствор NaOH (2N) (0,69 г, 17,46 ммоль) и нагревая при 70 °C в течение 0,5 ч. Это дало после обработки 6-(3,3-дифторциклобутил)-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4(7H)-он (**28c**) (300 мг, выход 65%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,14 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 5,10 – 4,86 (м, 1H), 3,54 – 3,37 (м, 1H),  
20 3,18 – 2,79 (м, 4H), 1,45 (д, *J* = 6,7 Гц, 6H).

Стадия-3: Получение 4-хлор-6-(3,3-дифторциклобутил)-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-*d*]пиримидина (**28d**)

Соединение **28d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 27, из 6-(3,3-дифторциклобутил)-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4(7H)-она  
25 (**28c**) (0,5 г, 1,86 ммоль), используя POCl<sub>3</sub> (16,28 г, 106,23 ммоль) и нагревая при 100 °C в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии [силикагель, элюируя 10% MeOH в ДХМ] 4-хлор-6-(3,3-дифторциклобутил)-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин (**28d**) (300 мг, выход 57%) в виде масла; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,36 (с, 1H), 5,08 (гепт, *J* = 6,6 Гц,  
30 1H), 3,63 (кд, *J* = 8,6, 3,4 Гц, 1H), 3,08 – 2,83 (м, 4H), 1,44 (д, *J* = 6,7 Гц, 6H).

Стадия-4: Получение 6-(3,3-дифторциклобутил)-1-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина (**28e**)

Соединение **28e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 схемы 27, из 4-хлор-6-(3,3-дифторциклобутил)-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-*d*]пиримидина

(**28d**) (0,3 г, 1,04 ммоль) в 1,4-диоксане (9,0 мл), используя 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (**1b**) (0,34 г, 1,36 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,191 г, 0,20 ммоль), X-phos (0,197 г, 0,418 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,02 г, 3,13 ммоль) и нагревая при 120 °С в течение 4 ч в атмосфере азота. Это дало после обработки, очистки с помощью колоночной

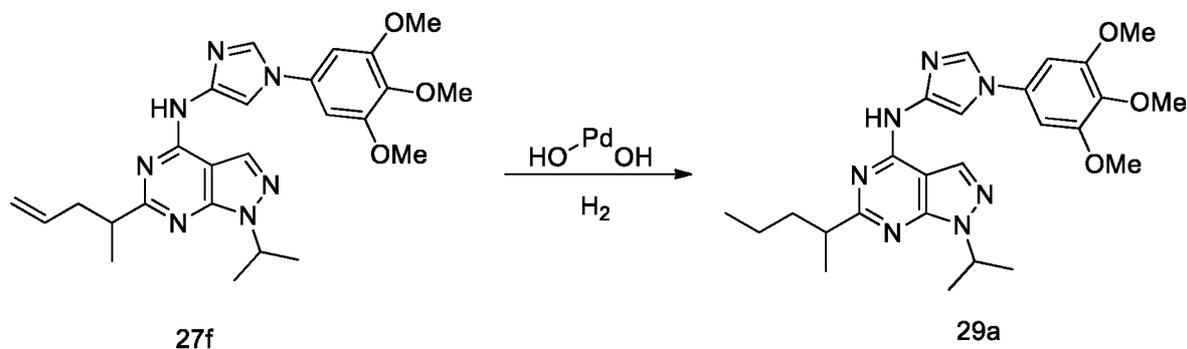
5 хроматографии [силикагель, элюируя 10% MeOH в ДХМ], кристаллизации, используя ИПС, и окончательной очистки, используя обращенно-фазную колоночную хроматографию [колонка C18 (130 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0–100%] HCl соль 6-(3,3-дифторциклобутил)-1-изопропил-N-(1-(3,4,5-

триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**28e**)

10 (0,184 г, выход 94%) в виде белого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 11,01 (с, 1H, D<sub>2</sub>O обменивающийся), 8,43 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 6,94 (с, 2H), 5,14 – 4,95 (м, 1H), 3,87 (с, 6H), 3,69 (с, 3H), 3,61 – 3,45 (м, 1H), 3,20 – 2,96 (м, 4H), 1,45 (д, *J* = 6,7 Гц, 6H); <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ -78,64, -93,38; МС (ИЭР+): 500,10 (M+1); МС (ИЭР-): 498,10 (M-1); Анализ рассчитывали для

15 C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>F<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>·0,95HCl·1,25H<sub>2</sub>O: С, 51,78; Н, 5,51; Cl, 6,05; N, 17,61; найдено: С, 51,60; Н, 5,34; Cl, 5,86; N, 17,51.

Схема 29



Получение 1-изопропил-6-(пентан-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-

20 ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**29a**)

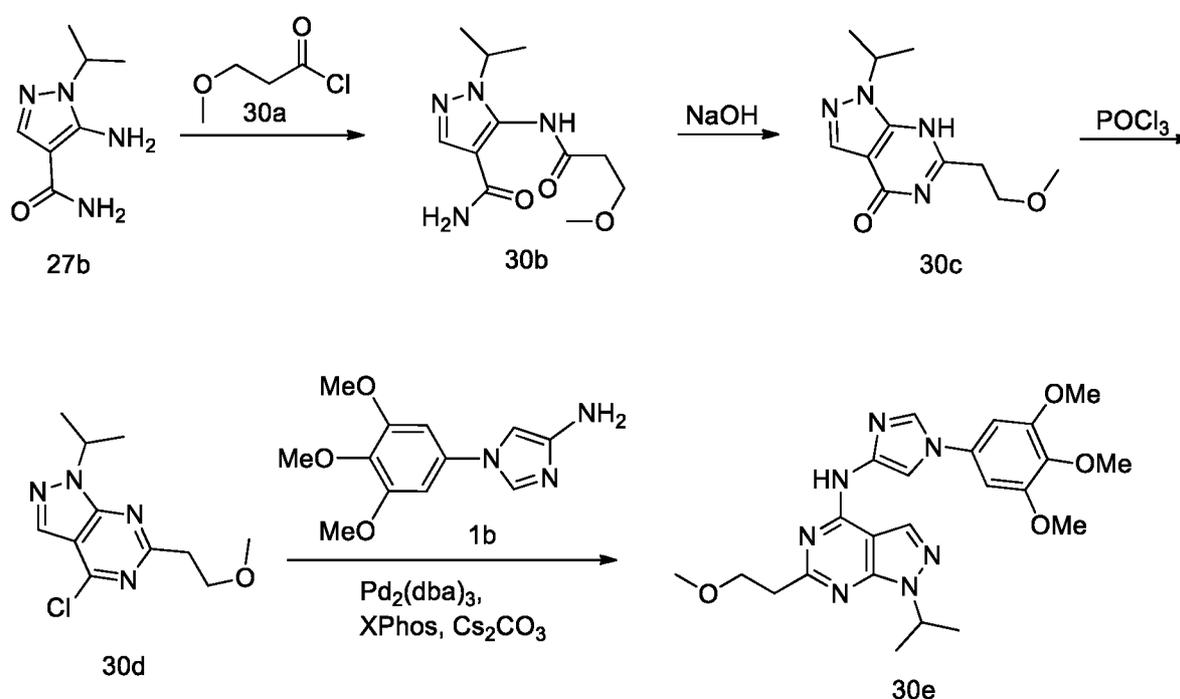
Соединение **29a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 1, из 1-изопропил-6-(пент-4-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**27f**) (0,5 г, 1,046 ммоль) в MeOH (15 мл), используя Pd(OH)<sub>2</sub> (20% в H<sub>2</sub>O) (0,294 г, 0,209 ммоль) и перемешивая в течение 3 дней

25 при КТ в атмосфере H<sub>2</sub>. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в н-гептане от 50–100%], кристаллизации, используя ИПС, и окончательной очистки, используя обращенно-фазную колоночную хроматографию [колонка C18 (130 г), элюируя ACN в воде

(содержащей 0,1% HCl) от 0–100%] HCl соль 1-изопропил-6-(пентан-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**29a**) (0,225 г, выход 74%) в виде белого твердого вещества;  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,14 (с, 1H, D $_2$ O обменивающийся), 8,44 – 8,26 (м, 2H), 8,09 (с, 1H), 6,94 (с, 2H), 5,09 – 4,98 (м, 1H), 3,87 (с, 6H), 3,70 (с, 3H), 3,05 – 2,88 (м, 1H), 1,95 – 1,77 (м, 1H), 1,72 – 1,53 (м, 1H), 1,46 (д,  $J = 6,7$  Гц, 6H), 1,33 (д,  $J = 6,9$  Гц, 3H), 1,31 – 1,19 (м, 2H), 0,86 (т,  $J = 7,3$  Гц, 3H); МС (ИЭР+): 480,20 (M+1); МС (ИЭР-): 478,15 (M-1); Анализ рассчитывали для  $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_7\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 1,25\text{H}_2\text{O}$ . С, 55,75; Н, 6,83; Cl, 6,58; N, 18,21; найдено: С, 55,97; Н, 6,62; Cl, 6,38; N, 18,10.

10

Схема 30



Получение 1-изопропил-6-(2-метоксиэтил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**30e**)

15 Стадия-1: Получение 1-изопропил-5-(3-метоксипропанамидо)-1H-пиразол-4-карбоксамида (**30b**)

К раствору 5-амино-1-изопропил-1H-пиразол-4-карбоксамида (**27b**) (1,0 г, 5,94 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) по каплям добавляли раствор 3-метоксипропаноилхлорида (**30a**) (1,02 г, 8,32 ммоль, номер CAS 4244-59-1) в 1,4-диоксане и перемешивали в течение 12 ч при КТ. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии [силикагель, элюируя 10% MeOH в

20

ДХМ] с получением 1-изопропил-5-(3-метоксипропанамидо)-1H-пиразол-4-карбоксамида (**30b**) (700 мг, выход 46%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 9,86 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,09 (д, *J* = 13,8 Гц, 2H), 4,62 – 4,22 (м, 1H), 3,62 (т, *J* = 6,2 Гц, 2H), 3,26 (с, 3H), 2,59 (т, *J* = 6,2 Гц, 2H), 1,31 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H).

Стадия-2: Получение 1-изопропил-6-(2-метоксиэтил)-1H-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4(7H)-она (**30c**)

Соединение **30c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 27, из 1-изопропил-5-(3-метоксипропанамидо)-1H-пиразол-4-карбоксамида (**30b**) (700 мг, 2,75 ммоль), используя водный раствор NaOH (2N) (1,10 г, 27,52 ммоль) и нагревая при 70 °C в течение 0,5 ч. Это дало после обработки 1-изопропил-6-(2-метоксиэтил)-1H-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4(7H)-он (**30c**) (550 мг, выход 85,40%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,15 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 5,08 – 4,78 (м, 1H), 4,04 (т, *J* = 6,6 Гц, 2H), 3,35 (с, 3H), 3,14 (т, *J* = 6,6 Гц, 2H), 1,44 (д, *J* = 6,7 Гц, 6H).

Стадия-3: Получение 4-хлор-1-изопропил-6-(2-метоксиэтил)-1H-пиразоло[3,4-*d*]пиримидина (**30d**)

Соединение **30d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 27, из 1-изопропил-6-(2-метоксиэтил)-1H-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4(7H)-она (**30c**) (1,0 г, 4,32 ммоль), используя POCl<sub>3</sub> (36,98 г, 241,23 ммоль) и нагревая при 90 °C в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии [силикагель, элюируя 10% MeOH в ДХМ] 4-хлор-1-изопропил-6-(2-метоксиэтил)-1H-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин (**30d**) (350 мг, 41%) в виде масла; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,43 (с, 1H), 5,35 – 4,88 (м, 1H), 4,15 (т, *J* = 6,5 Гц, 2H), 3,45 (т, *J* = 6,5 Гц, 2H), 3,33 (с, 3H), 1,51 (д, *J* = 6,7 Гц, 6H).

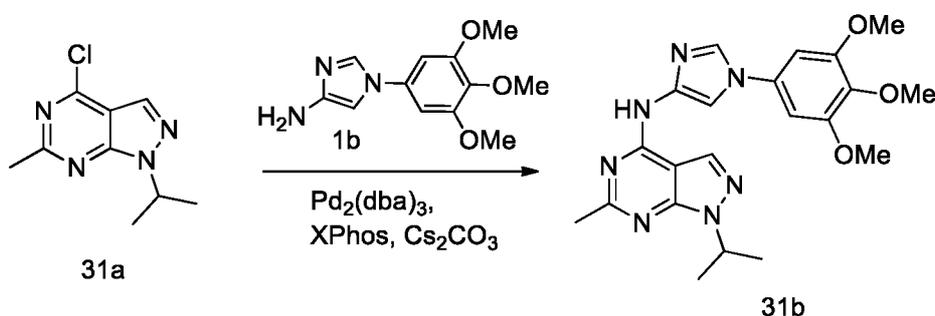
Стадия-4: Получение 1-изопропил-6-(2-метоксиэтил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина (**30e**)

Соединение **30e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 схемы 27, из 4-хлор-1-изопропил-6-(2-метоксиэтил)-1H-пиразоло[3,4-*d*]пиримидина (**30d**) (0,35 г, 1,37 ммоль) в 1,4-диоксане (10,5 мл), используя 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (**1b**) (0,45 г, 1,78 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,25 г, 0,27 ммоль), X-phos (0,26 г, 0,54 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,34 г, 4,12 ммоль) и нагревая при 90 °C в течение 4 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии [силикагель, элюируя 10% MeOH в ДХМ], кристаллизации, используя ИПС, и конечной очистки,

используя обращенно-фазную хроматографию [колонка C18 (30 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0–100%] HCl соль 1-изопропил-6-(2-метоксиэтил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**30e**) (0,121 г, выход 78,1%) в виде белого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 11,18 (с, 1H, D<sub>2</sub>O обменивающийся), 8,48 – 8,29 (м, 2H), 8,06 (с, 1H), 6,98 (с, 2H), 5,10 – 4,97 (м, 1H), 3,93 – 3,89 (м, 2H), 3,88 (с, 6H), 3,70 (с, 3H), 3,26 (с, 3H), 3,10 (т, *J* = 6,5 Гц, 2H), 1,45 (д, *J* = 6,7 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 468,10 (M+1); МС (ИЭР-): 466,10 (M-1); Анализ рассчитывали для C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>·HCl·2H<sub>2</sub>O: С, 51,16; Н, 6,35; Cl, 6,56; N, 18,16; найдено: С, 51,06; Н, 6,23; Cl, 6,35; N, 17,97.

10

Схема 31



Получение 1-изопропил-6-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**31b**)

15

Соединение **31b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 схемы 27, из 4-хлор-1-изопропил-6-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**31a**) (160 мг, 0,760 ммоль; номер CAS 1251212-42-6) в толуоле (8 мл) и трет-бутаноле (2 мл), используя 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (**1b**) (379 мг, 1,519 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (139 мг, 0,152 ммоль), X-phos (145 мг, 0,304 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (619 мг, 1,899 ммоль) и нагревая при 90 °С в течение 4 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной

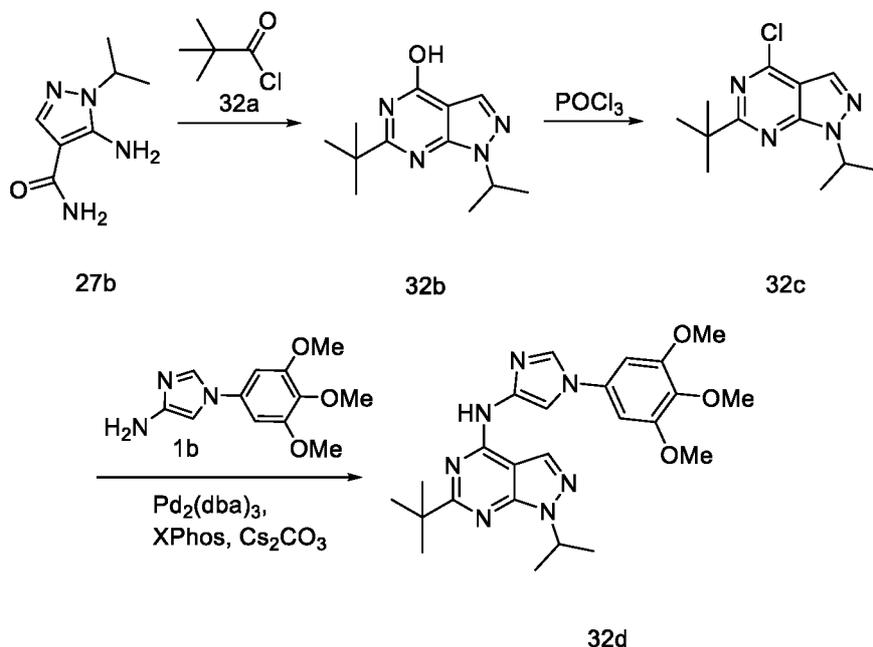
20

флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя MeOH в ДХМ от 0–15%] с последующей очисткой с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0–100%] HCl соль 1-изопропил-6-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**31b**) (0,240 г, выход 75%) в виде бело-желтого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,50 (с, 1H, D<sub>2</sub>O обменивающийся), 9,00 – 8,44 (м, 2H), 8,05 (д, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7,06 (с, 2H), 5,19 – 5,06 (м, 1H), 3,90 (с, 6H), 3,71 (с, 3H), 2,68 (с, 3H), 1,47 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 424,2

25

(M+1); МС (ИЭР-): 422,2 (M-1). Анализ рассчитывали для  $C_{21}H_{25}N_7O_3 \cdot HCl \cdot 1,6H_2O$ : С, 51,61; Н, 6,02; Cl, 7,25; N, 20,06; найдено: С, 51,58; Н, 5,94; Cl, 7,15; N, 19,84.

Схема 32



5 Получение 6-(*tert*-бутил)-1-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пирозоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**32d**)

Стадия-1: Получение 6-(*tert*-бутил)-1-изопропил-1H-пирозоло[3,4-d]пиримидин-4-ола (**32b**)

Соединение **32b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы  
 10 30, из 5-амино-1-изопропил-1H-пирозол-4-карбоксамида (**27b**) (376 мг, 2,235 ммоль) в  
 1,4-диоксане (10 мл), используя пивалоилхлорид (**32a**) (411 мг, 3,41 ммоль),  
 перемешивая при КТ в течение 2 ч с последующим нагреванием до 120 °С в  
 герметичной закрытой пробирке в течение 24 ч. Это дало после обработки и очистки с  
 помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc/MeOH  
 15 (9:1) в гексанах от 20–100%] 6-(*tert*-бутил)-1-изопропил-1H-пирозоло[3,4-  
 d]пиримидин-4-ол (**32b**) (162 мг, выход 20%) в виде желтого твердого вещества; МС  
 (ИЭР+): 235,10 (M+1); МС (ИЭР-): 233,10 (M-1).

Стадия-2: Получение 6-(*tert*-бутил)-4-хлор-1-изопропил-1H-пирозоло[3,4-  
 d]пиримидина (**32c**)

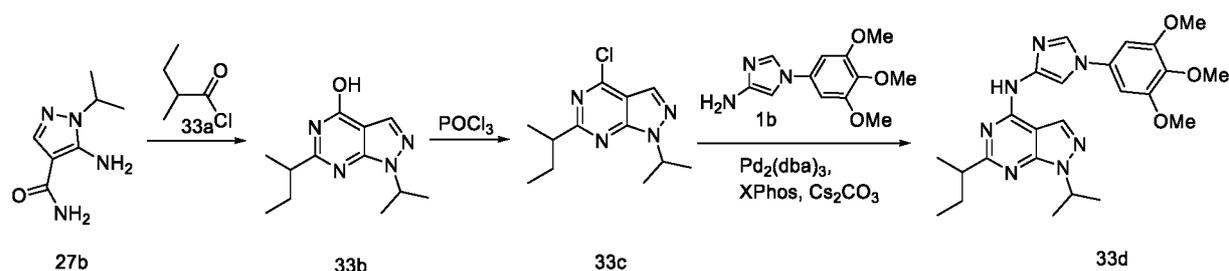
20 Соединение **32c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы  
 27, из 6-(*tert*-бутил)-1-изопропил-1H-пирозоло[3,4-d]пиримидин-4-ола (**32b**) (162 мг,  
 0,691 ммоль), используя  $POCl_3$  (5 мл, 53,6 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 1 ч.

Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0–40%] 6-(*трет*-бутил)-4-хлор-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин (**32c**) (74 мг, выход 42%) в виде бесцветного масла; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,36 (с, 1H), 5,19 – 4,99 (м, 1H), 1,52 (д, *J* = 6,7 Гц, 6H), 1,41 (с, 9H); МС (ИЭР+): 253,10 (M+1).

Стадия-3: Получение 6-(*трет*-бутил)-1-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**32d**)

Соединение **32d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 схемы 27, из 6-(*трет*-бутил)-4-хлор-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**32c**) (70 мг, 0,277 ммоль) в толуоле (8 мл) и трет-бутаноле (2 мл), используя 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (**1b**) (138 мг, 0,554 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (50,7 мг, 0,055 ммоль), X-phos (52,8 мг, 0,111 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (226 мг, 0,692 ммоль) и нагревая при 110 °С в течение 4 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексанах от 0–100%] с последующей очисткой с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0–100%] HCl соль 6-(*трет*-бутил)-1-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**32d**) (58 мг, выход 45%) в виде бело-желтого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 11,89 (с, 1H, D<sub>2</sub>O обменивающийся), 8,70 – 8,37 (м, 2H), 8,08 (с, 1H), 7,00 (с, 2H), 5,19 – 4,97 (м, 1H), 3,88 (с, 6H), 3,71 (с, 3H), 1,56 – 1,26 (м, 15H); МС (ИЭР+): 466,2 (M+1).

Схема 33



Получение 6-(*втор*-бутил)-1-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**32d**)

Стадия-1: Получение 6-(*втор*-бутил)-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ола (**33b**)

Соединение **33b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 30, из 5-амино-1-изопропил-1H-пиразол-4-карбоксамиды (**27b**) (316 мг, 1,879 ммоль) в

1,4-диоксане (8 мл), используя 2-метилбутаноилхлорид (**33a**) (411 мг, 3,41 ммоль; номер CAS 57526-28-0), перемешивая при КТ в течение 2 ч и нагревая до 120 °С в герметичной закрытой пробирке в течение 24 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексанах от 0–100%] 6-(втор-бутил)-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ол (**33b**) (274 мг, выход 62%) в виде желтого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 11,94 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 5,04 – 4,77 (м, 1H), 2,81 – 2,64 (м, 1H), 1,83 – 1,69 (м, 1H), 1,65 – 1,50 (м, 1H), 1,44 (дд, *J* = 6,7, 1,7 Гц, 6H), 1,23 (д, *J* = 6,9 Гц, 3H), 0,84 (т, *J* = 7,4 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 235,10 (M+1); МС (ИЭР-): 233,10 (M-1).

Стадия-2: Получение 6-(втор-бутил)-4-хлор-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**33c**)

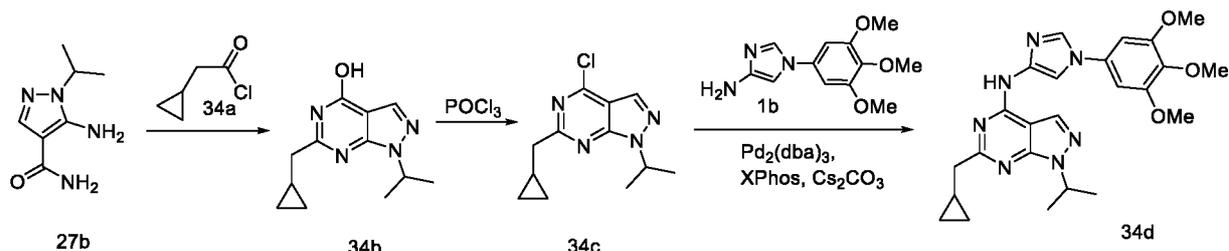
Соединение **33c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 27, из 6-(втор-бутил)-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ола (**33b**) (274 мг, 1,169 ммоль), используя POCl<sub>3</sub> (6 мл, 64,4 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0–40%] 6-(втор-бутил)-4-хлор-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин (**33c**) (226 мг, выход 76%) в виде бесцветного масла; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,37 (с, 1H), 5,28 – 4,84 (м, 1H), 3,08 – 2,89 (м, 1H), 1,94 – 1,75 (м, 1H), 1,75 – 1,56 (м, 1H), 1,51 (д, 6H), 1,30 (д, *J* = 6,9 Гц, 3H), 0,83 (т, *J* = 7,4 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 253,10 (M+1).

Стадия-3: Получение 6-(втор-бутил)-1-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**33d**)

Соединение **33d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 схемы 27, из 6-(втор-бутил)-4-хлор-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**33c**) (220 мг, 0,870 ммоль) в толуоле (8 мл) и трет-бутаноле (2 мл), используя 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (**1b**) (434 мг, 1,741 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (159 мг, 0,174 ммоль), XPhos (166 мг, 0,348 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (709 мг, 2,176 ммоль) и нагревая при 110 °С в течение 4 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексанах от 20–100%] с последующей очисткой с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0–100%] HCl соль 6-(втор-бутил)-1-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**33d**) (195 мг, выход 48%) в

виде белого твердого вещества;  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,11 (с, 1H, D<sub>2</sub>O обменивающийся), 8,81 – 8,41 (м, 2H), 8,06 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 7,02 (с, 2H), 5,18 – 5,07 (м, 1H), 3,89 (с, 6H), 3,71 (с, 3H), 3,08 – 2,91 (м, 1H), 2,01 – 1,81 (м, 1H), 1,81 – 1,60 (м, 1H), 1,48 (д,  $J = 6,6$  Гц, 6H), 1,37 (д,  $J = 6,8$  Гц, 3H), 0,91 (т,  $J = 7,4$  Гц, 3H); МС (ИЭР+): 466,2 (M+1); Анализ рассчитывали для: C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>·HCl·H<sub>2</sub>O: C, 55,43; H, 6,59; N, 18,85; Cl, 6,82; найдено: C, 55,39; H, 6,61; N, 18,71; Cl, 6,69.

Схема 34



Получение 6-(циклопропилметил)-1-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**34d**)

Стадия-1: Получение 6-(циклопропилметил)-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ола (**34b**)

Соединение **34b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 30, из 5-амино-1-изопропил-1H-пиразол-4-карбоксамид (**27b**) (305 мг, 1,813 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл), используя 2-циклопропилацетилхлорид (**34a**) (298 мг, 2,51 ммоль; номер CAS 54322-65-5), перемешивая при КТ в течение 2 ч и нагревая до 120 °С в герметичной закрытой пробирке в течение 24 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексанах от 0–100%] 6-(циклопропилметил)-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ол (**34b**) (277 мг, выход 66%) в виде желтого твердого вещества;  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,99 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 4,94 (п,  $J = 6,7$  Гц, 1H), 2,54 – 2,51 (м, 2H), 1,44 (д,  $J = 6,7$  Гц, 6H), 1,22 – 1,10 (м, 1H), 0,56 – 0,41 (м, 2H), 0,35 – 0,22 (м, 2H); МС (ИЭР+): 233,10 (M+1); МС (ИЭР-): 231,10 (M-1).

Стадия-2: Получение 4-хлор-6-(циклопропилметил)-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**34c**)

Соединение **34c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 27, из 6-(циклопропилметил)-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ола (**34b**) (260 мг, 1,119 ммоль), используя POCl<sub>3</sub> (6 мл, 64,4 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-

хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0–30%] 4-хлор-6-(циклопропилметил)-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин (**34c**) (199 мг, выход 71%) в виде бесцветного масла; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,39 (с, 1H), 5,13 (п, *J* = 6,6 Гц, 1H), 2,85 (д, *J* = 7,0 Гц, 2H), 1,51 (д, *J* = 6,7 Гц, 6H), 1,35 – 1,13 (м, 1H), 0,59 – 0,40 (м, 2H), 0,39 – 0,15 (м, 2H); МС (ИЭР+): 251,10 (M+1).

Стадия-3: Получение 6-(циклопропилметил)-1-изопропил-N-(1-(3,4,5-

триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**34d**)

Соединение **34d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 схемы 27, из 4-хлор-6-(циклопропилметил)-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**34c**)

(190 мг, 0,758 ммоль) в толуоле (8 мл) и *трет*-бутаноле (2 мл), используя 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (**1b**) (378 мг, 1,516 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (139 мг, 0,152 ммоль), XPhos (145 мг, 0,303 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (617 мг, 1,894 ммоль) и нагревая при 110 °С в течение 4 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной

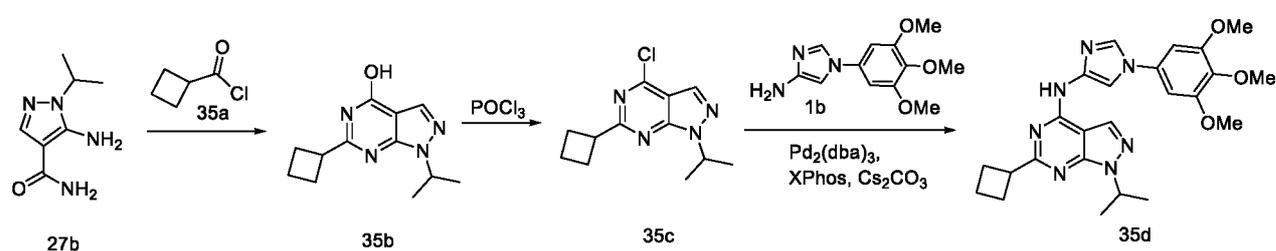
флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексанах от 0–

100%] с последующей очисткой с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0–

100%] HCl соль 6-(циклопропилметил)-1-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-

имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**34d**) (149 мг, выход 42%) в виде белого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,46 (с, 1H, D<sub>2</sub>O обменивающийся), 8,59 (с, 2H), 8,05 (с, 1H), 7,02 (с, 2H), 5,20 – 5,01 (м, 1H), 3,89 (с, 6H), 3,70 (с, 3H), 2,88 (д, *J* = 7,0 Гц, 2H), 1,48 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H), 1,36 – 1,17 (м, 1H), 0,71 – 0,53 (м, 2H), 0,53 – 0,31 (м, 2H); МС (ИЭР+): 464,2 (M+1).

Схема 35



Получение 6-циклобутил-1-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**35d**)

Стадия-1: Получение 6-циклобутил-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ола (**35b**)

Соединение **35b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы

30, из 5-амино-1-изопропил-1H-пиразол-4-карбоксамиды (**27b**) (300 мг, 1,784 ммоль) в

1,4-диоксане (8 мл), используя циклобутанкарбонилхлорид (**35a**) (423 мг, 3,57 ммоль; номер CAS 5006-22-4), перемешивая при КТ в течение 2 ч и нагревая до 120 °С в герметичной закрытой пробирке в течение 24 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексанах от 0–100%] 6-циклобутил-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ол (**35b**) (343 мг, выход 83%) в виде серого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 11,89 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 5,07 – 4,88 (м, 1H), 3,60 – 3,44 (м, 1H), 2,47 – 2,31 (м, 2H), 2,31 – 2,17 (м, 2H), 2,06 – 1,92 (м, 1H), 1,92 – 1,74 (м, 1H), 1,46 (д, *J* = 6,7 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 233,10 (M+1); МС (ИЭР-): 231,10 (M-1).

10 Стадия-2: Получение 4-хлор-6-циклобутил-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**35c**)

Соединение **35c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 27, из 6-циклобутил-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ола (**35b**) (340 мг, 1,464 ммоль), используя POCl<sub>3</sub> (6 мл, 64,4 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0–30%] 4-хлор-6-циклобутил-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин (**35c**) (286 мг, выход 78%) в виде бесцветного масла; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,38 (с, 1H), 5,26 – 4,97 (м, 1H), 3,97 – 3,69 (м, 1H), 2,48 – 2,28 (м, 4H), 2,14 – 1,99 (м, 1H), 1,99 – 1,81 (м, 1H), 1,51 (д, *J* = 6,7 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 251,05 (M+1).

Стадия-3: Получение 6-циклобутил-1-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**35d**)

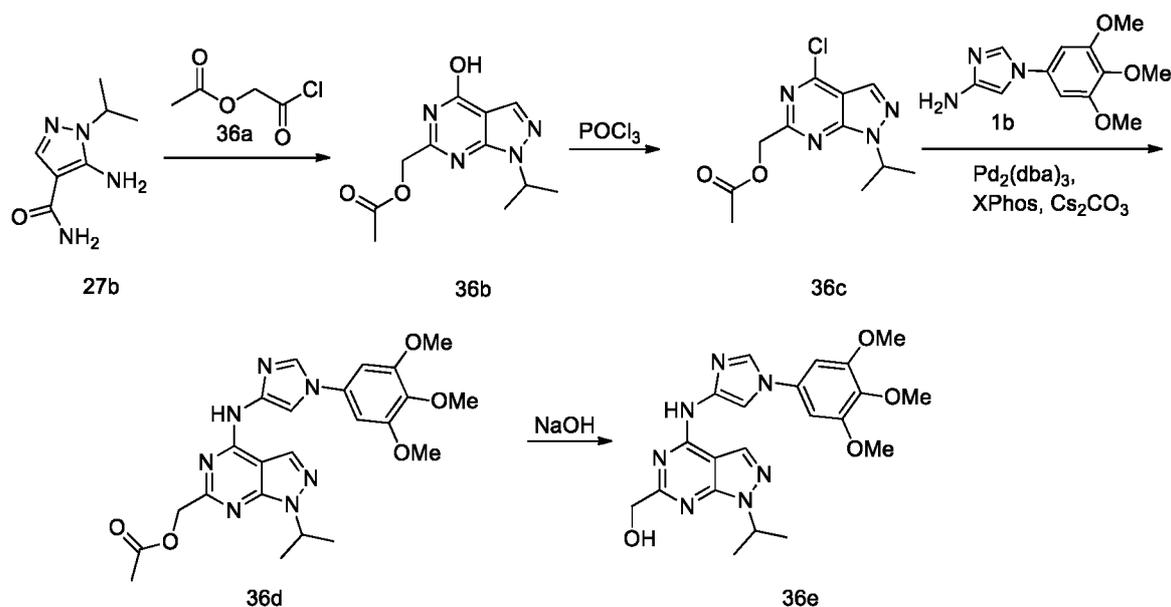
Соединение **35d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 схемы 27, из 4-хлор-6-циклобутил-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**35c**) (280 мг, 1,117 ммоль) в толуоле (8 мл) и *трет*-бутаноле (2 мл), используя 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (**1b**) (418 мг, 1,675 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (205 мг, 0,223 ммоль), XPhos (213 мг, 0,447 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (910 мг, 2,79 ммоль) и нагревая при 110 °С в течение 4 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0–100%] с последующей очисткой с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0–100%] HCl соль 6-циклобутил-1-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**35d**) (208 мг, выход 40%) в виде белого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,58 (с, 1H, D<sub>2</sub>O

обменивающийся), 8,83 – 8,42 (м, 2H), 8,08 (с, 1H), 7,04 (с, 2H), 5,17 – 5,09 (м, 1H), 3,88 (с, 7H), 3,70 (с, 3H), 2,55 – 2,35 (м, 4H), 2,20 – 2,01 (м, 1H), 2,01 – 1,82 (м, 1H), 1,47 (д,  $J = 6,6$  Гц, 6H); МС (ИЭР+): 464,2 (M+1); Анализ рассчитывали для:

$C_{24}H_{29}N_7O_3 \cdot 1,05HCl \cdot 1,4H_2O$ : С, 54,69; Н, 6,28; N, 18,60; Cl, 7,06; найдено: С, 54,69; Н,

5 6,31; N, 18,76; Cl, 6,96.

Схема 36



Получение (1-изопропил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)метанола (**36e**)

10 Стадия-1: Получение (4-гидрокси-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)метилацетата (**36b**)

Соединение **36b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 30, из 5-амино-1-изопропил-1H-пиразол-4-карбоксамиды (**27b**) (316 мг, 1,879 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл), используя 2-хлор-2-оксоэтилацетат (**36a**) (1029 мг, 7,54 ммоль;

15 номер CAS 13831-31-7), перемешивая при КТ в течение 20 мин и нагревая до 120 °С в герметичной закрытой пробирке в течение 24 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексанах от 0–100%] (4-гидрокси-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)метилацетат (**36b**) (528 мг, выход 56%) в виде бесцветного масла; МС (ИЭР+):

20 251,05 (M+1); МС (ИЭР-): 248,50 (M-1).

Стадия-2: Получение (4-хлор-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)метилацетата (**36c**)

Соединение **36c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 27, из (4-гидрокси-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)метилацетата (**36b**) (528 мг, 2,110 ммоль), используя POCl<sub>3</sub> (6 мл, 64,4 ммоль) и нагревая при 100 °C в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0–40%] (4-хлор-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)метилацетат (**36c**) (257 мг, выход 45%) в виде бесцветного масла; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,47 (с, 1H), 5,32 (с, 2H), 5,19 – 5,04 (м, 1H), 2,19 (с, 3H), 1,51 (д, *J* = 6,7 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 269,10 (M+1).

Стадия-3: Получение (1-изопропил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)метилацетата (**36d**)

Соединение **36d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 схемы 27, из (4-хлор-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)метилацетата (**36c**) (254 мг, 0,945 ммоль) в толуоле (8 мл) и *трет*-бутаноле (2 мл), используя 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (**1b**) (353 мг, 1,418 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (173 мг, 0,189 ммоль), X-phos (180 мг, 0,378 ммоль) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (770 мг, 2,363 ммоль) и нагревая при 110 °C в течение 4 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексанах от 0–100%] (1-изопропил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)метилацетат (**36d**) (455 мг, выход 100%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 482,15 (M+1).

Стадия-4: Получение (1-изопропил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)метанола (**36e**)

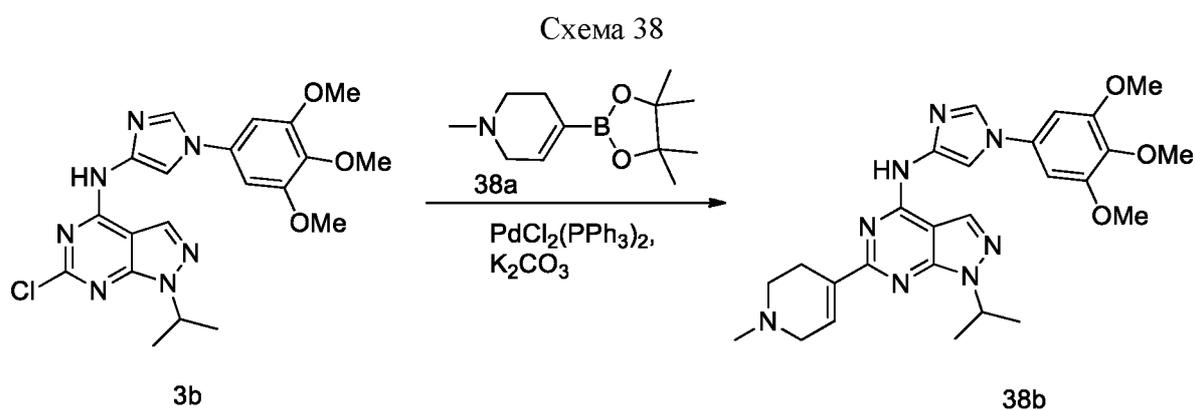
Соединение **36e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 27, из (1-изопропил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)метилацетата (**36d**) (455 мг, 0,945 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор NaOH (151 мг, 3,78 ммоль) в воде (2 мл) и перемешивая при КТ в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя MeOH в ДХМ от 0–10%] с последующей очисткой обращенно-фазной колоночной хроматографией [колонокка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0–100%] HCl соль (1-изопропил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)метанола (**36e**) (40 мг, выход 10%) в виде бело-желтого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 13,44 (с, 1H, D<sub>2</sub>O обменивающийся), 8,77 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,04 (с, 2H), 5,07 (т, *J* = 6,7 Гц, 1H), 4,74 (с, 2H), 3,89 (с,

6H), 3,70 (с, 3H), 1,48 (д,  $J = 6,6$  Гц, 6H);  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ /D $_2$ O)  $\delta$  8,73 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,04 (с, 2H), 5,06 (дд,  $J = 13,3, 6,8$  Гц, 1H), 4,73 (с, 2H), 3,89 (с, 6H), 3,70 (с, 3H), 1,48 (д,  $J = 6,7$  Гц, 6H); МС (ИЭР+): 440,2 (M+1); Анализ рассчитывали для C $_{21}$ H $_{25}$ N $_7$ O $_4$  · HCl · 1,25H $_2$ O: C, 50,60; H, 5,76; N, 19,67; Cl, 7,11;

5 найдено: C, 50,75; H, 5,62; N, 19,34; Cl, 6,99.

Схема 37

Намеренно оставлено пустым.



Получение 1-изопропил-6-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**38b**)

Соединение **38b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 3, из 6-хлор-1-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-

15 пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**3b**) (0,2 г, 0,45 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл), используя 1-метил-4-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-

тетрагидропиридин (**38a**) (125 мг, 0,56 ммоль), раствор карбоната калия (186 мг, 1,35 ммоль) в воде (2 мл), бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (63 мг, 0,90 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 6 ч в атмосфере аргона. Это дало после обработки и

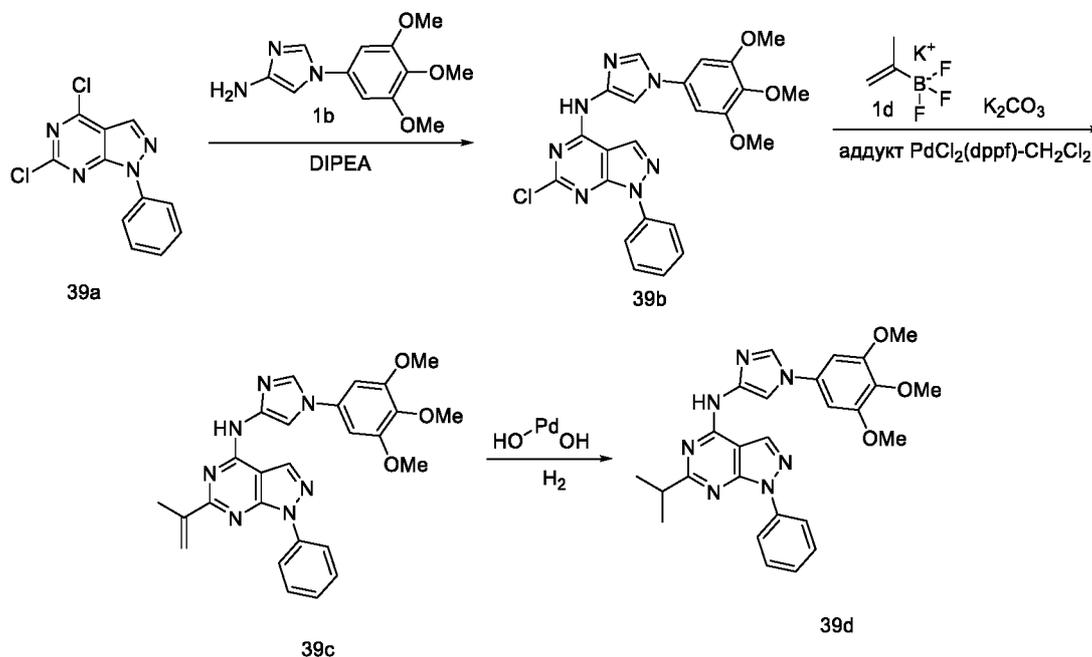
20 очистки с помощью колоночной хроматографии [силикагель, элюируя 10% MeOH в ДХМ] с последующей очисткой с использованием обращенно-фазной колоночной

хроматографии [C18 (130 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0–100%] с получением HCl соли 1-изопропил-6-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина

25 (**38b**) (38 мг, выход 54%) в виде белого твердого вещества;  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,99 (с, 1H, D $_2$ O обменивающийся), 10,14 (с, 1H, D $_2$ O обменивающийся), 8,47 (с, 1H), 8,28 (д,  $J = 1,4$  Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 6,99 (с, 2H), 5,16 – 4,97 (м, 1H), 4,19 – 4,03 (м, 2H), 3,90 (с, 6H), 3,70 (с, 3H), 3,32 – 3,24 (м, 2H), 3,24 – 2,95 (м, 2H), 2,91

(д,  $J = 4,7$  Гц, 3H), 1,49 (д,  $J = 6,7$  Гц, 6H); МС (ИЭР+): 505,20 (M+1); (ИЭР-) 503,10 (M-1); Анализ рассчитывали для  $C_{26}H_{32}N_8O_3 \cdot 2,25HCl \cdot 3H_2O$ : С, 48,74; Н, 6,33; N, 17,49; найдено: С, 48,51; Н, 5,93; N, 17,37

Схема 39



5

Получение 6-изопропил-1-фенил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**39d**)

Стадия-1: Получение 6-хлор-1-фенил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**39b**)

10 Соединение **39b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 1, из 4,6-дихлор-1-фенил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**39a**) (850 мг, 3,21 ммоль; номер CAS 99971-84-3) в 2-пропанол (20 мл), используя DIPEA (1,680 мл, 9,62 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (**1b**) (839 мг, 3,37 ммоль) и при кипячении с обратным холодильником в течение 12 ч. Это дало после обработки 6-хлор-1-фенил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**39b**) (1,1 г, выход 72%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 478,10 (M+1); МС (ИЭР-): 476,10 (M-1).

15 Стадия-2: Получение 1-фенил-6-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**39c**)

20 Соединение **39c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из 6-хлор-1-фенил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**39b**) (1 г, 2,092 ммоль) в диоксане/ $H_2O$  (10 мл,

соотношение: 8:1), используя изопропенилтрифторборат калия (**1d**) (0,542 г, 3,66 ммоль), карбонат калия (0,723 г, 5,23 ммоль), аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,342 г, 0,418 ммоль) и нагревая при 150 °С в течение 1,5 ч в микроволновом реакторе. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0–80%] 1-фенил-6-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**39c**) (180 мг, выход 18%); <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,84 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,24 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,10 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 6,94 (с, 2H), 6,54 – 6,38 (м, 1H), 5,56 (дд, *J* = 2,8, 1,6 Гц, 1H), 3,88 (с, 6H), 3,70 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 1,75 (с, 9H).

10 Стадия-3: Получение 6-изопропил-1-фенил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**39d**)

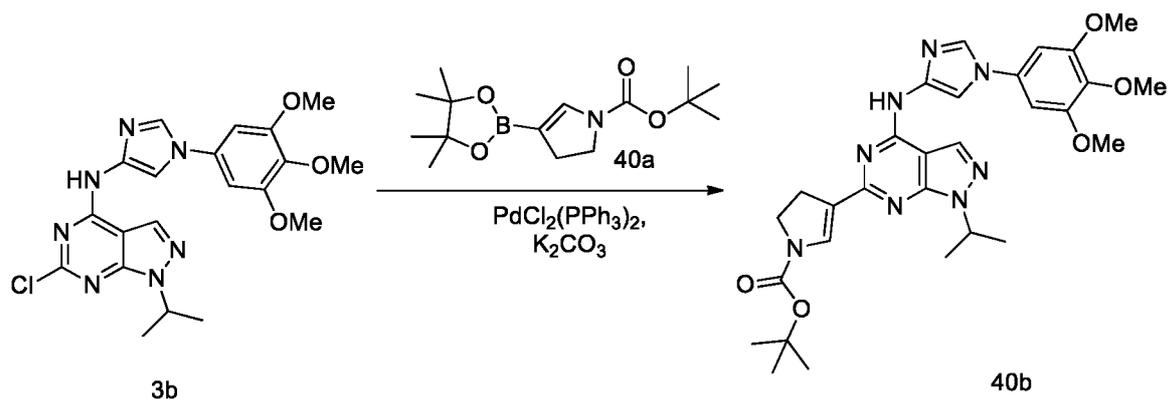
Соединение **39d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 1, из 1-фенил-6-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**39c**) (170 мг, 0,352 ммоль) в MeOH (11 мл),

15 используя гидроксид палладия на угле, 20 % масс. загрузки (сухая основа), матрица из угля, влажная подложка (54,3 мг, 0,077 ммоль) и перемешивая в течение ночи при КТ в атмосфере H<sub>2</sub>. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя MeOH в ДХМ от 0–15%] с последующей очисткой с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонокка

20 C18, элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0–100%] HCl соль 6-изопропил-1-фенил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**39d**) (125 мг, выход 73%) в виде белого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 11,17 (с, 1H, D<sub>2</sub>O обменивающийся), 8,67 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,31 – 8,22 (м, 2H), 8,18 (д, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7,64 – 7,47 (м, 2H), 7,40 – 7,24 (м, 1H),

25 6,97 (с, 2H), 3,88 (с, 6H), 3,70 (с, 3H), 3,25 – 3,09 (м, 1H), 1,41 (д, *J* = 6,9 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 486,2 (M+23); (ИЭР-): 484,6 (M-1); Анализ рассчитывали для C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>·0,85HCl·2H<sub>2</sub>O: С, 56,51; Н, 5,81; Cl, 5,45; N, 17,74; найдено: С, 56,84; Н, 5,74; Cl, 5,68; N, 17,65.

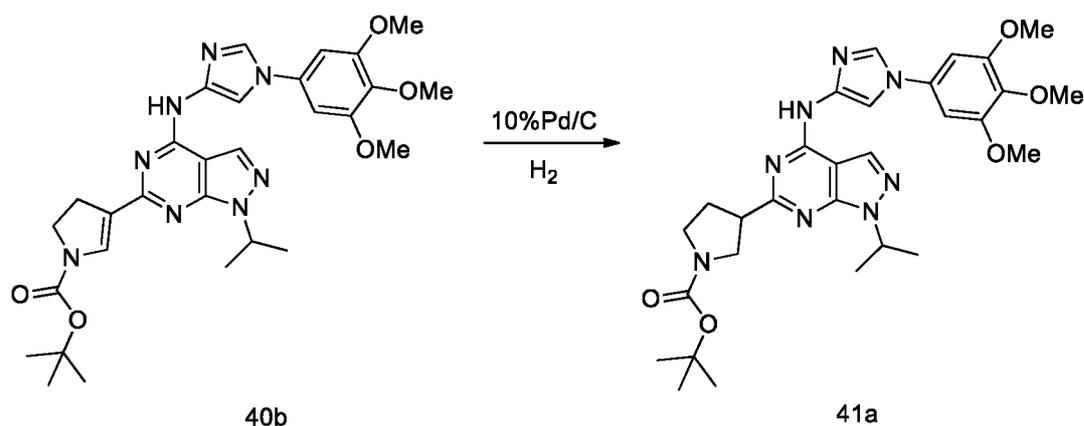
Схема 40



Получение *tert*-бутил-4-(1-изопропил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)-2,3-дигидро-1H-пиррол-1-карбоксилата (**40b**)

- 5 Соединение **40b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 3, из 6-хлор-1-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**3b**) (0,75 г, 1,68 ммоль) в 1,4-диоксане (37,5 мл), используя *tert*-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-пиррол-1-карбоксилат (**40a**) (0,623 г, 2,11 ммоль), раствор карбоната калия (0,7 г, 5,06 ммоль) в воде (7,5 мл), бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (0,237 г, 0,337 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 6 ч в атмосфере аргона. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя 10% MeOH в ДХМ] с последующей очисткой с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 (430 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0–100%] HCl соль *tert*-бутил-4-(1-изопропил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)-2,3-дигидро-1H-пиррол-1-карбоксилата (**40b**) в виде белого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,90 (с, 1H), 8,49 – 8,30 (м, 2H), 8,01 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 6,96 (с, 2H), 5,02 (п, *J* = 6,6 Гц, 1H), 3,95 – 3,81 (м, 8H), 3,70 (с, 3H), 3,14 (с, 2H), 1,53 – 1,27 (м, 15H); MS (ИЭР+): 577,20 (M+1); (ИЭР-): 575,10 (M-1).

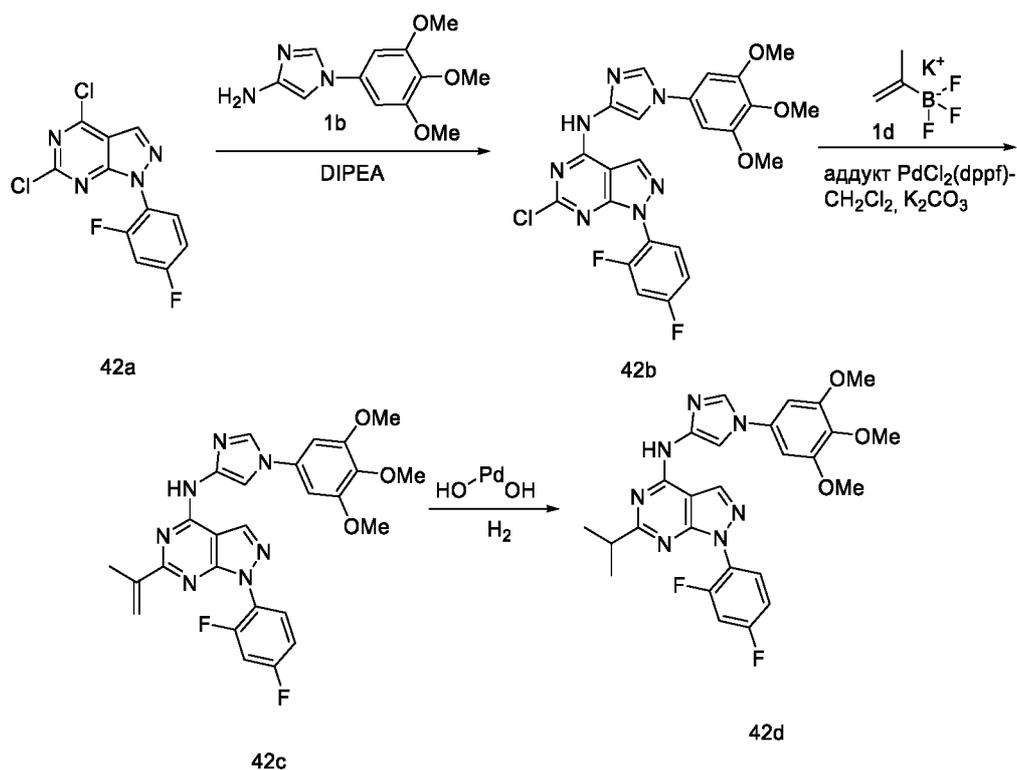
Схема 41



Получение *трет*-бутил-3-(1-изопропил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**41a**)

К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-4-(1-изопропил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)-2,3-дигидро-1H-пиррол-1-карбоксилата (**40b**) (0,30 г, 0,52 ммоль) в MeOH (15 мл) и EtOH (15 мл) добавляли 10%Pd/C (0,022 г, 0,20 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 48 ч в атмосфере H<sub>2</sub>. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали MeOH (30 мл) и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии [силикагель, элюируя 3% MeOH в ДХМ] с последующей очисткой с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [C-18 column (100 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0–100%] с получением HCl соли *трет*-бутил-3-(1-изопропил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**41a**) (10 мг, выход 25%) в виде белого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,03 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 6,95 (с, 2H), 5,02 (п, *J* = 6,6 Гц, 1H), 3,88 (с, 6H), 3,84 – 3,71 (м, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,64 (м, 3H), 3,35 (с, 1H), 2,31 (м, 2H), 1,46 (д, *J* = 6,7 Гц, 6H), 1,34 (2d, 9H); МС (ИЭР+): 579,20 (M+1).

Схема 42



Получение 1-(2,4-дифторфенил)-6-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**42d**)

Стадия-1: Получение 6-хлор-1-(2,4-дифторфенил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**42b**)

Соединение **42b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 1, из 4,6-дихлор-1-(2,4-дифторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**42a**) (536 мг, 1,893 ммоль; номер CAS 1260764-81-5) в 2-пропанол (20 мл), используя DIPEA (0,992 мл, 5,68 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (**1b**) (496 мг, 1,988 ммоль) и при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч. Это дало после обработки 6-хлор-1-(2,4-дифторфенил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**42b**) (856 мг, выход 91%) в виде коричневого твердого вещества; МС (ИЭР+): 514,10 (M+1).

Стадия-2: Получение 1-(2,4-дифторфенил)-6-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**42c**)

Соединение **42c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 1, из 6-хлор-1-(2,4-дифторфенил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**42b**) (500 мг, 0,973 ммоль) в диоксане/H<sub>2</sub>O (5 мл, соотношение: 4:1), используя изопропенилтрифторборат калия (**1d**) (252 мг, 1,703 ммоль), карбонат калия (336 мг, 2,432 ммоль), аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (159 мг, 0,195

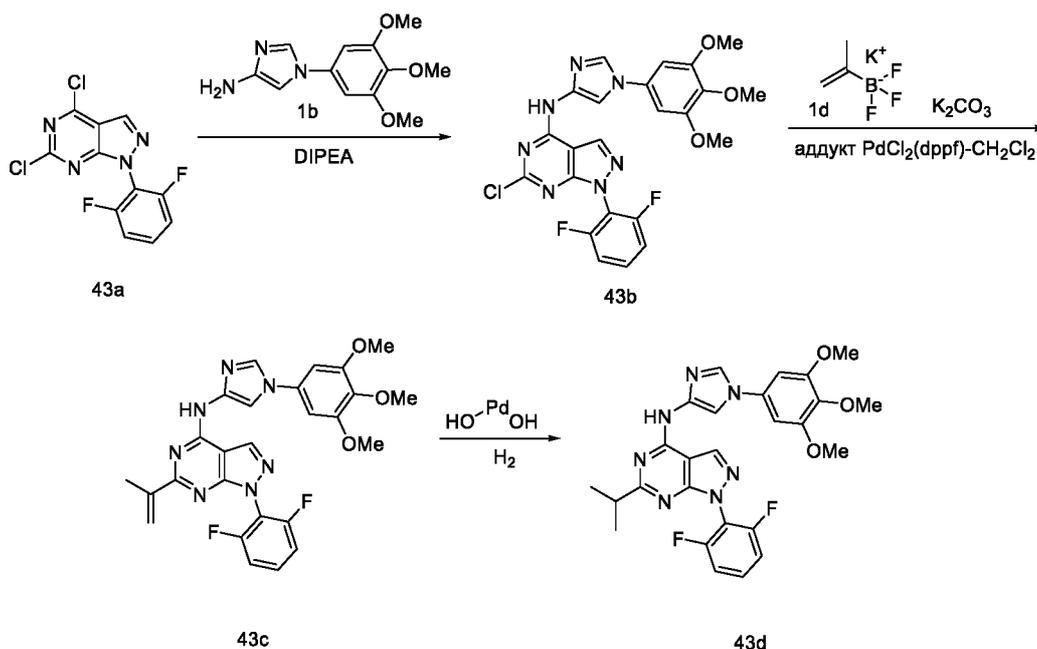
ммоль) и нагревая в течение 1 ч при 150 °С в микроволновом реакторе. Это дало после обработки 1-(2,4-дифторфенил)-6-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**42c**) (74 мг, выход 15%); <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 11,13 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,27 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,79 (тд, *J* = 8,7, 6,0 Гц, 1H), 7,69 – 7,53 (м, 1H), 7,42 – 7,27 (м, 1H), 6,96 (с, 2H), 6,46 – 6,32 (м, 1H), 5,55 (с, 1H), 3,88 (с, 6H), 3,70 (с, 3H), 2,25 (с, 3H); <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ -108,62, -116,05; МС (ИЭР+): 520,10 (M+1).

Стадия-3: Получение 1-(2,4-дифторфенил)-6-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**42d**)

10 Соединение **42d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 1, из 1-(2,4-дифторфенил)-6-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**42c**) (74 мг, 0,142 ммоль) в MeOH (11 мл), используя гидроксид палладия на угле, 20 % масс. загрузки (сухая основа), матрица из угля, влажная подложка (22,0 мг, 0,031 ммоль) и перемешивая в течение ночи при КТ в атмосфере H<sub>2</sub>. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя MeOH в ДХМ от 0–40%] с последующей очисткой с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонокка C18, элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0–100%] HCl соль 1-(2,4-дифторфенил)-6-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**42d**) (3 мг, выход 4%) в виде белого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 11,11 (с, 1H, D<sub>2</sub>O обменивающийся), 8,67 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,82 – 7,70 (м, 1H), 7,68 – 7,53 (м, 1H), 7,44 – 7,22 (м, 1H), 6,94 (с, 2H), 3,87 (с, 6H), 3,70 (с, 3H), 3,10 – 2,94 (м, 1H), 1,33 (д, *J* = 6,8 Гц, 6H); <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ -108,40, -116,10; МС (ИЭР+): 522,2 (M+1).

25

#### Схема 43



Получение 1-(2,6-дифторфенил)-6-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**43d**)

Стадия-1: Получение 6-хлор-1-(2,6-дифторфенил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**43b**)

Соединение **43b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 1, из 4,6-дихлор-1-(2,6-дифторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**43a**) (440 мг, 1,554 ммоль; номер CAS 2060595-18-6) в 2-пропанол (20 мл), используя DIPEA (0,814 мл, 4,66 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (**1b**) (407 мг, 1,632 ммоль) и при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч. Это дало после обработки 6-хлор-1-(2,6-дифторфенил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**43b**) (378 мг, выход 49%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 514,10 (M+1).

Стадия-2: Получение 1-(2,6-дифторфенил)-6-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**43c**)

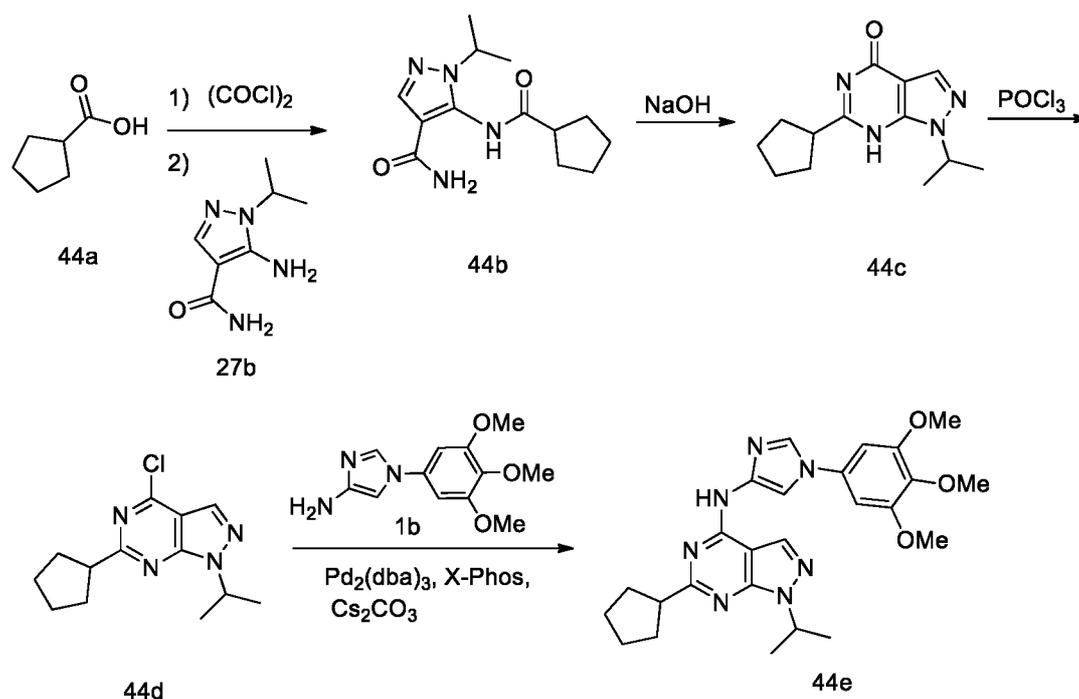
Соединение **43c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 1, из 6-хлор-1-(2,6-дифторфенил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**43b**) (500 мг, 0,973 ммоль) в диоксане/Н<sub>2</sub>О (5 мл, соотношение: 4:1), используя изопропенилтрифторборат калия (**1d**) (252 мг, 1,703 ммоль), карбонат калия (336 мг, 2,432 ммоль), аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (159 мг, 0,195 ммоль) и нагревая в течение 1 ч при 150 °С в микроволновом реакторе. Это дало после обработки и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (24 г), элюируя

ДМА-80 в ДХМ от 0–80%] 1-(2,6-дифторфенил)-6-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**43c**) (275 мг, выход 54%); <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 11,18 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,28 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,77 – 7,68 (м, 1H), 7,45 (т, *J* = 8,3 Гц, 2H), 6,97 (с, 2H), 6,36 (с, 1H), 5,54 (с, 1H), 3,88 (с, 6H), 3,70 (с, 3H), 2,23 (с, 3H); <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ -118,76; МС (ИЭР+): 520,20 (M+1).

Стадия-3: Получение 1-(2,6-дифторфенил)-6-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**43d**)

Соединение **43d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 1, из 1-(2,6-дифторфенил)-6-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**43c**) (270 мг, 0,52 ммоль) в MeOH (11 мл), используя гидроксид палладия на угле, 20 % масс. загрузки (сухая основа), матрица из угля, влажная подложка (80 мг, 0,114 ммоль) и перемешивая в течение ночи при КТ в атмосфере H<sub>2</sub>. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (40 г), элюируя MeOH в ДХМ от 0–15%] с последующей очисткой с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18, элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0–100%] HCl соль 1-(2,6-дифторфенил)-6-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**43d**) (35 мг, выход 13%) в виде белого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 11,23 (с, 1H, D<sub>2</sub>O обменивающийся), 8,72 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,81 – 7,63 (м, 1H), 7,51 – 7,35 (м, 2H), 6,97 (с, 2H), 3,87 (с, 6H), 3,70 (с, 3H), 3,10 – 2,95 (м, 1H), 1,31 (д, *J* = 6,8 Гц, 6H); <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ -118,80; МС (ИЭР+): 522,20 (M+1).

Схема 44



Получение 6-циклопентил-1-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**44e**)

Стадия-1: Получение 5-(циклопентанкарбоксамидо)-1-изопропил-1H-пиразол-4-карбоксамид (**44b**)

Соединение **44b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 27, из циклопентанкарбоновой кислоты (**44a**) (1,0 г, 8,76 ммоль; номер CAS 3400-45-1) в ДХМ (20,0 мл), используя оксалилхлорид (3,33 г, 26,28 ммоль) и 5-амино-1-изопропил-1H-пиразол-4-карбоксамид (**27b**) (1,05 г, 6,24 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) и перемешивая при КТ в течение 12 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии [силикагель, элюируя MeOH в ДХМ от 0–5%] 5-(циклопентанкарбоксамидо)-1-изопропил-1H-пиразол-4-карбоксамид (**44b**) (400 мг, выход 24%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 11,97 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 5,08 – 4,70 (м, 1H), 3,14 – 3,00 (м, 1H), 2,05 – 1,50 (м, 6H), 1,43 (д, *J* = 6,7 Гц, 6H), 1,35 – 1,07 (м, 2H).

Стадия-2: Получение 6-циклопентил-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(7H)-она (**44c**)

Соединение **44c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 27, из 5-(циклопентанкарбоксамидо)-1-изопропил-1H-пиразол-4-карбоксамид (**44b**) (400 мг, 1,51 ммоль), используя раствор NaOH (2N) (0,6 г, 15,13 ммоль) и нагревая при 70 °С в течение 0,5 ч. Это дало после обработки 6-циклопентил-1-изопропил-1H-

пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(7H)-он (**44c**) (350 мг, выход 94%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 11,97 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 5,06 – 4,73 (м, 1H), 3,17 – 2,99 (м, 1H), 2,09 – 1,51 (м, 6H), 1,43 (д, *J* = 6,7 Гц, 6H), 1,23 (м, 2H).

5 Стадия-3: Получение 4-хлор-6-циклопентил-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**44d**)

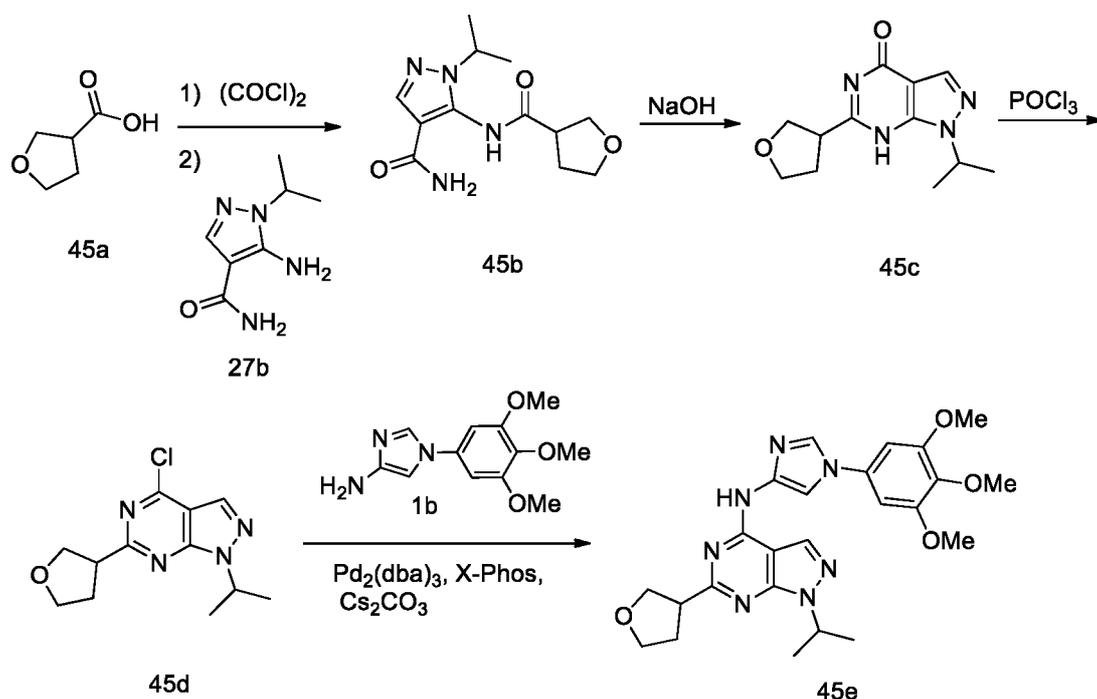
Соединение **44d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 27, из 6-циклопентил-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(7H)-она (**44c**) (0,8 г, 3,25 ммоль), используя POCl<sub>3</sub> (28,38 г, 185,13 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение  
10 1 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии [силикагель, элюируя 10% MeOH в ДХМ] 4-хлор-6-циклопентил-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин (**44d**) (600 мг, выход 70%) в виде масла; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,36 (с, 1H), 5,21 – 4,96 (м, 1H), 3,45 – 3,37 (м, 1H), 2,15 – 1,59 (м, 6H), 1,50 (д, *J* = 6,7 Гц, 6H), 1,35 – 1,11 (м, 2H).

15 Стадия-4: Получение 6-циклопентил-1-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**44e**)

Соединение **44e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 схемы 27, из 4-хлор-6-циклопентил-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**44d**) (0,6 г, 2,27 ммоль) в 1,4-диоксане (18 мл), используя 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (**1b**) (0,734 г, 2,94 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,41 г, 0,453 ммоль), X-phos (0,42 г, 0,90 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,21 г, 6,79 ммоль) и нагревая при 120 °С в течение 4 ч. Это дало после  
20 обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии [силикагель, элюируя 10% MeOH в ДХМ] 6-циклопентил-1-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**44e**) (0,32 г, выход 30%) в виде  
25 белого твердого вещества с металлическим оттенком; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,81 (с, 1H, D<sub>2</sub>O обменивающийся), 8,38 (с, 1H), 8,21 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 6,91 (с, 2H), 5,13 – 4,88 (м, 1H), 3,88 (с, 6H), 3,69 (с, 3H), 3,33 – 3,18 (м, 1H), 2,24 – 1,91 (м, 4H), 1,90 – 1,56 (м, 4H), 1,45 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H); Анализ рассчитывали для C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>: С, 62,88; Н, 6,54; N, 20,53; найдено: С, 62,95; Н, 6,58; N, 20,18.

30

Схема 45



Получение 1-изопропил-6-(тетрагидрофуран-3-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**45e**)

Стадия-1: Получение 1-изопропил-5-(тетрагидрофуран-3-карбоксамидо)-1H-пиразол-4-карбоксамид (**45b**)

Соединение **45b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 27, из тетрагидрофуран-3-карбоновой кислоты (**45a**) (1,0 г, 8,61 ммоль; номер CAS 89364-31-8) в ДХМ (20,0 мл), используя оксалилхлорид (3,27 г, 25,84 ммоль), 5-амино-1-изопропил-1H-пиразол-4-карбоксамид (**27b**) (1,02 г, 6,06 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) и перемешивая при КТ в течение 12 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии [силикагель, элюируя MeOH в ДХМ от 0–5%] 1-изопропил-5-(тетрагидрофуран-3-карбоксамидо)-1H-пиразол-4-карбоксамид (**45b**) (850 мг, выход 53%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9,83 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 4,42 – 4,16 (м, 1H), 4,09 – 3,79 (м, 2H), 3,79 – 3,61 (м, 2H), 3,30 – 3,17 (м, 1H), 2,21 – 2,03 (м, 2H), 1,31 (д,  $J = 6,6$  Гц, 6H).

Стадия-2: Получение 1-изопропил-6-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(7H)-она (**45c**)

Соединение **45c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 27, из 1-изопропил-5-(тетрагидрофуран-3-карбоксамидо)-1H-пиразол-4-карбоксамид (**45b**) (800 мг, 3 ммоль), используя раствор  $\text{NaOH}$  (2N) (1,32 г, 15,13 ммоль) и нагревая

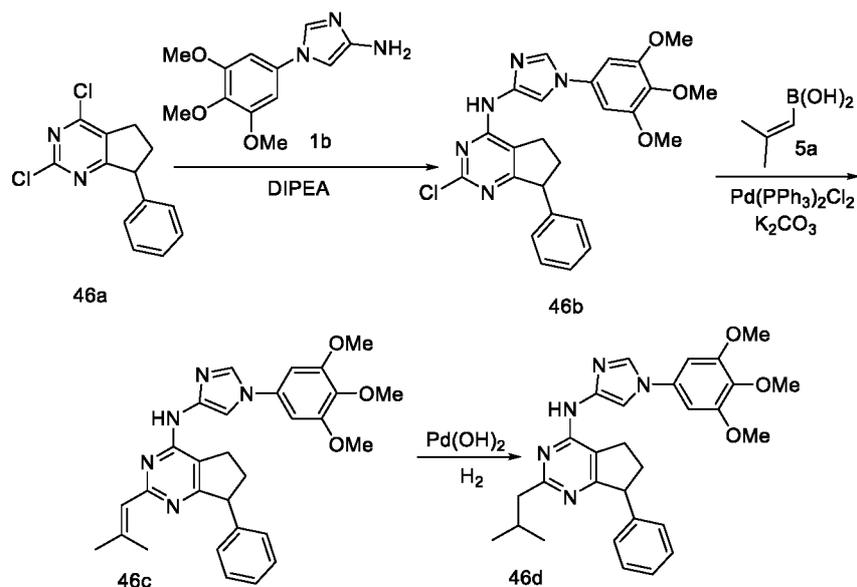
при 70 °С в течение 0,5 ч. Это дало после обработки 1-изопропил-6-(тетрагидрофуран-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(7Н)-он (**45c**) (650 мг, выход 87%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,10 (с, 1Н), 8,00 (с, 1Н), 5,12 – 4,75 (м, 1Н), 4,11 – 4,00 (м, 1Н), 3,95 – 3,83 (м, 2Н), 3,82 – 3,71 (м, 1Н), 3,61 – 3,39 (м, 1Н), 2,36 – 2,07 (м, 2Н), 1,44 (д, *J* = 6,7 Гц, 6Н).

Стадия-3: Получение 4-хлор-1-изопропил-6-(тетрагидрофуран-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**45d**)

Соединение **45d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 27, из 1-изопропил-6-(тетрагидрофуран-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(7Н)-она (**45c**) (0,6 г, 2,42 ммоль), используя POCl<sub>3</sub> (21,12 г, 137,74 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии [силикагель, элюируя MeOH в ДХМ от 0–10%] 4-хлор-1-изопропил-6-(тетрагидрофуран-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин (**45d**) (250 мг, выход 39%) в виде масла; <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,40 (с, 1Н), 5,32 – 4,95 (м, 1Н), 4,13 (т, *J* = 8,1 Гц, 1Н), 3,98 – 3,88 (м, 2Н), 3,88 – 3,71 (м, 2Н), 2,39 – 2,23 (м, 2Н), 1,50 (д, *J* = 6,7 Гц, 6Н).

Стадия-4: Получение 1-изопропил-6-(тетрагидрофуран-3-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1Н-имидазол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**45e**)

Соединение **45e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 схемы 27, из 4-хлор-1-изопропил-6-(тетрагидрофуран-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**45d**) (0,25 г, 0,94 ммоль) в 1,4-диоксане (7,5 мл), используя 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1Н-имидазол-4-амин (**1b**) (0,30 г, 1,20 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,17 г, 0,18 ммоль), X-phos (0,17 г, 0,35 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,91 г, 2,81 ммоль) и нагревая при 120 °С в течение 4 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии [силикагель, элюируя MeOH в ДХМ от 0–10%] 1-изопропил-6-(тетрагидрофуран-3-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1Н-имидазол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**45e**) (0,115 г, выход 26%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,92 (с, 1Н, D<sub>2</sub>O обменивающийся), 8,40 (с, 1Н), 8,32 – 8,13 (м, 2Н), 6,97 (с, 2Н), 5,14 – 4,93 (м, 1Н), 4,31 – 4,16 (м, 1Н), 4,15 – 3,96 (м, 2Н), 3,90 (с, 6Н), 3,89 – 3,76 (м, 1Н), 3,70 (с, 3Н), 3,69 – 3,56 (м, 1Н), 2,47 – 2,31 (м, 1Н), 2,31 – 2,10 (м, 1Н), 1,46 (дд, *J* = 6,6, 3,0 Гц, 6Н); Анализ, рассчитан для: C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>: С, 60,11; Н, 6,10; N, 20,45; найдено: С, 60,03; Н, 6,10; N, 20,14.



Получение 2-изобутил-7-фенил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-амина (**46d**)

Стадия-1: Получение 2-хлор-7-фенил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-амина (**46b**)

Соединение **46b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 1, из 2,4-дихлор-7-фенил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидина (**46a**) (1,1 г, 4,148 ммоль; номер CAS 1263868-24-1) в 2-пропаноле (16,5 мл), используя DIPEA (2,1 мл, 12,444 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (**1b**) (1,34 г, 5,39 ммоль) и нагревая при 82 °С в течение 15 ч. Это дало после обработки 2-хлор-7-фенил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-амин (**46b**) (1,3 г, выход 63%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,06 (с, 1H), 8,16 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,79 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,37 – 7,18 (м, 3H), 7,21 – 7,12 (м, 2H), 6,90 (с, 2H), 4,27 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 3,87 (с, 6H), 3,69 (с, 3H), 3,03 – 2,93 (м, 1H), 2,88 – 2,77 (м, 1H), 2,67 – 2,54 (м, 1H), 2,11 – 1,95 (м, 1H).

Стадия-2: Получение 2-(2-метилпроп-1-ен-1-ил)-7-фенил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-амина (**46c**)

Соединение **46c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 3, из 2-хлор-7-фенил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-амина (**46b**) (0,7 г, 1,46 ммоль) в 1,4-диоксане (12 мл), используя (2-метилпроп-1-ен-1-ил)бороновую кислоту (**5a**) (0,22 г, 2,196 ммоль),

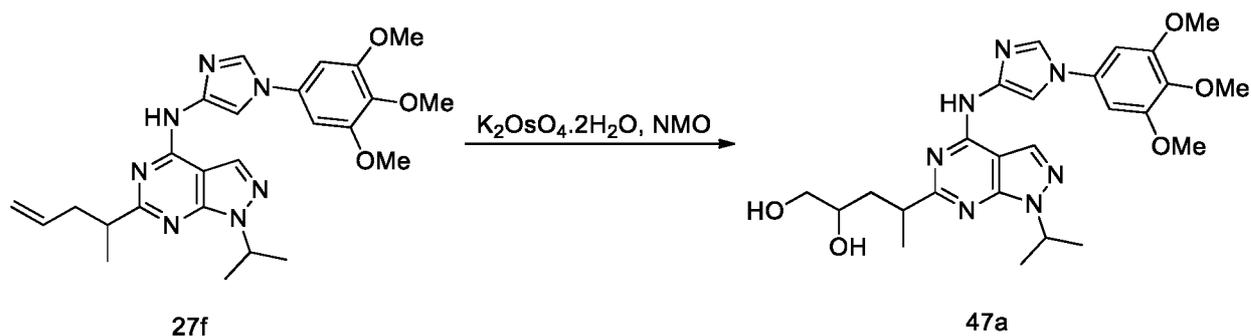
раствор карбоната калия (0,605 г, 4,38 ммоль) в воде (1,4 мл),  
бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (0,20 г, 0,292 ммоль) и нагревая при 120 °С в течение 4 ч в атмосфере аргона. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюируя метанол в этилацетате от 0 до 2%] 2-(2-метилпроп-1-ен-1-ил)-7-фенил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-амин (**46c**) (0,385 г, выход 53%) в виде белого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 9,36 (с, 1H), 8,15 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,90 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,36 – 7,24 (м, 2H), 7,24 – 7,10 (м, 3H), 6,89 (с, 2H), 6,20 (с, 1H), 4,24 (т, *J* = 7,9 Гц, 1H), 3,88 (с, 6H), 3,69 (с, 3H), 3,11 – 2,93 (м, 1H), 2,94 – 2,75 (м, 1H), 2,63 – 2,53 (м, 1H), 2,17 (с, 3H), 2,06 – 1,94 (м, 1H), 1,85 (с, 3H).

Стадия-3: Получение 2-изобутил-7-фенил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-амин (**46d**)

Соединение **46d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 1, из 2-(2-метилпроп-1-ен-1-ил)-7-фенил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-амин (**46c**) (0,44 г, 0,884 ммоль) в MeOH (15 мл), используя Pd(OH)<sub>2</sub> (20% в H<sub>2</sub>O) (0,247 г, 0,176 ммоль) и перемешивая в течение 3 дней при КТ в атмосфере H<sub>2</sub>. Это дало после обработки и кристаллизации (использование ИПС) в виде коричневого твердого вещества, которое дополнительно очищали с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (100 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0–100%]

HCl соль 2-изобутил-7-фенил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-амин (**46d**) (0,025 г, 50%) в виде белого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 14,31 (с, 1H), 11,50 (с, 1H), 8,36 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,10 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,45 – 7,28 (м, 3H), 7,28 – 7,16 (м, 2H), 6,95 (с, 2H), 4,72 – 4,52 (м, 1H), 3,89 (с, 6H), 3,70 (с, 3H), 3,23 – 3,07 (м, 1H), 3,06 – 2,88 (м, 1H), 2,84 – 2,68 (м, 3H), 2,37 – 2,16 (м, 1H), 2,09 – 1,91 (м, 1H), 0,96 (дд, *J* = 6,6, 1,9 Гц, 6H); MS (ИЭР+): 500,20 (M+1); MS (ИЭР-): 498,20 (M-1).

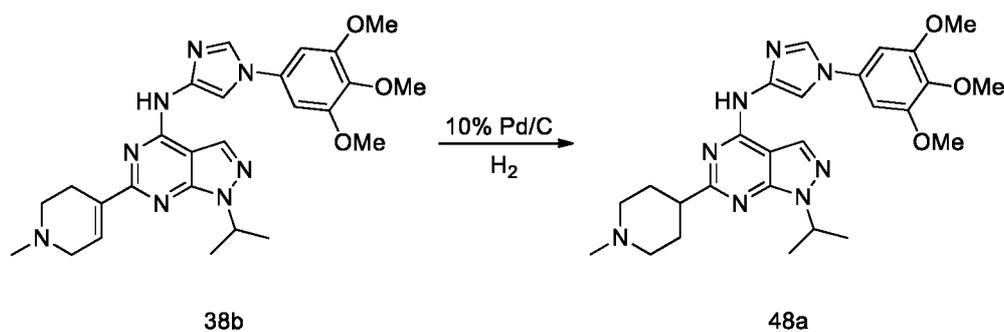
Схема 47



Получение 4-(1-изопропил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)пентан-1,2-диола (**47a**)

К перемешиваемому раствору 1-изопропил-6-(пент-4-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**27f**) (4,0 г, 8,38 ммоль) в ацетоне (240 мл) и воде (40 мл) добавляли 4-метилморфолин-N-оксид (NMO) (10,0 г, 42,68 ммоль),  $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$  (2,0 г, 5,43 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 15 ч. Реакционную смесь гасили сульфитом натрия (47,2 г), перемешивали в течение 45 мин, фильтровали через слой целита и промывали ацетоном (200 мл). Фильтрат концентрировали и разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали  $EtOAc$  (4 X 200 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (200 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии [силикагель, элюируя  $MeOH$  в ДХМ от 0% до 10%] с получением 4-(1-изопропил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)пентан-1,2-диола (**47a**) (1,05 г, 25%) в виде белого твердого вещества;  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  10,88 – 10,69 (м, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,14 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 6,94 (д,  $J = 6,2$  Гц, 2H), 5,11 – 4,92 (м, 1H), 4,51 (д,  $J = 5,1$  Гц, 1H), 4,48 – 4,34 (м, 2H), 3,88 (с, 6H), 3,69 (с, 3H), 3,31 – 3,05 (м, 3H), 1,45 (дд,  $J = 6,7, 2,3$  Гц, 6H), 1,32 (дд,  $J = 6,9, 4,1$  Гц, 3H); МС (ИЭР+): 512,20 (M+1); МС (ИЭР-): 510,20 (M-1).

Схема 48



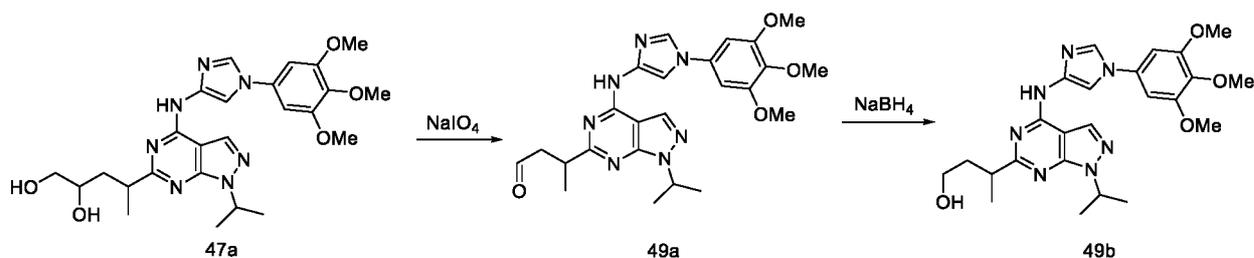
Получение 1-изопропил-6-(1-метилпиперидин-4-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**48a**)

Соединение **48a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 1, из 1-изопропил-6-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-N-(1-(3,4,5-

5 триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**38b**) (300 мг, 0,59 ммоль) в MeOH (18 мл) и EtOH (18 мл), используя 10%Pd/C (0,012 г, 0,11 ммоль) и перемешивая при КТ в течение 24 ч в атмосфере H<sub>2</sub>. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии [силикагель, элюируя 10% MeOH в ДХМ] с последующей очисткой с использованием обращенно-фазной  
10 колоночной хроматографии [колонка C-18 (130 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0–100%] HCl соль 1-изопропил-6-(1-метилпиперидин-4-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**48a**) (0,074 г, выход 62%) в виде белого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,95 (с, 1H), 9,84 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,99 (д, *J* = 11,6 Гц, 1H), 6,96 (с, 2H),  
15 5,11 – 4,88 (м, 1H), 3,89 (с, 6H), 3,70 (с, 3H), 3,56 – 3,42 (м, 2H), 3,19 – 2,97 (м, 3H), 2,79 (д, *J* = 4,7 Гц, 3H), 2,74 – 2,64 (м, 1H), 2,43 – 2,29 (м, 1H), 2,19 – 1,99 (м, 2H), 1,55 – 1,35 (м, 6H); МС (ИЭР+): 507,20 (M+1); МС (ИЭР-): 505,20 (M-1); Анализ рассчитывали для C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>·2HCl·5,75H<sub>2</sub>O: С, 45,71; Н, 7,01; Cl, 10,38; N, 16,40; найдено: С, 45,88; Н, 6,78; Cl, 10,05; N, 16,29.

20

Схема 49



Получение 3-(1-изопропил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)бутан-1-ола (**49b**)

Стадия-1: Получение 3-(1-изопропил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)бутанала (**49a**)

25

К перемешиваемому охлажденному льдом раствору 4-(1-изопропил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)пентан-1,2-диола (**47a**) (0,25 г, 0,49 ммоль) в 1,4-диоксане (12,5 мл) добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (2,5 мл) и метапериодат натрия

(0,63 г, 2,95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч, разбавляли этилацетатом (100 мл), фильтровали через слой целита, промывали этилацетатом (50 мл), а фильтрат концентрировали с получением 3-(1-изопропил-4-((1-(3,4,5-

5 ил)бутаналь) (49a) (0,23 г), который использовали в таком виде на следующей стадии; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,86 (с, 1H), 9,78 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 6,97 (с, 2H), 5,07 – 4,90 (м, 2H), 3,88 (с, 6H), 3,70 (с, 3H), 3,08 – 2,64 (м, 2H), 1,50 – 1,42 (м, 9H).

10 Стадия-2: Получение 3-(1-изопропил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)бутан-1-ола (49b)

К перемешиваемому раствору 3-(1-изопропил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)бутаналь (49a) (0,1 г, 0,21 ммоль) в MeOH (5,0 мл) добавляли при 0 °С боргидрид натрия (35 мг, 0,982 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили при 0 °С насыщенным

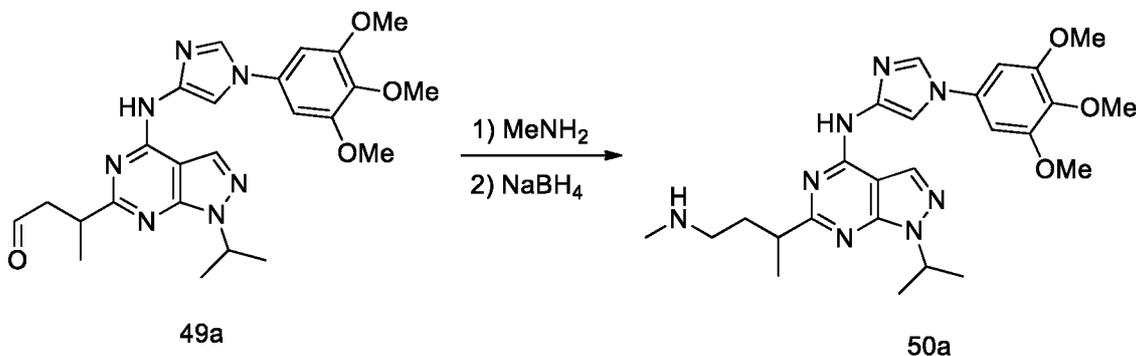
15 водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 X 100 мл).

Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии [силикагель, элюируя MeOH в ДХМ от 0% до 3%] с

20 1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)бутан-1-ола (49b) (36 мг, выход 36%) в виде коричневого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,84 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 6,93 (с, 2H), 5,13 – 4,94 (м, 1H), 4,44 (т, *J* = 5,1 Гц, 1H), 3,88 (с, 6H), 3,70 (с, 3H), 3,53 – 3,38 (м, 2H), 3,16 – 2,99 (м, 1H), 2,18 – 2,00 (м, 1H), 1,87 – 1,68 (м, 1H), 1,46 (д, *J* = 6,7 Гц, 6H), 1,34 (д, *J* = 6,9 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 482,20 (M+1); (ИЭР-

25 ): 480,10 (M-1).

Схема 50



Получение 1-изопропил-6-(4-(метиламино)бутан-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**50a**)

К перемешиваемому раствору 3-(1-изопропил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)бутанала (**49a**) (0,23 г, 0,479 ммоль) в MeOH (10,0 мл) добавляли 7% метиламин ТГФ (0,42 мл, 0,958 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 2 ч. К данной смеси, охлажденной до 0 °С добавляли боргидрид натрия (36 мг, 0,958 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 2 ч.

Реакционную смесь гасили 2N раствором NaOH (50,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 X 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым

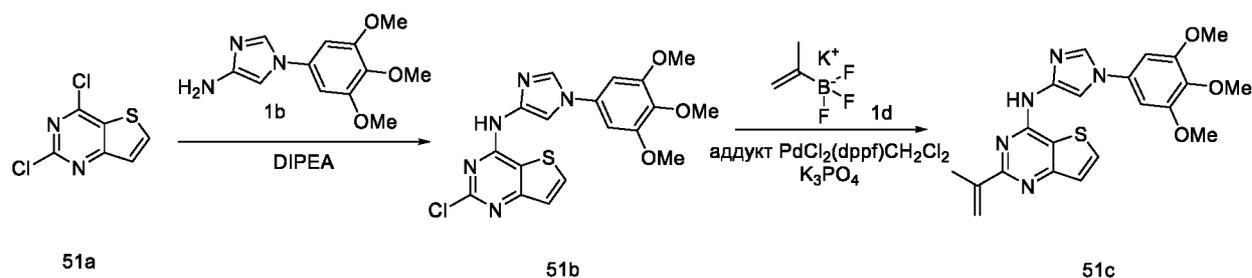
раствором (100 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме, а полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии. [силикагель, элюируя 20%

MeOH в ДХМ] с последующей очисткой с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0–100%] с получением HCl соли 1-изопропил-6-(4-(метиламино)бутан-2-

ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**50a**) (0,013 г, выход 45%) в виде белого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 11,18 (с, 1H), 8,69 (с, 3H), 8,43 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 6,98 (с, 2H), 5,15 – 4,95 (м, 1H), 3,89 (с, 6H), 3,70 (с, 3H), 3,19 – 3,00 (м, 1H), 2,98 – 2,69 (м, 2H), 2,50 (с, 3H), 2,33 – 2,10 (м, 1H), 2,04 – 1,86 (м, 1H), 1,46 (дд, *J* = 6,6 Гц, 6H), 1,37 (д, *J* = 6,8 Гц, 3H);

МС (ИЭР+): 495,30 (M+1); МС (ИЭР-): 493,20 (M-1).

Схема 51



Получение 2-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амина (**51c**)

Стадия-1: Получение 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амина (**51b**)

Соединение **51b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 1, из 2,4-дихлортиено[3,2-d]пиримидина (**51a**) (1,0 г, 4,88 ммоль; номер CAS 16234-14-3) в 2-пропанол (20 мл), используя DIPEA (2,5 мл, 14,64 ммоль), 1-(3,4,5-

триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (**1b**) (1,22 г, 4,89 ммоль) и нагревая при 80 °С в течение 2 ч. Это дало после обработки 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амин (**51b**) (0,86 г, выход 41%); <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,82 (с, 1H), 8,24 (д, *J* = 6,1 Гц, 2H), 7,95 (с, 1H), 7,39 (д, *J* = 5,4 Гц, 1H), 6,96 (с, 2H), 3,88 (с, 6H), 3,70 (с, 3H).

Стадия-2: Получение 2-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амин (**51c**)

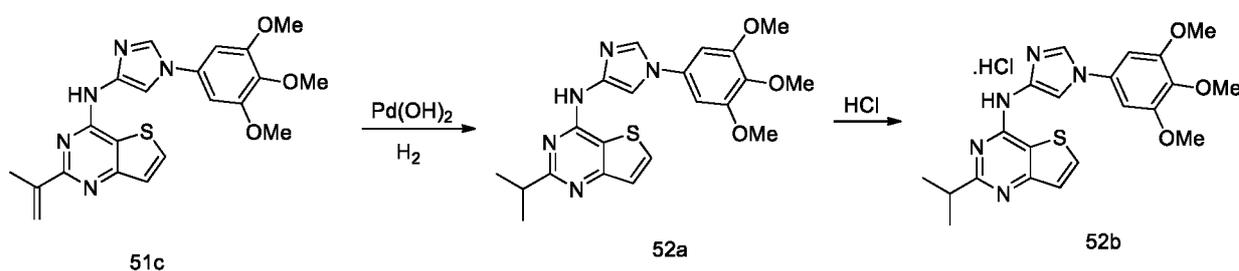
Соединение **51c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 1, из 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амин (**51b**) (2,0 г, 4,79 ммоль) в толуоле (100 мл), используя

изопропилтрифторборат калия (**1d**) (0,92 г, 6,22 ммоль) и раствор фосфата калия (1,53 г, 7,2 ммоль) в воде (5,0 мл), аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (392 мг, 0,48 ммоль) и нагревая при 80 °С в течение 6 ч. Это дало после обработки и очистки колоночной хроматографией [силикагель, элюируя DMA-80 в ДХМ от 5–10%] с последующим

растиранием с ИПС (30 мл), фильтрацией и сушкой получить 2-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амин (**51c**) (1,23 г, выход 60%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,53 (с, 1H, D<sub>2</sub>O обменивающийся), 8,26 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 8,18 (д, *J* = 5,4 Гц, 1H), 8,13 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,46 (д, *J* = 5,4 Гц, 1H), 6,96 (с, 2H), 6,43 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 5,52 (д, *J* = 2,5 Гц, 1H), 3,88 (с, 6H), 3,70 (с, 3H), 2,31 (с, 3H); МС (ИЭР+): 424,10 (M+1); (ИЭР-): 422,10 (M-1); Анализ рассчитывали для

C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S.0,25H<sub>2</sub>O: С, 58,93; Н, 5,06; N, 16,36; найдено: С, 59,13; Н, 4,99; N, 16,34.

Схема 52



Получение 2-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амин гидрохлорида (**52b**)

Стадия-1: Получение 2-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амин (**52a**)

Соединение **52a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 1, из 2-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амина (**51c**) (500 мг, 1,18 ммоль) в MeOH: ДХМ (110 мл), используя 50% влажный 20% гидроксид палладия на угле (164 мг, 0,12 ммоль) и перемешивая при КТ в течение 15 ч в атмосфере H<sub>2</sub>. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии [силикагель, элюируя 10% DMA-80 в ДХМ] 2-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амин (**52a**) (400 мг, выход 80%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,39 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,18 – 8,08 (м, 2H), 7,38 (д, *J* = 5,4 Гц, 1H), 6,94 (с, 2H), 3,88 (с, 6H), 3,70 (с, 3H), 3,20 – 3,00 (м, 1H), 1,37 (д, *J* = 6,9 Гц, 6H).

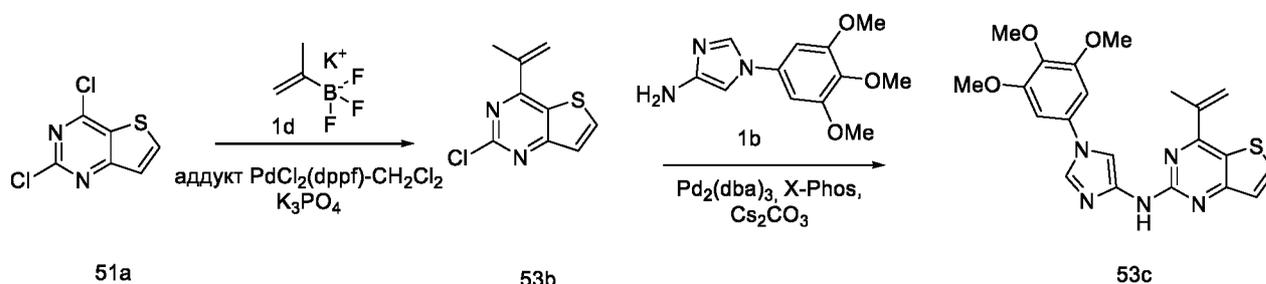
Стадия-2: Получение 2-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амина гидрохлорида (**52b**)

К перемешиваемому раствору 2-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амина (**52a**) (350 мг, 0,82 ммоль) в этаноле (5 мл) добавляли 19% HCl в EtOH (2 мл) и перемешивали при КТ в течение 1 ч.

Полученный осадок фильтровали, промывали МТБЭ (5 мл) и сушили в сушильном шкафу при 50 °С с получением HCl соли 2-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амина гидрохлорида (**52b**) (300 мг, выход 79%) в виде белого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,46 (д, *J* = 30,7 Гц, 2H), 8,18 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,57 (д, *J* = 5,4 Гц, 1H), 6,99 (с, 2H), 3,88 (с, 6H), 3,71 (с, 3H), 3,48 – 3,18 (м, 1H), 1,45 (д, *J* = 6,8 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 426,20 (M+1); (ИЭР-): 424,20 (M-1); Анализ рассчитывали для C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S·1,5HCl·2,25H<sub>2</sub>O: С, 48,44; Н, 5,61; N, 13,45; найдено: С, 48,28; Н, 5,41; N, 13,30.

25

Схема 53



Получение 4-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-2-амина (**53c**)

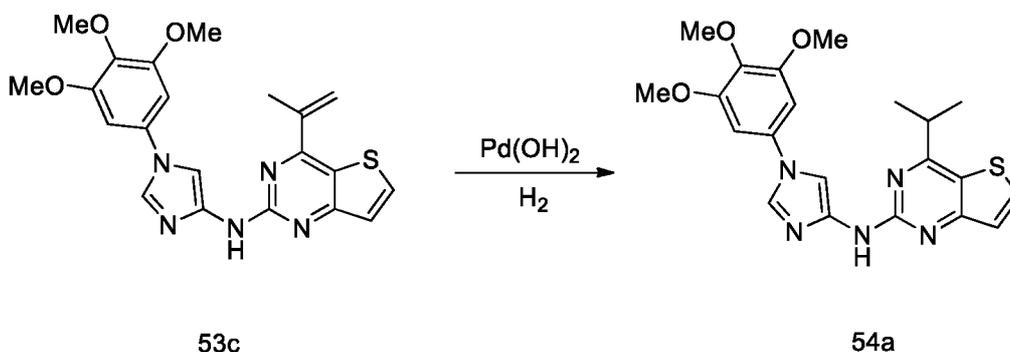
Стадия-1: Получение 2-хлор-4-(проп-1-ен-2-ил)тиено[3,2-d]пиримидина (**53b**)

Соединение **53b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 1, из 2,4-дихлортиено[3,2-d]пиримидина (**51a**) (3,0 г, 14,63 ммоль; номер CAS 16234-14-3) в толуоле (60 мл), используя изопропенитрифторборат калия (**1d**) раствор фосфата калия (4,66 г, 21,94 ммоль) в воде (3,0 мл), аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,19 г, 1,46 ммоль) и нагревая при 60 °С. Это дало после обработки и очистки колоночной хроматографией [силикагель, элюируя EtOAc в н-гептане от 0% до 10%] 2-хлор-4-(проп-1-ен-2-ил)тиено[3,2-d]пиримидин (**53b**) (2,1 г, выход 68%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,63 (д, *J* = 5,5 Гц, 1H), 7,67 (д, *J* = 5,5 Гц, 1H), 6,26 – 6,08 (м, 1H), 6,03 – 5,88 (м, 1H), 2,26 (т, *J* = 1,1 Гц, 3H).

Стадия-2: Получение 4-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-2-амина (**53c**)

Соединение **53c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 схемы 7, из 2-хлор-4-(проп-1-ен-2-ил)тиено[3,2-d]пиримидина (**53b**) (2,0 г, 9,49 ммоль) в 1,4-диоксане (60 мл), используя 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (**1b**) (3,1 г, 12,34 ммоль), карбонат цезия (9,27 г, 28,5 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (870 мг, 0,95 ммоль), XPhos (1,8 г, 3,8 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 6 ч в атмосфере аргона. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя 10% DMA-80 в ДХМ] 4-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-2-амин (**53c**) (1,70 г, выход 42%) в виде флуоресцентного желтого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 9,76 (с, 1H D<sub>2</sub>O обменивающийся), 8,32 (д, *J* = 5,5 Гц, 1H), 8,12 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,45 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 6,93 (с, 2H), 6,07 (с, 1H), 5,87 (с, 1H), 3,89 (с, 6H), 3,69 (с, 3H), 2,34 (с, 3H); МС (ИЭР+): 424,10 (M+1); Анализ рассчитывали для C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S: C, 59,56; H, 5,00; N, 16,54; найдено: C, 59,28; H, 4,92; N, 16,52.

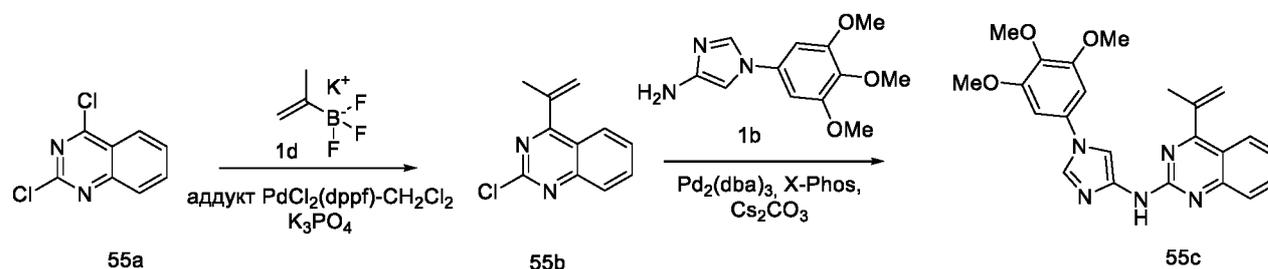
Схема 54



Получение 4-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-2-амин (**54a**)

Соединение **54a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 1, из 4-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-2-амин (**53c**) (500 мг, 1,18 ммоль) в MeOH: ДХМ (соотношение: 10:1, 110 мл), используя 50% влажный, 20% гидроксида палладия на угле (168 мг, 0,24 ммоль) и перемешивая в течение 15 ч при КТ в атмосфере H<sub>2</sub>. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии [силикагель, элюируя 10% DMA-80 в ДХМ] 4-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-2-амин (**54a**) (350 мг, выход 70%) в виде белого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 9,65 (с, 1H, D<sub>2</sub>O обменивающийся), 8,26 (д, *J* = 5,4 Гц, 1H), 8,10 (д, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7,92 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,41 (д, *J* = 5,4 Гц, 1H), 6,92 (с, 2H), 3,89 (с, 6H), 3,69 (с, 3H), 3,30 – 3,16 (м, 1H), 1,41 (д, *J* = 6,8 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 426,15 (M+1); Анализ рассчитывали для C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S: C, 59,28; H, 5,45; N, 16,46; найдено: C, 59,24; H, 5,48; N, 16,44.

Схема 55



Получение 4-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-2-амин (**55c**)

Стадия-1: Получение 2-хлор-4-(проп-1-ен-2-ил)хиназолина (**55b**)

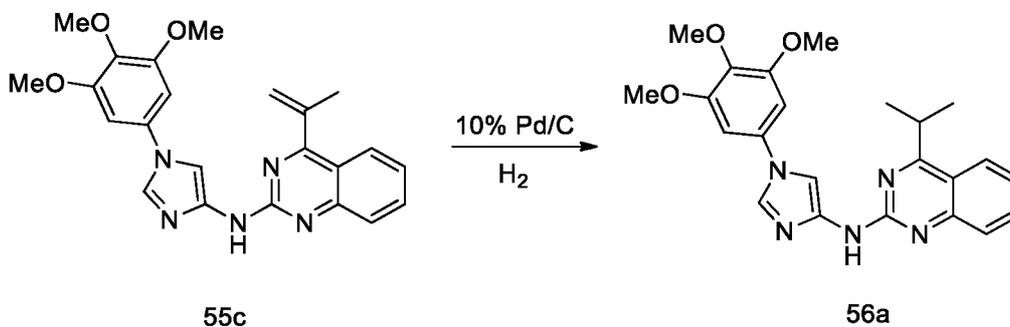
Соединение **55b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 1, из 2,4-дихлорхиназолина (**55a**) (3,0 г, 15,073 ммоль; номер CAS 607-68-1) в толуоле (49,8 мл), используя изопропенилтрифторборат калия (**1d**) (2,23 г, 15,073 ммоль), фосфат калия (4,799 г, 22,609 ммоль), аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,846 г, 2,261 ммоль) и нагревая при кипячении с обратным холодильником в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии [силикагель, элюируя EtOAc в н-гептане от 0–8%] 2-хлор-4-(проп-1-ен-2-ил)хиназолин (**55b**) (2 г, выход 65%) в виде светло-желтого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,27

(дт,  $J = 8,6, 1,8$  Гц, 1H), 8,13 – 8,04 (м, 1H), 8,01 – 7,94 (м, 1H), 7,86 – 7,64 (м, 1H), 5,87 (с, 1H), 5,46 (с, 1H), 2,24 (с, 3H).

Стадия-2: Получение 4-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-2-амина (**55c**)

5 Соединение **55c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 схемы 7, из 2-хлор-4-(проп-1-ен-2-ил)хиназолина (**55b**) (1 г, 4,89 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл), используя 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (**1b**) (1,22 г, 4,89 ммоль), карбонат цезия (4,77 г, 14,66 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0,671 г, 0,73 ммоль), XPhos (0,931 г, 1,95 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 12 ч в атмосфере аргона. Это дало  
10 после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в н-гептане от 0–85%] 4-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-2-амин (**55c**) (0,280 г, выход 14%) в виде желтого твердого вещества;  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,96 (с, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  обменивающийся), 8,11 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 8,09 – 7,98 (м, 2H), 7,80 (д,  $J = 7,9$  Гц, 2H), 7,41 – 7,24 (м, 1H), 6,95 (с, 2H), 5,75 (с, 1H), 5,36 (с, 1H), 3,91 (с, 6H), 3,70 (с, 3H), 2,26 (с, 3H); МС (ИЭР+): 418,20 (M+1).

Схема 56

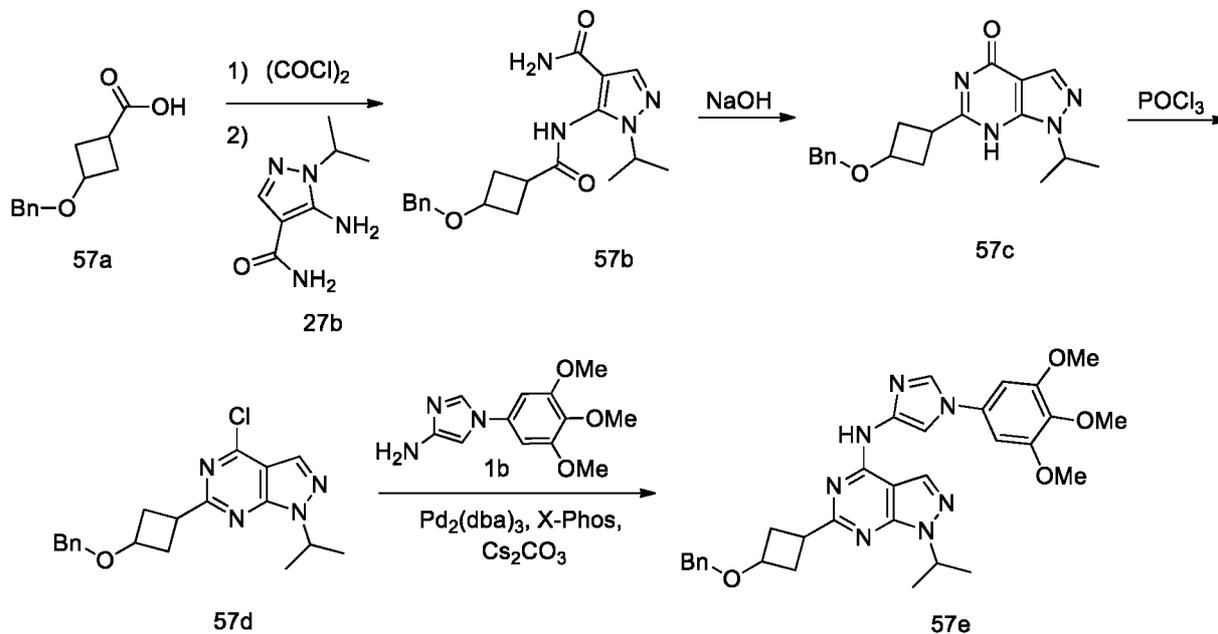


Получение 4-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-2-амина (**56a**)

20 Соединение **56a** получали в соответствии с процедурой, указанной на схеме 41, из 4-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-2-амина (**55c**) (0,18 г, 0,43 ммоль) в этаноле (7,2 мл) и уксусной кислоте (7,2 мл), используя 50% влажный, 10% Pd/C (0,183 г, 0,086 ммоль) и перемешивая при КТ в течение 12 ч в  
25 атмосфере  $\text{H}_2$ . Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии [силикагель, элюируя MeOH в ДХМ от 0–4%] 4-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-2-амин (**56a**) (0,045 г, выход 25%) в виде коричневого твердого вещества;  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,75 (с, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$

обменивающийся), 8,13 (д,  $J = 9,7$  Гц, 2H), 8,06 (с, 1H), 7,76 (с, 2H), 7,35 (д,  $J = 8,9$  Гц, 1H), 6,94 (д,  $J = 2,0$  Гц, 2H), 4,08 – 3,81 (м, 7H), 3,70 (с, 3H), 1,38 (д,  $J = 6,6$  Гц, 6H); МС (ИЭР+): 420,2 (M+1).

Схема 57



5

Получение 6-(3-(бензилокси)циклобутил)-1-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (57e)

Стадия-1: Получение 5-(3-(бензилокси)циклобутанкарбоксамидо)-1-изопропил-1H-пиразол-4-карбоксамид (57b)

10 Соединение 57b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 27, из 3-(бензилокси)циклобутанкарбоновой кислоты (57a) (4,0 г, 19,39 ммоль; номер CAS 4958-02-5) в ДХМ (40,0 мл), используя оксалилхлорид (7,38 г, 58,14 ммоль), 5-амино-1-изопропил-1H-пиразол-4-карбоксамид (27b) (2,3 г, 13,67 ммоль) в 1,4-диоксане (23 мл) и перемешивая при КТ в течение 12 ч. Это дало после обработки и

15 очистки с помощью колоночной хроматографии [силикагель, элюируя 5% MeOH в ДХМ] 5-(3-(бензилокси)циклобутанкарбоксамидо)-1-изопропил-1H-пиразол-4-карбоксамид (57b) (2,5 г, выход 52%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,68 (д,  $J = 6,2$  Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,43 – 7,20 (м, 5H), 6,96 (с, 1H), 4,38 (с, 2H), 4,34 – 4,14 (м, 1H), 4,05 – 3,92 (м, 1H), 2,95 – 2,69 (м, 1H), 2,50 – 2,38 (м, 2H), 2,36 – 1,95 (м, 2H), 1,31 (д,  $J = 6,6$  Гц, 6H).

20

Стадия-2: Получение 6-(3-(бензилокси)циклобутил)-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(7H)-она (57c)

Соединение **57c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 27, из 5-(3-(бензилокси)циклобутанкарбоксамидо)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбоксамид (**57b**) (2,5 г, 7,01 ммоль), используя раствор NaOH (2N) (2,80 г, 70,00 ммоль) и нагревая при 70 °С в течение 0,5 ч. Это дало после обработки 6-(3-

5 (бензилокси)циклобутил)-1-изопропил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(7Н)-он (**57c**) (2,0 г, выход 84%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 11,97 (с, 1Н), 8,01 – 7,95 (м, 1Н), 7,42 – 7,26 (м, 5Н), 5,06 – 4,89 (м, 1Н), 4,45 – 4,38 (м, 2Н), 4,11 – 3,95 (м, 1Н), 3,12 – 2,95 (м, 1Н), 2,66 – 2,52 (м, 2Н), 2,40 – 2,18 (м, 2Н), 1,45 (д, *J* = 6,7 Гц, 6Н).

10 Стадия-3: Получение 6-(3-(бензилокси)циклобутил)-4-хлор-1-изопропил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**57d**)

Соединение **57d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 27, из 6-(3-(бензилокси)циклобутил)-1-изопропил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(7Н)-она (**57c**) (2,5 г, 7,38 ммоль), используя POCl<sub>3</sub> (64,56 г, 421,08 ммоль) и нагревая

15 при 100 °С в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии [силикагель, элюируя 10% MeOH в ДХМ] 6-(3-(бензилокси)циклобутил)-4-хлор-1-изопропил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин (**57d**) (1,9 г, выход 72%) в виде масла; <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,38 (с, 1Н), 7,40 – 7,26 (м, 5Н), 5,22 – 5,06 (м, 1Н), 4,43 (д, *J* = 3,8 Гц, 2Н), 4,17 – 4,01 (м, 1Н), 3,42 – 3,24 (м, 1Н),

20 2,76 – 2,56 (м, 2Н), 2,42 – 2,21 (м, 2Н), 1,50 (д, *J* = 6,7 Гц, 6Н).

Стадия-4: Получение 6-(3-(бензилокси)циклобутил)-1-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1Н-имидазол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**57e**)

Соединение **57e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 схемы 27, из 6-(3-(бензилокси)циклобутил)-4-хлор-1-изопропил-1Н-пиразоло[3,4-

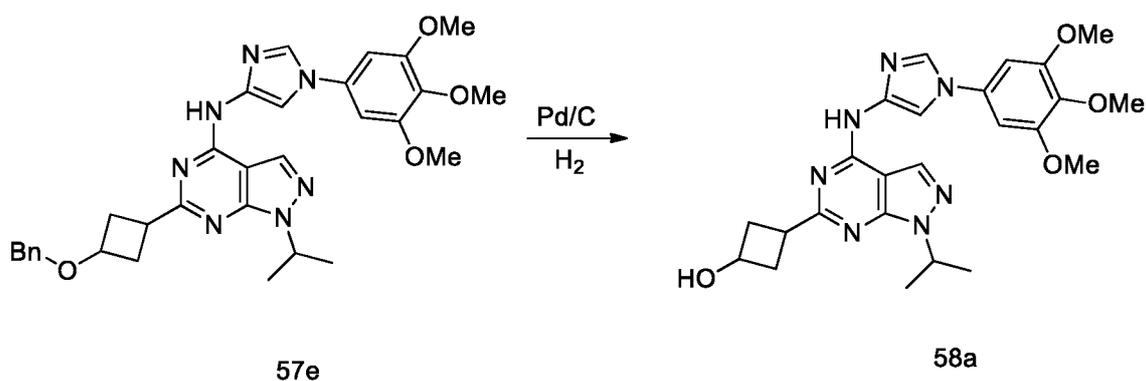
25 d]пиримидина (**57d**) (1,0 г, 2,8 ммоль) в 1,4-диоксане (18 мл), используя 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1Н-имидазол-4-амин (**1b**) (0,9 г, 3,64 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,51 г, 0,56 ммоль), X-phos (0,529 г, 1,12 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,73 г, 8,4 ммоль) и нагревая при 120 °С в течение 4 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной

30 хроматографии [силикагель, элюируя 10% MeOH в ДХМ] с последующей очисткой с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонок C18 (130 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0–100%] HCl соль 6-(3-(бензилокси)циклобутил)-1-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1Н-имидазол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**57e**) (145 мг, 41%) в виде белого твердого вещества; <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 11,24 (с, 1Н, D<sub>2</sub>O обменивающийся), 8,41 (д,

$J = 13,9$  Гц, 2H), 8,22 – 8,05 (м, 1H), 7,37 – 7,11 (м, 5H), 6,98 (д,  $J = 3,3$  Гц, 2H), 5,21 – 4,91 (м, 1H), 4,34 (д,  $J = 12,4$  Гц, 2H), 4,11 – 4,01 (м, 1H), 3,86 (д,  $J = 2,4$  Гц, 6H), 3,65 (с, 3H), 3,34 – 3,13 (м, 1H), 2,79 – 2,58 (м, 2H), 2,46 – 2,25 (м, 2H), 1,59 – 1,35 (м, 6H); МС (ИЭР+): 570,2 (M+1);  $C_{31}H_{35}N_7O_4 \cdot 1HCl \cdot 1,75H_2O$ : С, 58,39; Н, 6,24; Cl, 5,56; N, 15,38;

5 найдено: С, 58,26; Н, 6,30; Cl, 5,38; N, 15,29.

Схема 58



Получение 3-(1-изопропил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пироло[3,4-d]пиримидин-6-ил)циклобутанола (**58a**)

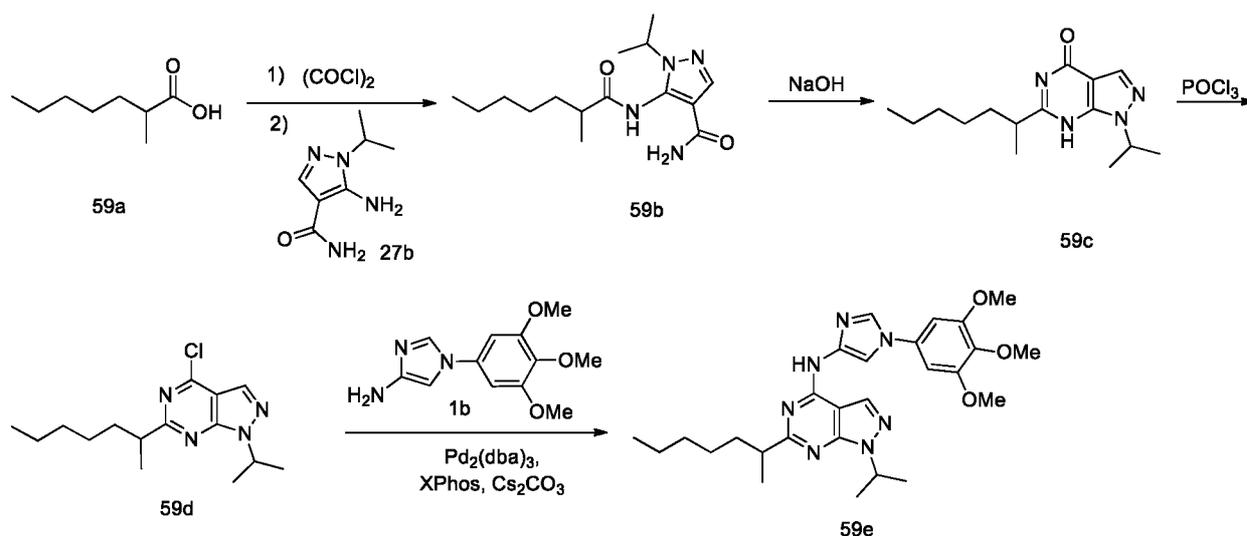
10 Соединение **58a** получали в соответствии с процедурой, указанной на схеме 41, из 6-(3-(бензилокси)циклобутил)-1-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пироло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**57e**) (0,3 г, 0,526 ммоль) в этаноле (10,0 мл), используя формиат аммония (0,132 мг, 2,093 ммоль), 10% Pd/C (0,022 г, 0,206 ммоль) и нагревая при 80 °С в течение 1 ч в атмосфере H<sub>2</sub>. Это дало после обработки и

15 очистки колоночной хроматографией [силикагель, элюируя 10% MeOH в ДХМ] с последующей очисткой с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка C18 (130 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0–100%] HCl соль 3-(1-изопропил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пироло[3,4-d]пиримидин-6-ил)циклобутанола (**58a**) (0,049 г, выход

20 49%) в виде белого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,52 (с, 1H, D<sub>2</sub>O обменивающийся), 8,63 – 8,28 (м, 2H), 8,12 (дд,  $J = 25,5, 1,6$  Гц, 1H), 6,98 (д,  $J = 4,3$  Гц, 2H), 5,15 – 4,98 (м, 1H), 4,20 – 4,07 (м, 1H), 3,88 (с, 6H), 3,69 (с, 3H), 3,27 – 3,04 (м, 1H), 2,76 – 2,55 (м, 2H), 2,43 – 2,22 (м, 2H), 1,45 (дд,  $J = 6,7, 2,5$  Гц, 6H); МС (ИЭР+): 480,1 (M+1); Анализ рассчитывали для  $C_{24}H_{29}N_7O_4 \cdot 1HCl \cdot 1,75H_2O$ : С, 52,65; Н, 6,17; Cl, 6,48; N, 17,91; найдено: С, 52,87; Н, 6,19; Cl, 6,33; N, 17,89.

25

Схема 59



Получение 6-(гептан-2-ил)-1-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пирозоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**59e**)

Стадия-1: Получение 1-изопропил-5-(2-метилгептанамидо)-1H-пиразол-4-карбоксамида (**59b**)

Соединение **59b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 27, из 2-метилгептановой кислоты (**59a**) (1,0 г, 6,93 ммоль; номер CAS 1188-02-9) в ДХМ (10 мл), используя оксалилхлорид (2,64 г, 20,79 ммоль), 2 капли ДМФА, 5-амино-1-изопропил-1H-пиразол-4-карбоксамид (**27b**) (0,776 г, 4,61 ммоль) в 1,4-диоксане (7 мл) и перемешивая при КТ в течение 12 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии [силикагель, элюируя 5% MeOH в ДХМ] 1-изопропил-5-(2-метилгептанамидо)-1H-пиразол-4-карбоксамид (**59b**) (460 мг, выход 34%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,70 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 6,98 (с, 1H), 4,37 – 4,16 (м, 1H), 1,72 – 1,50 (м, 1H), 1,39 – 1,16 (м, 14H), 1,10 (д,  $J = 6,8$  Гц, 3H), 0,91 – 0,78 (м, 3H).

Стадия-2: Получение 6-(гептан-2-ил)-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(7H)-она (**59c**)

Соединение **59c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 27, из 1-изопропил-5-(2-метилгептанамидо)-1H-пиразол-4-карбоксамида (**59b**) (1,0 г, 3,396 ммоль), используя раствор NaOH (2N) (1,35 г, 33,75 ммоль) и нагревая при 70 °C в течение 0,5 ч. Это дало после обработки 6-(гептан-2-ил)-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(7H)-он (**59c**) (700 мг, выход 75%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,95 (с, 1H), 7,98

(с, 1H), 5,04 – 4,78 (м, 1H), 2,88 – 2,71 (м, 1H), 1,87 – 1,65 (м, 1H), 1,59 – 1,38 (м, 7H), 1,35 – 1,12 (м, 9H), 0,96 – 0,69 (м, 3H).

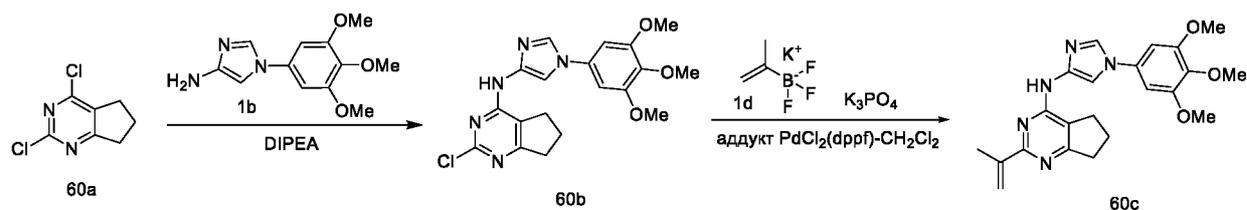
Стадия-3: Получение 4-хлор-6-(гептан-2-ил)-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**59d**)

5 Соединение **59d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 27, из 6-(гептан-2-ил)-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(7H)-она (**59c**) (0,7 г, 2,53 ммоль), используя POCl<sub>3</sub> (22,52 г, 146,899 ммоль) и нагревая при 100 °C в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии [силикагель, элюируя 30% EtOAc в *n*-гептане] 4-хлор-6-(гептан-2-ил)-  
10 1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин (**59d**) (0,5 г, выход 67 %) в виде маслянистой массы; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 11,96 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 5,00 – 4,83 (м, 1H), 2,89 – 2,71 (м, 1H), 1,82 – 1,69 (м, 1H), 1,54 – 1,48 (м, 1H), 1,44 (дд, *J* = 6,7, 3,3 Гц, 6H), 1,33 – 1,16 (м, 9H), 0,91 – 0,77 (м, 3H).

Стадия-4: Получение 6-(гептан-2-ил)-1-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-  
15 имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**59e**)

Соединение **59e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 схемы 27, от 4-хлор-6-(гептан-2-ил)-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин (**59d**) (500 мг, 1,695 ммоль) в 1,4-диоксане (15,0 мл), используя 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (**1b**) (0,549 г, 2,202 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,310 г, 0,338 ммоль), X-phos  
20 (0,323 г, 0,667 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,65 г, 5,12 ммоль) и нагревая при 120 °C в течение 12 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии [силикагель, элюируя 10% MeOH в ДХМ] с последующей очисткой с использованием обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонок C18 (130 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0–100%] HCl соль 6-(гептан-2-ил)-1-изопропил-N-(1-  
25 (3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**59e**) (0,048 г, выход 48%) в виде белого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 11,40 (с, 1H, D<sub>2</sub>O обменивающийся), 8,41 (с, 2H), 8,08 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 6,96 (с, 2H), 5,21 – 4,94 (м, 1H), 3,88 (с, 6H), 3,70 (с, 3H), 3,12 – 2,83 (м, 1H), 2,01 – 1,77 (м, 1H), 1,72 – 1,55 (м, 1H), 1,46 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H), 1,34 (д, *J* = 6,8 Гц, 3H), 1,30 – 1,14 (м, 6H),  
30 0,85 – 0,60 (м, 3H); МС (ИЭР+): 508,2 (M+1); Анализ рассчитывали для C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>·HCl·2H<sub>2</sub>O: С, 55,90; Н, 7,30; Cl, 6,11; N, 16,90; найдено: С, 56,59; Н, 7,32; Cl, 5,74; N, 16,66.

Схема 60



Получение 2-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-амина (**60c**)

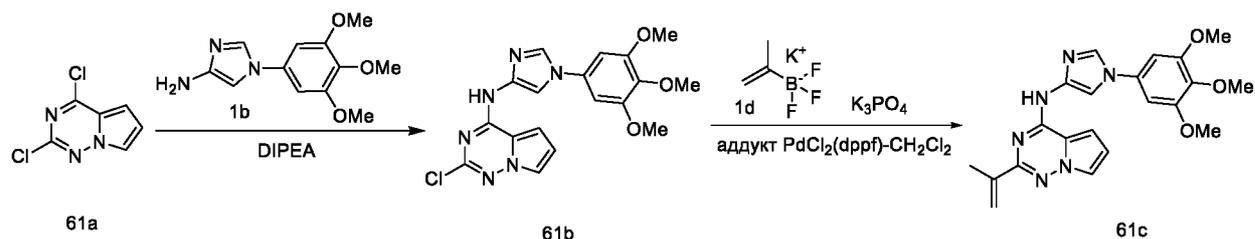
Стадия-1: Получение 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-амина (**60b**)

Соединение **60b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 1, из 2,4-дихлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидина (**60a**) (0,5 г, 2,64 ммоль; номер CAS 5466-43-3) в EtOH (10,0 мл) и ДХМ (2,0 мл), используя DIPEA (1,0 г, 7,97 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (**1b**) (0,79 г, 3,17 ммоль) и нагревая при кипячении с обратным холодильником в течение 12 ч. Это дало после обработки 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-амин (**60b**) (0,28 г, выход 26%) в виде коричневого твердого вещества;  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,89 (с, 1H), 8,14 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 7,76 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 6,90 (с, 2H), 3,87 (с, 6H), 3,69 (с, 3H), 2,85 – 2,74 (м, 4H), 2,12 – 1,96 (м, 2H).

Стадия-2: Получение 2-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-амина (**60c**)

Соединение **60c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 1, из 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-амина (**60b**) (0,28 г, 0,70 ммоль) в 1,4-диоксане (8,4 мл), используя изопропенилтрифторборат калия (**1d**) (0,15 г, 1,39 ммоль), раствор фосфата калия (0,44 г, 2,08 ммоль) в воде (0,84 мл), аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,11 г, 0,139 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 12 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии [силикагель (24 г), элюируя MeOH в ДХМ от 0% до 5%] 2-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-амин (**60c**) (0,25 г, выход 88%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,49 (с, 1H, D<sub>2</sub>O обменивающийся), 8,20 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 8,03 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 6,92 (с, 2H), 6,33 (д,  $J = 2,8$  Гц, 1H), 5,43 (с, 1H), 3,87 (с, 6H), 3,69 (с, 3H), 2,96 – 2,76 (м, 4H), 2,25 (с, 3H), 2,13 – 1,93 (м, 2H); МС (ИЭР+): 408,30 (M+1).

Схема 61



Получение 2-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (**61c**)

Стадия-1: Получение 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (**61b**)

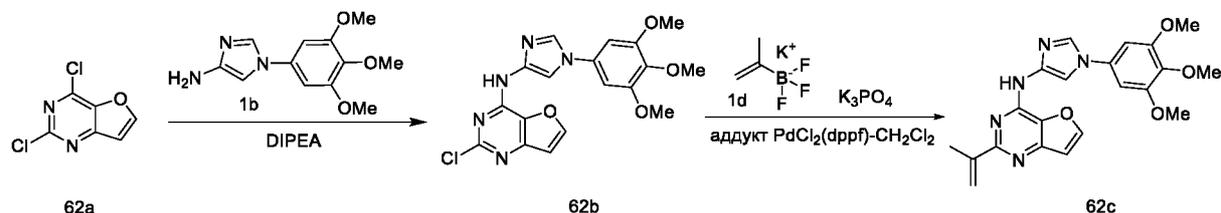
Соединение **61b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 1, из 2,4-дихлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (**61a**) (0,5 г, 2,66 ммоль; номер CAS 918538-05-3) в EtOH (10,0 мл) и ДХМ (2,0 мл), используя DIPEA (1,0 г, 7,97 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (**1b**) (0,795 г, 3,19 ммоль) и перемешивая при КТ в течение 12 ч. Это дало после обработки 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (**61b**) (0,65 г, выход 60%) в виде коричневого твердого вещества;  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,31 (с, 1H), 8,21 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 7,89 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 7,77 (дд,  $J = 2,6, 1,5$  Гц, 1H), 7,39 (д,  $J = 4,5$  Гц, 1H), 6,94 (с, 2H), 6,72 (дд,  $J = 4,5, 2,6$  Гц, 1H), 3,88 (с, 6H), 3,70 (с, 3H).

Стадия-2: Получение 2-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (**61c**)

Соединение **61c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 1, из 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (**61b**) (0,5 г, 1,25 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл), используя изопропенилтрифторборат калия (**1d**) (0,369 г, 2,49 ммоль), раствор карбоната калия (0,517 г, 3,74 ммоль) в воде (3 мл), аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,203 г, 0,249 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 12 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии [силикагель, элюируя MeOH в ДХМ от 0% до 5%] 2-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (**61c**) (0,3 г, выход 59%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,80 (с, 1H, D<sub>2</sub>O обменивающийся), 8,25 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 8,07 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 7,75 (дд,  $J = 2,6, 1,5$

Гц, 1H), 7,32 (д,  $J = 4,4$  Гц, 1H), 6,95 (с, 2H), 6,70 (дд,  $J = 4,3, 2,6$  Гц, 1H), 6,34 (д, 1H), 5,52 (с, 1H), 3,88 (с, 6H), 3,70 (с, 3H), 2,18 (с, 3H); МС (ИЭР+): 407,20 (M+1); (ИЭР-): 405,20 (M-1).

Схема 62



5

Получение 2-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)фуоро[3,2-d]пиримидин-4-амина (**62c**)

Стадия-1: Получение 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)фуоро[3,2-d]пиримидин-4-амина (**62b**)

10 Соединение **62b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 1, из 2,4-дихлорфуоро[3,2-d]пиримидина (**62a**) (1,0 г, 5,29 ммоль; номер CAS 956034-07-4) в EtOH (20 мл), используя DIPEA (2,05 г, 15,86 ммоль) и 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (**1b**) (1,45 г, 5,82 ммоль) и перемешивая при КТ в течение 12 ч.

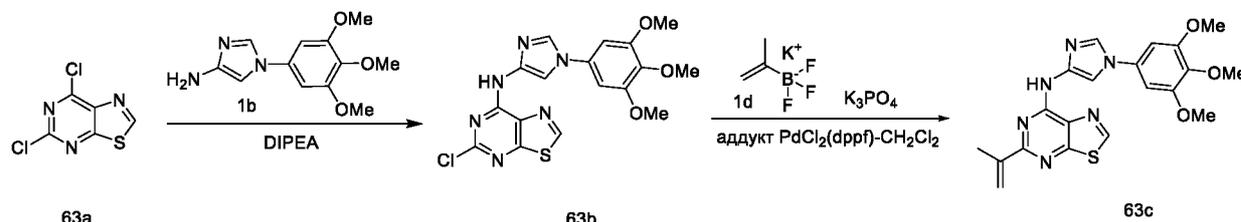
15 Это дало после обработки 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)фуоро[3,2-d]пиримидин-4-амин (**62b**) (1,0 г, выход 47%) в виде коричневого твердого вещества;  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,88 (с, 1H), 8,36 (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 8,17 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 7,85 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 7,04 (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 6,93 (с, 2H), 3,87 (с, 6H), 3,69 (с, 3H).

20 Стадия-2: Получение 2-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)фуоро[3,2-d]пиримидин-4-амина (**62c**)

25 Соединение **62c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 1, из 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)фуоро[3,2-d]пиримидин-4-амина (**62b**) (1,5 г, 3,73 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл), используя изопропенитрифторборат калия (**1d**) (0,828 г, 5,59 ммоль), раствор фосфата калия (1,18 г, 5,59 ммоль) в воде (2,0 мл), аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,457 г, 0,559 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 12 ч. Это дало после обработки и кристаллизации, используя MeOH (20 мл), 2-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)фуоро[3,2-d]пиримидин-4-амин (**62c**) (0,6 г, 1,47 ммоль) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,53 (с, 30 1H), 8,30 (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,09 (д,  $J = 1,3$  Гц, 1H), 7,07 (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H),

6,94 (с, 2H), 6,34 (с, 1H), 5,46 (с, 1H), 3,87 (с, 6H), 3,69 (с, 3H), 2,28 (с, 3H); МС (ИЭР+): 408,4 (M+1), (ИЭР-): 406,4 (M-1); Анализ рассчитывали для C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>·0,25H<sub>2</sub>O: С, 61,23; Н, 5,26; N, 17,00; найдено: С, 61,21; Н, 5,19; N, 17,04 .

Схема 63



5

Получение 5-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиазоло[5,4-d]пиримидин-7-амина (**63c**)

Стадия-1: Получение 5-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиазоло[5,4-d]пиримидин-7-амина (**63b**)

10 Соединение **63b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 1, из 5,7-дихлортиазоло[5,4-d]пиримидина (**63a**) (900 мг, 4,37 ммоль; номер CAS 13479-88-4) в EtOH (2,0 мл), используя DIPEA (2,3 мл, 13,11 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (**1b**) (1,31 г, 5,26 ммоль) и нагревая при 80 °С в течение 2 ч. Это дало после обработки 5-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиазоло[5,4-d]пиримидин-7-амин (**63b**) (1,2 г, выход 66%) в виде твердого вещества кремового цвета; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,80 (с, 1H), 9,37 (с, 1H), 8,19 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 6,94 (с, 2H), 3,88 (с, 6H), 3,70 (с, 3H).

15

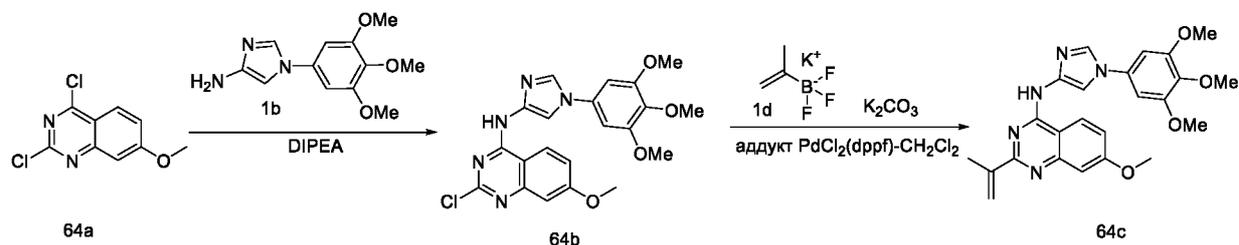
Стадия-2: Получение 5-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиазоло[5,4-d]пиримидин-7-амина (**63c**)

20 Соединение **63c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 1, из 5-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиазоло[5,4-d]пиримидин-7-амина (**63b**) (1,3 г, 3,1 ммоль) в толуоле (100 мл), используя изопропенилтрифторборат калия (**1d**) (0,92 г, 6,2 ммоль), раствор фосфата калия (1,0 г, 4,66 ммоль) в воде (5 мл), аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (380 мг, 0,465 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 6 ч. Это дало после обработки 5-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиазоло[5,4-d]пиримидин-7-амин (**63c**) (700 мг, выход 53%) в виде твердого вещества кремового цвета; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,24 (с, 1H, D<sub>2</sub>O обменивающийся), 9,34 (с, 1H), 8,22 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,11 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 6,95 (с, 2H), 6,49 – 6,38 (м, 1H), 5,59 (с, 1H), 3,88 (с, 6H), 3,69 (с, 3H), 2,30 (с,

25

3Н); МС (ИЭР+): 425,10 (М+1); Анализ рассчитывали для: C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S<sub>0,5</sub>H<sub>2</sub>O: С, 56,00; Н, 4,82; N, 19,59; найдено: С, 55,89; Н, 4,73; N, 19,32.

Схема 64



5 Получение 7-метокси-2-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амин (64c)

Стадия-1: Получение 2-хлор-7-метокси-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амин (64b)

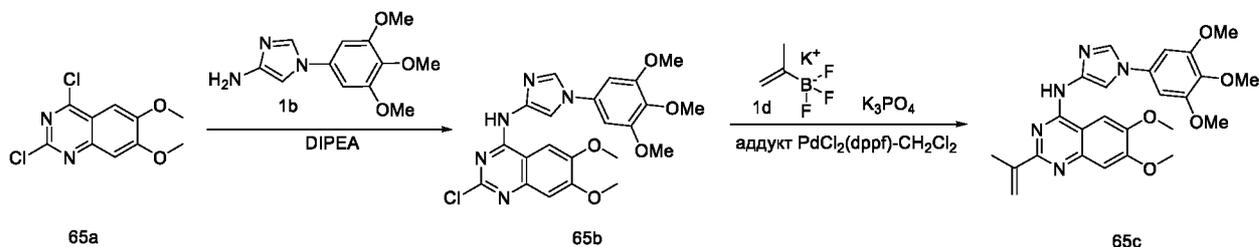
Соединение 64b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы  
10 1, из 2,4-дихлор-7-метоксихиназолина (64a) (0,33 г, 1,44 ммоль; номер CAS 62484-31-5) в EtOH (6,6 мл) и ДХМ (1,0 мл), используя DIPEA (0,58 г, 4,32 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (1b) (0,430 г, 1,73 ммоль) и нагревая при 60 °С в течение 12 ч. Это дало после обработки 2-хлор-7-метокси-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амин (64b) (0,28 г, выход 44%) в  
15 виде коричневого твердого вещества; <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,90 (с, 1H), 8,65 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 8,21 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,27 – 7,10 (м, 2H), 6,94 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,89 (с, 6H), 3,71 (с, 3H).

Стадия-2: Получение 7-метокси-2-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амин (64c)

20 Соединение 64c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 1, из 2-хлор-7-метокси-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амин (64b) (0,28 г, 0,63 ммоль) в 1,4-диоксане (11,2 мл), используя изопропенилтрифторборат калия (1d) (0,281 г, 1,90 ммоль), раствор карбоната калия (0,262 г, 1,90 ммоль) в воде (2,0 мл), аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,103 г, 0,126 ммоль) и  
25 нагревая при 100 °С в течение 12 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии [силикагель (24 г), элюируя MeOH в ДХМ от 0–5%] 7-метокси-2-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амин (64c) (0,1 г, выход 35%) в виде белого твердого вещества с  
металлическим оттенком; <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,48 (с, 1H), 8,62 (д, J = 9,1  
30 Гц, 1H), 8,26 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,19 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,22 – 7,08 (м, 2H), 6,95 (с, 2H),

6,48 (д,  $J = 2,9$  Гц, 1H), 5,56 (с, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,88 (с, 6H), 3,69 (с, 3H), 2,30 (с, 3H);  
 МС (ИЭР+): 448,20 (M+1); (ИЭР-): 446,10 (M-1); Анализ рассчитывали для:  
 $C_{24}H_{25}N_5O_4$ : С, 64,42; Н, 5,63; N, 15,65; найдено: С, 64,34; Н, 5,66; N, 15,62.

Схема 65



5

Получение 6,7-диметокси-2-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амина (**65c**)

Стадия-1: Получение 2-хлор-6,7-диметокси-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амина (**65b**)

10 Соединение **65b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 1, из 2,4-дихлор-6,7-диметоксихиназолина (**65a**) (1,0 г, 3,86 ммоль; номер CAS 27631-29-4) в EtOH (20 мл) и ДХМ (2 мл), используя DIPEA (1,4 г, 11,57 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (**1b**) (0,96 г, 3,85 ммоль) и перемешивая при КТ в течение 12 ч. Это дало после обработки 2-хлор-6,7-диметокси-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амин (**65b**) (0,87 г, выход 48%) в виде коричневого твердого вещества;  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,85 (с, 1H), 8,21 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,96 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 6,94 (с, 2H), 3,98 – 3,85 (м, 12H), 3,70 (с, 3H).

15

Стадия-2: Получение 6,7-диметокси-2-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амина (**65c**)

20

Соединение **65c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 1, из 2-хлор-6,7-диметокси-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амина (**65b**) (0,7 г, 1,48 ммоль) в 1,4-диоксане (21 мл), используя изопропенилтрифторборат калия (**1d**) (0,32 г, 2,96 ммоль), раствор фосфата калия (0,94 г, 4,45 ммоль) в воде (2,1 мл), аддукт  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$  (0,24 г, 0,29 ммоль) и нагревая при 100 °C в течение 12 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии [силикагель, элюируя MeOH в ДХМ от 0–5%] 6,7-диметокси-2-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амин (**65c**)

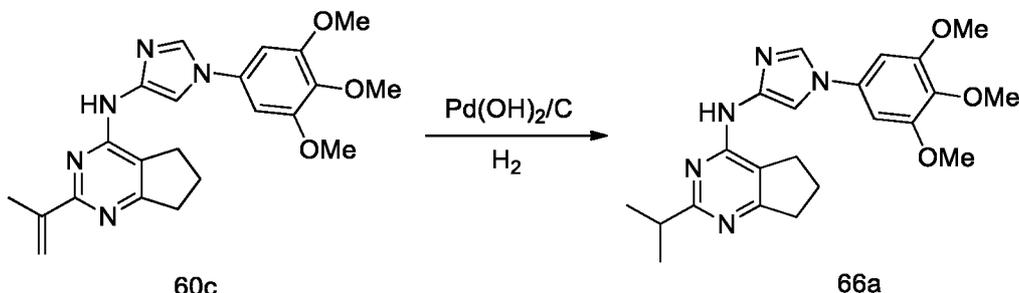
25

(0,120 г, выход 17%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,44 (с, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  обменивающийся), 8,28 (д,  $J = 1,6$  Гц,

30

1H), 8,20 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,19 (с, 1H), 6,96 (с, 2H), 6,44 (д,  $J = 2,9$  Гц, 1H), 5,51 (с, 1H), 4,03 – 3,84 (м, 12H), 3,70 (с, 3H), 2,31 (с, 3H); МС (ИЭР+): 478,20 (M+1); (ИЭР-): 476,15 (M-1).

Схема 66



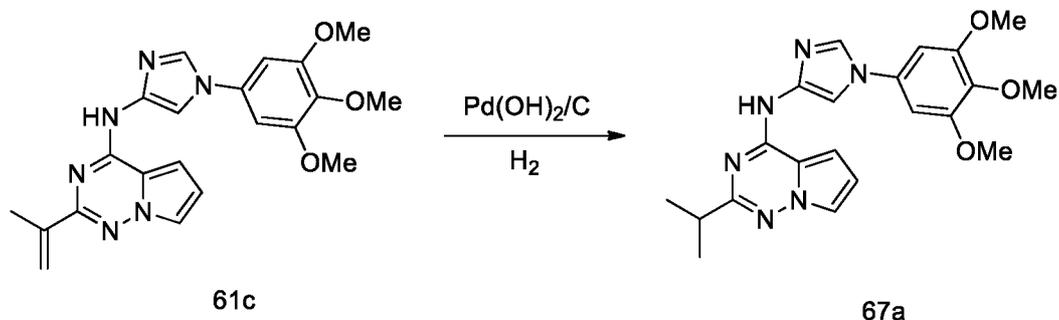
5

Получение 2-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-амина (**66a**)

К перемешиваемому раствору 2-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-амина (**60c**) (0,25 г, 0,61 ммоль) в MeOH (30 мл) и ДХМ (3 мл) добавляли 50% влажный, 20% Pd(OH)<sub>2</sub> на угле (0,065 г, 0,046 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 16 ч в атмосфере водорода при атмосферном давлении. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали 10% MeOH в ДХМ (50 мл), а фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток перекристаллизовали, используя диэтиловый эфир (5 мл) с получением 2-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-амина (**66a**) (40 мг, выход 16%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,40 (с, 1H, D<sub>2</sub>O обменивающийся), 8,16 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 8,04 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 6,89 (с, 2H), 3,86 (с, 6H), 3,68 (с, 3H), 3,06 – 2,93 (м, 1H), 2,89 – 2,68 (м, 4H), 2,07 – 1,91 (м, 2H), 1,30 (д,  $J = 6,9$  Гц, 6H); МС (ИЭР+): 410,30 (M+1).

15  
20

Схема 67

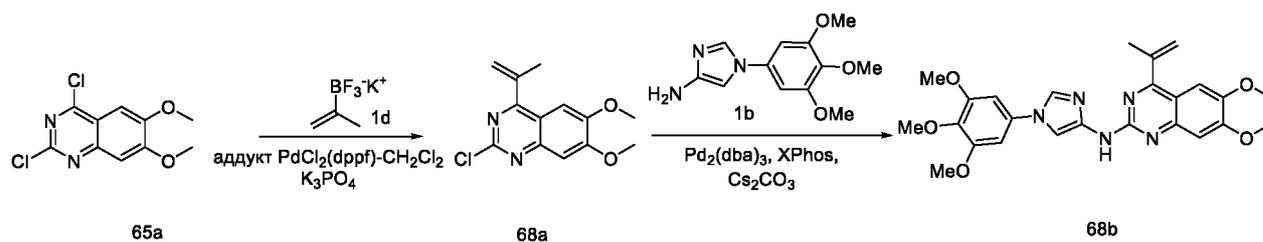


Получение 2-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (**67a**)

Соединение **67a** получали в соответствии с процедурой, указанной на схеме 66, из 2-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (**61c**) (0,175 г, 0,43 ммоль) в MeOH (10,5 мл) и ДХМ (3,5 мл), используя 50% влажный, 20% Pd(OH)<sub>2</sub> на угле (0,045 г, 0,032 ммоль) и перемешивая при КТ в течение 16 ч в атмосфере водорода. Это дало после обработки и перекристаллизации, используя диэтиловый эфир (5,0 мл) 2-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (**67a**) (90 мг, выход 51%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,76 (с, 1H), 8,22 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,65 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 6,93 (с, 2H), 6,63 (дд, J = 4,3, 2,5 Гц, 1H), 3,87 (с, 6H), 3,70 (с, 3H), 2,95 (п, J = 7,0 Гц, 1H), 1,33 (д, J = 6,8 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 409,20 (M+1); (ИЭР-): 407,20 (M-1).

15

Схема 68



Получение 6,7-диметокси-4-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-2-амин (**68b**)

Стадия-1: Получение 2-хлор-6,7-диметокси-4-(проп-1-ен-2-ил)хиназолина (**68a**)

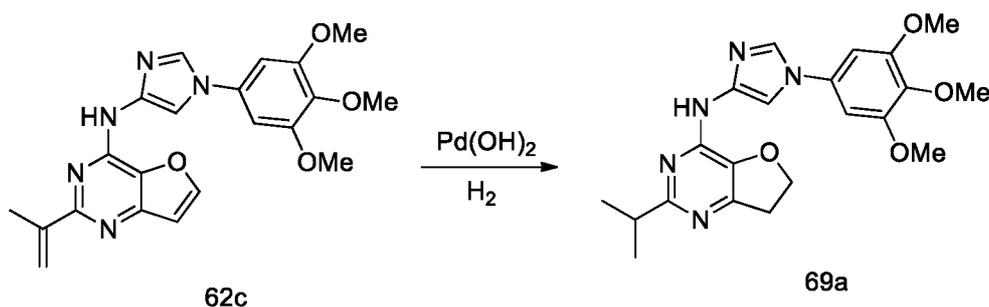
Соединение **68a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 1, из 2,4-дихлор-6,7-диметоксихиназолина (**65a**) (1,0 г, 3,86 ммоль) в толуоле (15,0 мл), используя изопропенилтрифторборат калия (**1d**) (0,54 г, 5,01 ммоль), раствор фосфата калия (2,45 г, 11,57 ммоль) в воде (3,0 мл), аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,63 г, 0,77 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 12 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии [силикагель, элюируя MeOH в ДХМ от 0–5%] 2-хлор-6,7-диметокси-4-(проп-1-ен-2-ил)хиназолин (**68a**) (0,12 г, выход 12%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 7,45 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 5,84 – 5,77 (м, 1H), 5,52 (с, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 2,22 (с, 3H).

Стадия-2: Получение 6,7-диметокси-4-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-2-амин (**68b**)

Соединение **68b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 схемы 27, из 2-хлор-6,7-диметокси-4-(проп-1-ен-2-ил)хиназолина (**68a**) (0,220 г, 0,83 ммоль) в 1,4-диоксане (4,4 мл), используя 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (**1b**) (0,24 г, 0,96 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,15 г, 0,166 ммоль), X-Phos (0,15 г, 0,33 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,81 г, 2,48 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 12 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии [силикагель, элюируя MeOH в ДХМ от 0–5%] 6,7-диметокси-4-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-2-амин (**68b**) (0,07 г, выход 17,67%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 9,57 (с, 1H, D<sub>2</sub>O обменивающийся), 8,06 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,04 – 7,97 (м, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 6,93 (с, 2H), 5,70 (с, 1H), 5,40 (с, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,90 (с, 6H), 3,83 (с, 3H), 3,69 (с, 3H), 2,24 (с, 3H); МС (ИЭР+): 478,20 (M+1).

15

Схема 69



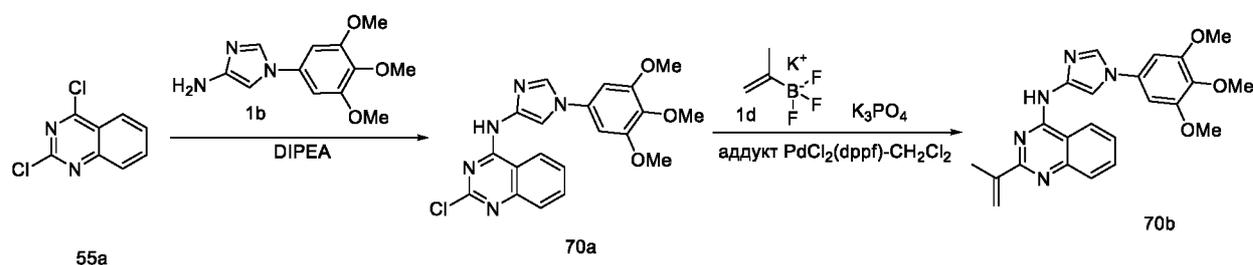
Получение 2-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-6,7-дигидрофуоро[3,2-d]пиримидин-4-амин (**69a**)

Соединение **69a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 1, из 2-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)фуоро[3,2-d]пиримидин-4-амин (**62c**) (0,25 г, 0,614 ммоль) в MeOH : ДХМ (соотношение 10:2, 20 мл), используя 50% влажный, 20% Pd(OH)<sub>2</sub> на угле (42 мг, 0,03 ммоль) и перемешивая в течение 12 ч при КТ в атмосфере H<sub>2</sub>. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали 10% MeOH в ДХМ (10 мл), а фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток перекристаллизовали, используя MeOH (10 мл), с получением 2-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-6,7-дигидрофуоро[3,2-d]пиримидин-4-амин (**69a**) (0,03 г, выход 12%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 9,33 (с, 1H, D<sub>2</sub>O обменивающийся), 8,11 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,99 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 6,88 (с, 2H), 4,60 (т, *J*

25

= 9,0 Гц, 2H), 3,86 (с, 6H), 3,68 (с, 3H), 3,19 (т,  $J = 9,0$  Гц, 2H), 3,09 – 2,92 (м, 1H), 1,29 (д,  $J = 6,9$  Гц, 6H); МС (ИЭР+): 412,20 (M+1).

Схема 70



5 Получение 2-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амина (**70b**)

Стадия-1: Получение 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амина (**70a**)

Соединение **70a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы

1, из 2,4-дихлорхиназолина (**55a**) (0,5 г, 2,51 ммоль) в EtOH (15 мл) и ДХМ (1 мл),  
 10 используя DIPEA (1,073 г, 8,304 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (**1b**) (0,828 г, 3,322 ммоль) и перемешивая при КТ в течение 12 ч. Это дало после обработки 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амин (**70a**) (0,59 г, выход 57%) в виде белого твердого вещества;  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,12 (с, 1H), 8,76 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 8,24 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 8,01 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 7,92 – 7,82 (м, 1H), 7,72 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 7,66 – 7,55 (м, 1H), 6,95 (с, 2H), 3,89 (с, 6H), 3,71 (с, 3H).

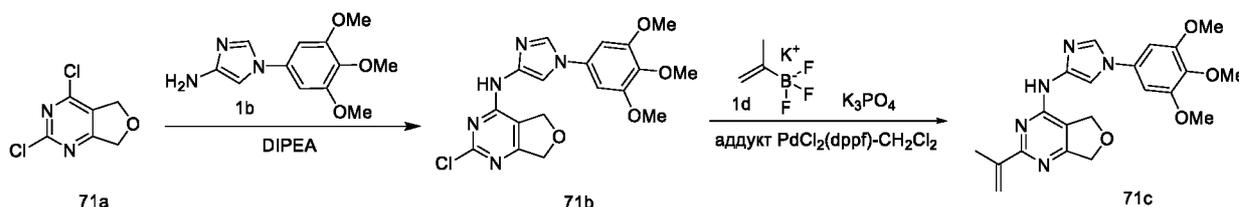
15

Стадия-2: Получение 2-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амина (**70b**)

20 Соединение **70b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 1, из 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амина (**70a**) (0,590 г, 1,43 ммоль) в 1,4-диоксане (17,7 мл), используя изопрופןилтрифторборат калия (**1d**) (0,418 г, 2,826 ммоль), раствор фосфата калия (0,586 г, 4,239 ммоль) в воде (3 мл), аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,230 г, 0,283 ммоль) и нагревая при 100 °С в  
 25 течение 12 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии [силикагель (24 г), элюируя MeOH в ДХМ от 0–3%] 2-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амин (**70b**) (0,2 г, 34%) в виде бледно-желтого твердого вещества;  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,64 (с, 1H), 8,72 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 8,28 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 8,23 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 7,89 – 7,70 (м,

2H), 7,60 – 7,44 (м, 1H), 6,97 (с, 2H), 6,50 (д,  $J = 2,7$  Гц, 1H), 5,59 (с, 1H), 3,88 (с, 6H), 3,70 (с, 3H), 2,31 (с, 3H); МС (ИЭР+): 418,20 (M+1); (ИЭР-): 416,20 (M-1).

Схема 71



5 Получение 2-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-5,7-дигидрофуоро[3,4-d]пиримидин-4-амина (**71c**)

Стадия-1: Получение 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-5,7-дигидрофуоро[3,4-d]пиримидин-4-амина (**71b**)

Соединение **71b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы

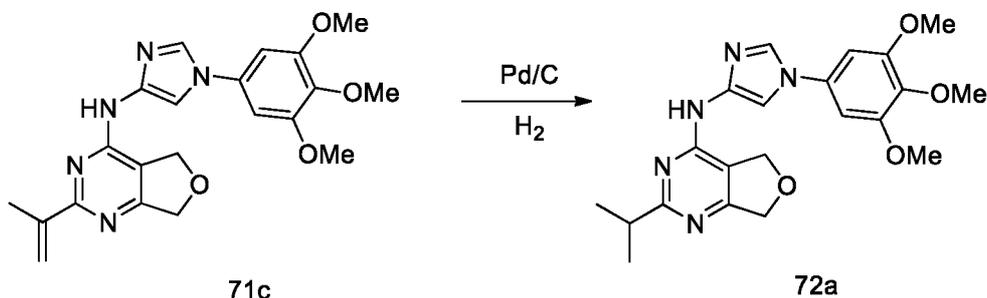
10 1, из 2,4-дихлор-5,7-дигидрофуоро[3,4-d]пиримидина (**71a**) (0,8 г, 4,19 ммоль; номер CAS 848398-41-4) в EtOH (24 мл), используя DIPEA (1,623 г, 12,564 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (**1b**) (1,25 г, 5,03 ммоль) и перемешивая при КТ в течение 12 ч. Это дало после обработки 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-5,7-дигидрофуоро[3,4-d]пиримидин-4-амин (**71b**) (0,450 г, 27%) в виде  
15 коричневого твердого вещества;  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,41 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,78 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 6,91 (с, 2H), 4,96 (с, 2H), 4,83 (с, 2H), 3,87 (с, 6H), 3,69 (с, 3H).

Стадия-2: Получение 2-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-5,7-дигидрофуоро[3,4-d]пиримидин-4-амина (**71c**)

20 Соединение **71c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 1, из 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-5,7-дигидрофуоро[3,4-d]пиримидин-4-амина (**71b**) (0,45 г, 1,11 ммоль) в 1,4-диоксане (13,5 мл), используя изопропенилтрифторборат калия (**1d**) (0,412 г, 2,785 ммоль), фосфат калия (0,709 г, 3,342 ммоль), аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,182 г, 0,223 ммоль) и нагревая при 100 °C в  
25 течение 12 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии [силикагель (24 г), элюируя MeOH в ДХМ от 0–2%] 2-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-5,7-дигидрофуоро[3,4-d]пиримидин-4-амин (**71c**) (0,190 г, 42%) в виде белого твердого вещества с металлическим  
30 оттенком;  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,01 (с, 1H, D<sub>2</sub>O обменивающийся), 8,21 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 8,02 (д, 1H), 6,92 (с, 2H), 6,43 – 6,31 (м, 1H), 5,50 (с, 1H), 5,03 (с, 2H),

4,86 (с, 2H), 3,86 (с, 6H), 3,68 (с, 3H), 2,26 (с, 3H); МС (ИЭР+): 410,20 (M+1); (ИЭР-): 408,20 (M-1).

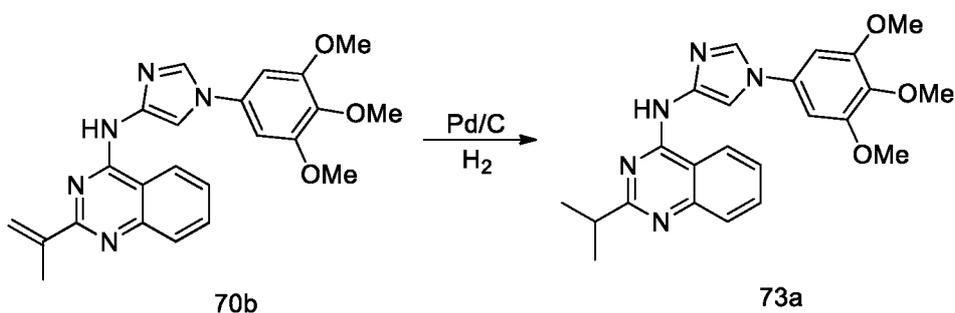
Схема 72



5 Получение 2-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-5,7-дигидрофуоро[3,4-d]пиримидин-4-амина (**72a**)

Соединение **72a** получали в соответствии с процедурой, указанной на схеме 41, из 2-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-5,7-дигидрофуоро[3,4-d]пиримидин-4-амина (**71c**) (0,14 г, 0,342 ммоль) в этаноле (8,4 мл) и ДХМ (4,2 мл) используя 50% влажный, 10% Pd/C (0,145 г, 0,068 ммоль) и перемешивая при КТ в течение 4 ч в атмосфере H<sub>2</sub>. Это дало после обработки и очистки колоночной хроматографией [силикагель, элюируя MeOH в ДХМ от 0–3%] 2-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-5,7-дигидрофуоро[3,4-d]пиримидин-4-амин (**72a**) (0,082 г, выход 58%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 9,91 (с, 1H, D<sub>2</sub>O обменивающийся), 8,18 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,03 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 6,90 (с, 2H), 4,98 (с, 2H), 4,82 (с, 2H), 3,86 (с, 6H), 3,68 (с, 3H), 3,14 – 2,98 (м, 1H), 1,32 (д, *J* = 6,9 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 412,20 (M+1).

Схема 73



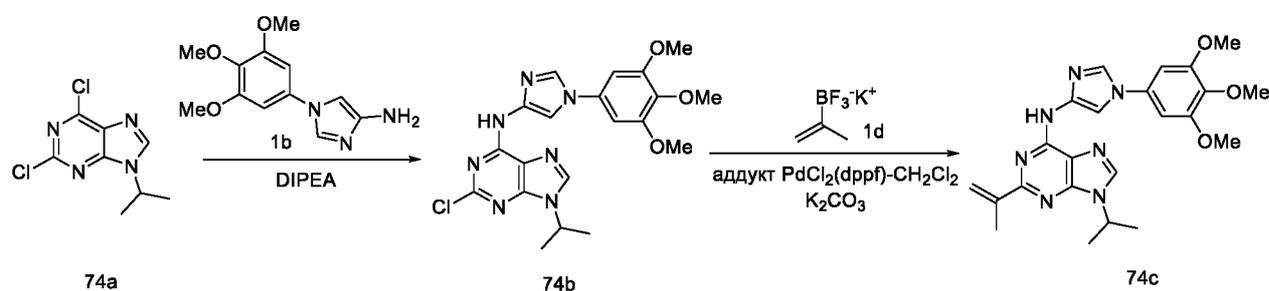
20 Получение 2-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амина (**73a**)

Соединение **73a** получали в соответствии с процедурой, указанной на схеме 41, из 2-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амина

(**70b**) (0,14 г, 0,335 ммоль) в этаноле (8,4 мл) и ДХМ (4,2 мл) используя 50% влажный 10% Pd/C (0,143 г, 0,067 ммоль) и перемешивая при КТ в течение 4 ч в атмосфере H<sub>2</sub>. Это дало после обработки и очистки колоночной хроматографией [силикагель, элюируя MeOH в ДХМ от 0–3%] 2-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амин (**73a**) (0,035 г, выход 25%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСO-d<sub>6</sub>) δ 10,62 (с, 1H, D<sub>2</sub>O обменивающийся), 8,70 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,33 – 8,22 (м, 2H), 7,87 – 7,67 (м, 2H), 7,56 – 7,42 (м, 1H), 6,96 (с, 2H), 3,89 (с, 6H), 3,71 (с, 3H), 3,22 – 3,06 (м, 1H), 1,40 (д, J = 6,9 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 420,20 (M+1).

10

Схема 74



Получение 9-изопропил-2-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-9H-пурин-6-амин (**74c**)

Стадия-1: Получение 2-хлор-9-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-9H-пурин-6-амин (**74b**)

15

Соединение **74b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 1, из 2,6-дихлор-9-изопропил-9H-пурина (**74a**) (1,0 г, 4,33 ммоль; номер CAS 203436-45-7) в EtOH (20 мл) и ДХМ (2 мл), используя DIPEA (1,67 г, 12,98 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (**1b**) (1,29 г, 5,18 ммоль) и нагревая при кипячении с обратным холодильником в течение 12 ч. Это дало после обработки 2-хлор-9-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-9H-пурин-6-амин (**74b**) (0,8 г, выход 42%) в виде коричневого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСO-d<sub>6</sub>) δ 10,43 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,14 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,84 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 6,92 (с, 2H), 4,91 – 4,59 (м, 1H), 3,88 (с, 6H), 3,70 (с, 3H), 1,53 (д, J = 6,7 Гц, 6H).

20

Стадия-2: Получение 9-изопропил-2-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-9H-пурин-6-амин (**74c**)

Соединение **74c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 1, из 2-хлор-9-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-9H-пурин-6-амин (**74b**) (0,8 г, 1,8 ммоль) в 1,4-диоксане/H<sub>2</sub>O (24 мл), используя

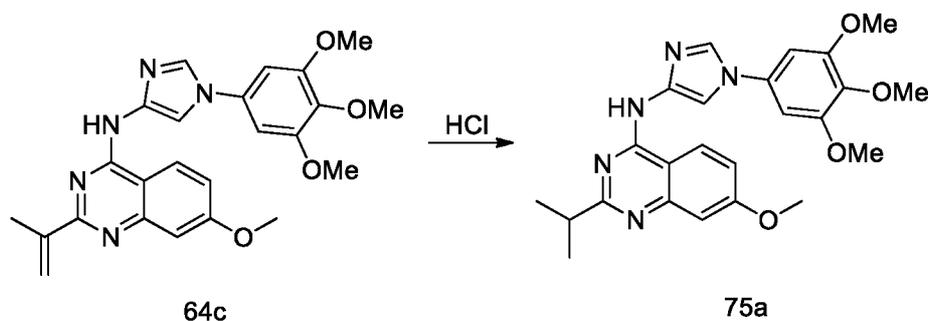
25

5 изопропенилтрифторборат калия (**1d**) (0,39 г, 3,62 ммоль), раствор карбоната калия (0,75 г, 5,44 ммоль) в воде (2,4 мл), аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,29 г, 0,36 ммоль) и нагревая в течение 12 ч при 100 °С. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии [силикагель, элюируя MeOH в ДХМ от 0–5%] 9-

10 изопропил-2-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-9H-пурин-6-амин (**74c**) (0,35 г, выход 43%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 9,89 (с, 1H, D<sub>2</sub>O обменивающийся), 8,38 (с, 1H), 8,19 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,09 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 6,93 (с, 2H), 6,38 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 5,47 (с, 1H), 4,91 – 4,73 (м, 1H), 3,88 (с, 6H), 3,69 (с, 3H),

2,30 (с, 3H), 1,58 (д, *J* = 6,7 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 450,25 (M+1); рассчитывали для C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3,0,5</sub>(H<sub>2</sub>O): C, 60,25; H, 6,16; N, 21,38; найдено: C, 60,40; H, 6,08; N, 21,05.

Схема 75



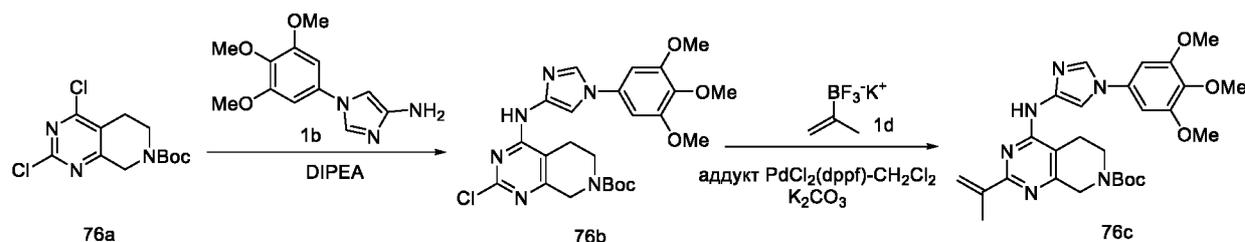
15 Получение 2-изопропил-7-метокси-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амина (**75a**)

Соединение **75a** получали в соответствии с процедурой, указанной на схеме 41, из 7-метокси-2-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амина (**64c**) (0,05 г, 0,11 ммоль) в метаноле (10 мл) и ДХМ (1 мл), используя 50% влажный 10% Pd/C (0,031 г, 0,022 ммоль) и перемешивая при КТ в

20 течение 16 ч в атмосфере H<sub>2</sub>. Это дало после обработки и кристаллизации, используя диэтиловый эфир (5,0 мл), 2-изопропил-7-метокси-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амин (**75a**) (45 мг, выход 91,8%) в виде желтого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,71 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,22 (с, 2H), 6,96 (с, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,88 (с, 6H), 3,70 (с, 3H), 3,26 – 3,09 (м, 1H), 1,42 (д, *J* =

25 6,8 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 450,4 (M+1); (ИЭР-): 448,3.

Схема 76



Получение *tert*-бутил-2-(проп-1-ен-2-ил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(8H)-карбоксилата (**76c**)

Стадия-1: Получение *tert*-бутил-2-хлор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(8H)-карбоксилата (**76b**)

Соединение **76b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 1, из *tert*-бутил-2,4-дихлор-5,6-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(8H)-карбоксилата (**76a**) (1,0 г, 3,29 ммоль; номер CAS 916420-27-4) в EtOH (20 мл) и ДХМ (2 мл),

используя DIPEA (1,27 г, 9,86 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин

(**1b**) (0,983 г, 3,94 ммоль) и перемешивая при КТ в течение 12 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии [силикагель, элюируя MeOH в ДХМ от 0–5%] *tert*-бутил-2-хлор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(8H)-карбоксилат (**76b**)

(0,5 г, выход 29%) в виде коричневого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМФА-*d*<sub>7</sub>) δ 9,68 (с, 1H), 8,16 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,79 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 6,90 (с, 2H), 4,35 (с, 2H), 3,87 (с, 6H), 3,69 (с, 3H), 3,67 – 3,53 (м, 2H), 2,73 – 2,61 (м, 2H), 1,43 (с, 9H).

Стадия-2: Получение *tert*-бутил-2-(проп-1-ен-2-ил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(8H)-карбоксилата (**76c**)

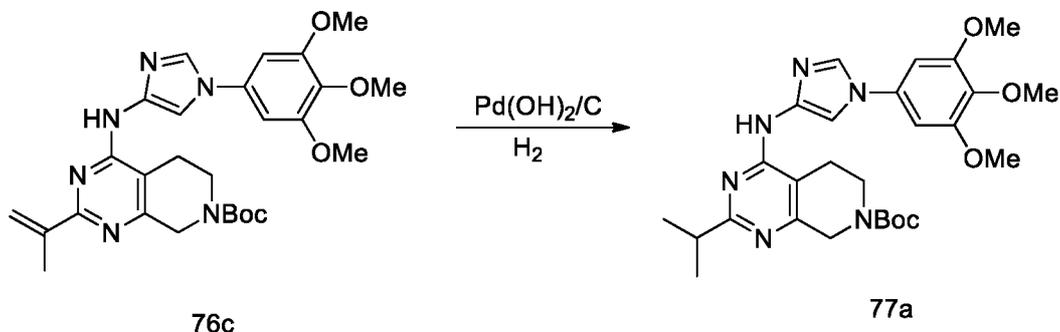
Соединение **76c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 1, из *tert*-бутил-2-хлор-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(8H)-карбоксилата (**76b**) (0,2 г, 0,39 ммоль) в 1,4-диоксане (10,0 мл), используя изопропенилтрифторборат калия (**1d**) (0,114 г, 0,77 ммоль), раствор карбоната калия (0,16 г, 1,60 ммоль) в воде (2,0 мл), аддукт

PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,064 г, 0,077 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 12 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии [силикагель, элюируя MeOH в ДХМ от 0–5%] *tert*-бутил-2-(проп-1-ен-2-ил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(8H)-карбоксилат (**76c**) (90 мг, выход 44,2%) в виде белого твердого вещества с

металлическим оттенком; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 9,28 (с, 1H, D<sub>2</sub>O

обменивающийся), 8,22 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 8,04 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 6,91 (с, 2H), 6,31 (д,  $J = 2,7$  Гц, 1H), 5,47 (с, 1H), 4,39 (с, 2H), 3,86 (с, 6H), 3,68 (с, 3H), 3,67 – 3,53 (м, 2H), 2,78 – 2,60 (м, 2H), 2,23 (с, 3H), 1,44 (с, 9H); МС (ИЭР+): 523,30 (M+1).

Схема 77



5

Получение *трет*-бутил-2-изопропил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(8H)-карбоксилата (**77a**)

Соединение **77a** получали в соответствии с процедурой, указанной на схеме 66, из

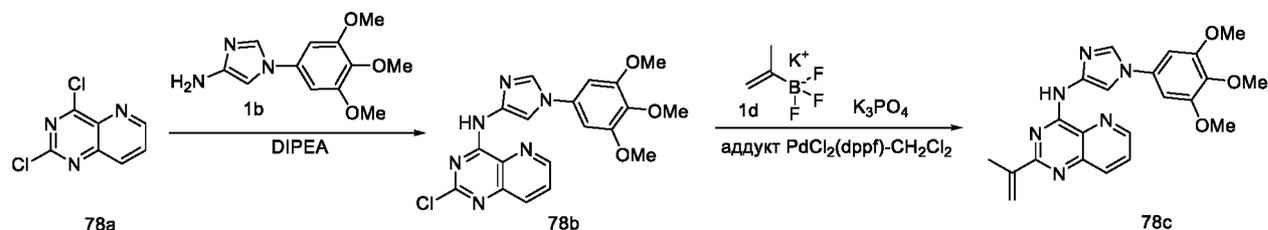
10 *трет*-бутил-2-(проп-1-ен-2-ил)-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(8H)-карбоксилата (**76c**) (0,15 г, 0,29 ммоль) в MeOH (9 мл) и ДХМ (0,9 мл), используя 20% Pd(OH)<sub>2</sub> на угле (0,04 г, 0,028 ммоль) и перемешивая при КТ в течение 16 ч в атмосфере H<sub>2</sub>. Это дало после

15 обработки и перекристаллизации, используя диэтиловый эфир (5 мл), *трет*-бутил-2-изопропил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(8H)-карбоксилат (**77a**) (70 мг, выход 46%) в виде коричневого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,19 (с, 1H, D<sub>2</sub>O

обменивающийся), 8,19 (с, 1H), 8,07 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 6,90 (с, 2H), 4,35 (с, 2H), 3,87 (с, 6H), 3,69 (с, 3H), 3,66 – 3,52 (м, 2H), 3,10 – 2,88 (м, 1H), 2,72 – 2,60 (м, 2H), 1,44 (с, 9H), 1,31 (д,  $J = 6,8$  Гц, 6H); МС (ИЭР+): 525,30 (M+1).

20

Схема 78



Получение 2-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (**78c**)

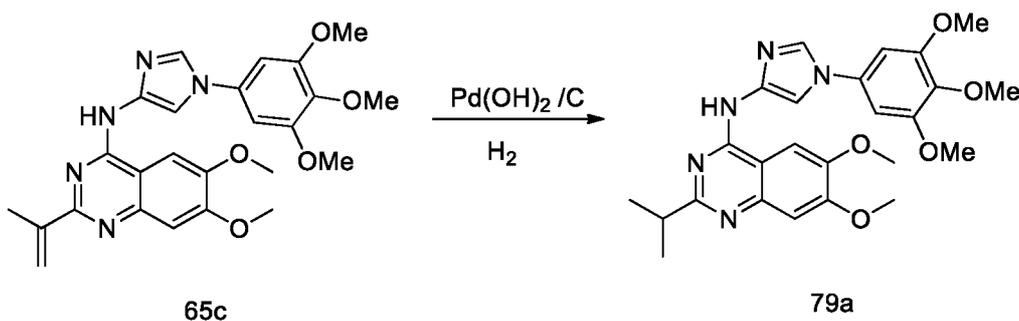
Стадия-1: Получение 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (**78b**)

Соединение **78b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 1, из 2,4-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидина (**78a**) (0,25 г, 1,25 ммоль; номер CAS 39551-54-7) в EtOH (15 мл), используя DIPEA (0,484 г, 3,75 ммоль) и 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (**1b**) (0,374 г, 1,5 ммоль) и перемешивая при КТ в течение 12 ч. Это дало после обработки 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (**78b**) (0,36 г, выход 73%) в виде желтого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 9,61 (с, 1H), 8,79 (дд, *J* = 4,3, 1,6 Гц, 1H), 8,09 (дд, *J* = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 8,00 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,72 (дд, *J* = 8,5, 4,3 Гц, 1H), 7,66 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 6,68 (с, 2H), 3,95 (с, 6H), 3,89 (с, 3H).

Стадия-2: Получение 2-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (**78c**)

Соединение **78c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 1, из 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (**78b**) (0,36 г, 0,872 ммоль) в 1,4-диоксане (10,8 мл), используя изопропенитрифторборат калия (**1d**) (0,387 г, 2,616 ммоль), фосфат калия (0,370 г, 1,744 ммоль), аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,107 г, 0,131 ммоль) и нагревая при 110 °C в течение 12 ч в атмосфере азота. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии [силикагель, элюируя MeOH в ДХМ от 0–2%] 2-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (**78c**) (0,220 г, 60%) в виде ярко-желтого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 9,74 (с, 1H, D<sub>2</sub>O обменивающийся), 8,89 (дд, *J* = 4,3, 1,5 Гц, 1H), 8,25 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 8,22 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 8,14 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,90 (дд, *J* = 8,5, 4,3 Гц, 1H), 6,97 (с, 2H), 6,55 (с, 1H), 5,65 (с, 1H), 3,88 (с, 6H), 3,70 (с, 3H), 2,31 (с, 3H); МС (ИЭР+): 419,20 (M+1).

Схема 79

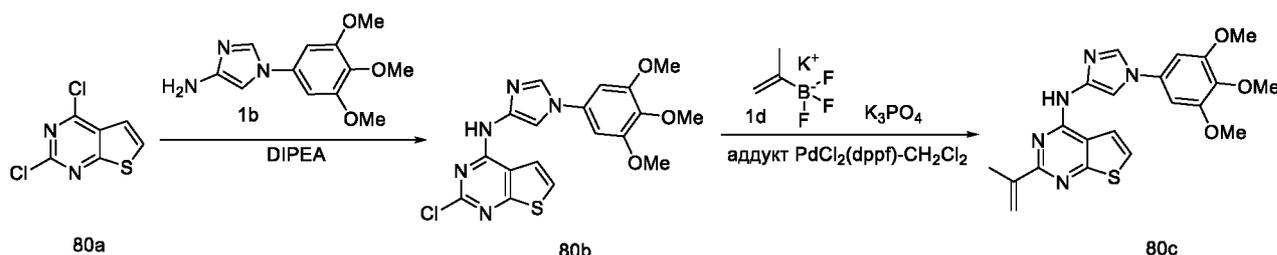


Получение 2-изопропил-6,7-диметокси-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амина (**79a**)

Соединение **79a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 1, из 6,7-диметокси-2-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амина (**65c**) (0,12 г, 0,25 ммоль) в MeOH (14,4 мл) и ДХМ (1,44 мл) используя 50% влажный, 20% Pd(OH)<sub>2</sub> на угле (0,031 г, 0,022 ммоль) и перемешивая в течение 16 ч при КТ в атмосфере H<sub>2</sub>. Это дало после обработки и перекристаллизации, используя диэтиловый эфир (5 мл), 2-изопропил-6,7-диметокси-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амин (**79a**) (37 мг, выход 31%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,41 (с, 1H), 8,25 (с, 2H), 8,08 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), 6,95 (с, 2H), 4,02 – 3,82 (м, 12H), 3,70 (с, 3H), 3,17 – 2,99 (м, 1H), 1,38 (д, *J* = 6,9 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 480,20 (M+1); Анализ рассчитывали для C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>·1,25H<sub>2</sub>O: С, 59,81; Н, 6,32; N, 13,95; найдено: С, 60,08; Н, 6,13; N, 13,59.

15

Схема 80



Получение 2-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амина (**80c**)

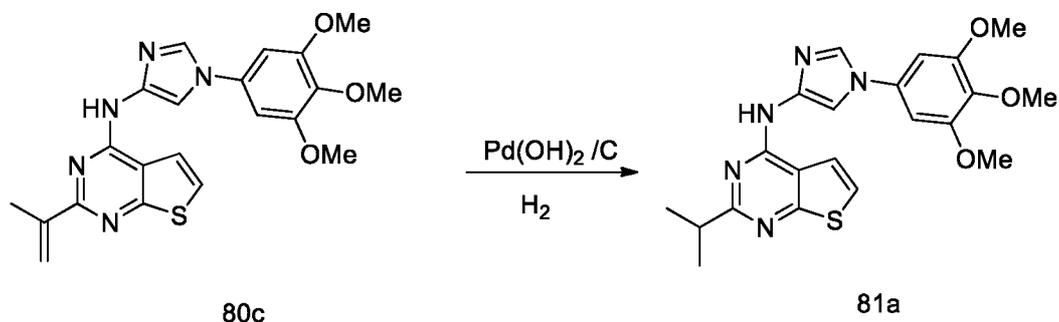
Стадия-1: Получение 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амина (**80b**)

Соединение **80b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 1, из 2,4-дихлортиено[2,3-d]пиримидина (**80a**) (1,0 г, 4,88 ммоль; номер CAS 18740-39-1) в ИПС (100 мл), используя DIPEA (1,47 г, 14,61 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (**1b**) (1,45 г, 5,82 ммоль) и нагревая при 85 °С в течение 12 ч. Это дало после обработки 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амин (**80b**) (1,08 г, выход 53%) в виде твердого вещества кремового цвета; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,99 (с, 1H), 8,20 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,91 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,71 (д, *J* = 5,9 Гц, 1H), 6,94 (с, 2H), 3,88 (с, 6H), 3,70 (с, 3H).

Стадия-2: Получение 2-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амина (**80c**)

Соединение **80c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 1, из 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амина (**80b**) (1,0 г, 2,39 ммоль) в толуоле (50 мл), используя  
5 изопропенитрифторборат калия (**1d**) (0,71 г, 4,80 ммоль), фосфат калия (0,76 г, 3,58 ммоль), аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (196 мг, 0,24 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 15 ч в атмосфере азота. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии [силикагель, элюируя метанольным раствором аммиака в ДХМ от 2–  
10 5%] 2-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амин (**80c**) (0,72 г, выход 71%) в виде белого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,59 (с, 1H), 8,27 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,15 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,04 (д, *J* = 6,0 Гц, 1H), 7,66 (д, *J* = 6,0 Гц, 1H), 6,96 (с, 2H), 6,44 (д, *J* = 2,7 Гц, 1H), 5,55 (с, 1H), 3,88 (с, 6H), 3,70 (с, 3H), 2,31 (с, 3H); МС (ИЭР+): 424,10 (M+1); Анализ рассчитывали для: C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S: С, 59,56; Н, 5,00; N, 16,54; найдено: С, 59,90; Н, 4,93;  
15 N, 16,36.

Схема 81



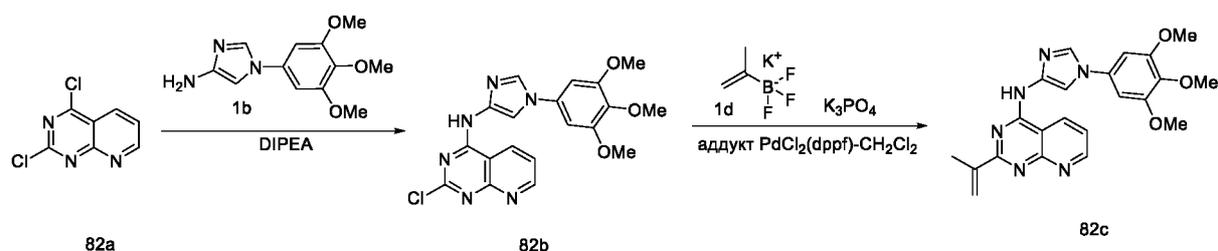
Получение 2-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амина (**81a**)

Соединение **81a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 1, из 2-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амина (**80c**) (500 мг, 1,18 ммоль) в MeOH: ДХМ (60 мл, соотношение: 10:1), используя 50% влажный, 20% Pd(OH)<sub>2</sub> на угле (168 мг, 0,12 ммоль) и  
25 перемешивая в течение 15 ч при КТ в атмосфере H<sub>2</sub>. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии [силикагель, элюируя метанольным раствором аммиака в ДХМ от 2–5%] 2-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амин (**81a**) (110 мг, выход 22%) в виде

светло-коричневого твердого вещества;  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,52 (с, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  обменивающийся), 8,23 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 8,17 (д, 1H), 7,98 (д,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 7,56 (д,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 6,93 (с, 2H), 3,87 (с, 6H), 3,69 (с, 3H), 3,20 – 3,04 (м, 1H), 1,37 (д,  $J = 6,9$  Гц, 6H); МС (ИЭР+): 426,20 (M+1); Анализ рассчитывали для:  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ . 0,25

5  $\text{H}_2\text{O}$ : С, 58,66; Н, 5,51; N, 16,29; найдено: С, 58,71; Н, 5,40; N, 16,20.

Схема 82



Получение 2-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-амина (**82c**)

10 Стадия-1: Получение 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-амина (**82b**)

Соединение **82b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 1, из 2,4-дихлорпиридо[2,3-d]пиримидина (**82a**) (0,5 г, 2,49 ммоль; номер CAS 126728-20-9) в этаноле (15 мл), используя DIPEA (0,968 г, 7,497 ммоль), 1-(3,4,5-

15 триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (**1b**) (0,748 г, 3,0 ммоль) и перемешивая при КТ в течение 12 ч. Это дало после обработки 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-амин (**82b**) (0,66 г, выход 64,2%) в виде желтого твердого вещества;  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,44 (с, 1H), 9,19 (дд,  $J = 8,3, 1,8$  Гц, 1H), 9,04 (дд,  $J = 4,4, 1,7$  Гц, 1H), 8,24 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 8,01 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 7,64 (дд,  $J = 8,3, 4,4$  Гц, 1H), 6,95 (с, 2H), 3,88 (с, 6H), 3,70 (с, 3H).

20 Стадия-2: Получение 2-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-амина (**82c**)

Соединение **82c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 1, из 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пиридо[2,3-

25 d]пиримидин-4-амина (**82b**) (0,66 г, 1,599 ммоль) в 1,4-диоксане (19,8 мл), используя изопропенилтрифторборат калия (**1d**) (0,473 г, 3,197 ммоль), фосфат калия (0,508 г, 2,397 ммоль), аддукт  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$  (0,196 г, 0,239 ммоль) и нагревая при 110 °C в

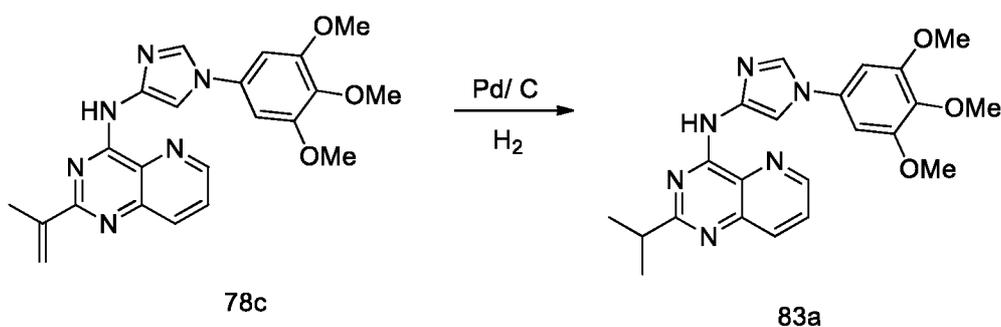
течение 12 ч в атмосфере азота. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии [силикагель, элюируя MeOH в ДХМ от 0–2%] 2-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-

30

амин (**82c**) (0,05 г, выход 7,5%) в виде красно-коричневого твердого вещества;  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,97 (с, 1H), 9,16 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 9,06 – 8,97 (м, 1H), 8,30 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 8,22 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 7,56 (дд,  $J = 8,2, 4,4$  Гц, 1H), 6,97 (с, 2H), 6,61 – 6,49 (м, 1H), 5,66 (с, 1H), 3,88 (с, 6H), 3,70 (с, 3H), 2,32 (с, 3H); МС (ИЭР+): 419,20

5 (M+1).

Схема 83



Получение 2-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (**83a**)

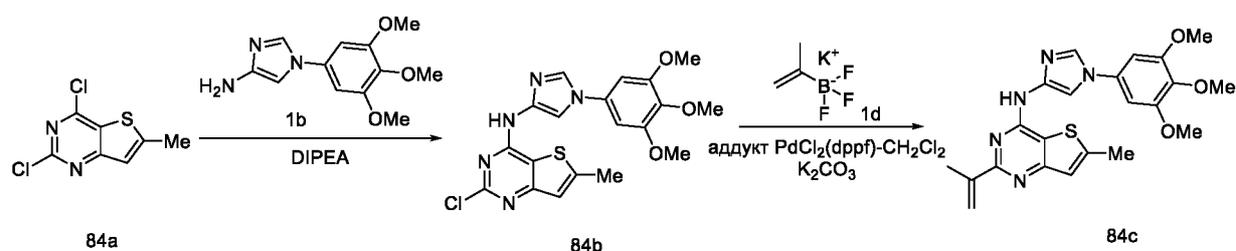
10 Соединение **83** получали в соответствии с процедурой, указанной на схеме 41, из 2-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (**78c**) (0,14 г, 0,33 ммоль) в этаноле (8,4 мл) и ДХМ (1,4 мл), используя 50% влажный, 10% Pd/C (0,142 г, 0,067 ммоль) и перемешивая при КТ в течение 2 ч в атмосфере  $\text{H}_2$ . Это дало после обработки и очистки колоночной

15 хроматографией [силикагель, элюируя MeOH в ДХМ от 0–3%] 2-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (**83a**)

(0,048 г, выход 35%) в виде желтого твердого вещества;  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,70 (с, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  обменивающийся), 8,86 (дд,  $J = 4,3, 1,5$  Гц, 1H), 8,27 – 8,09 (м, 3H), 7,88 (дд,  $J = 8,5, 4,2$  Гц, 1H), 6,96 (с, 2H), 3,88 (с, 6H), 3,70 (с, 3H), 3,24 – 3,11 (м, 1H),

20 1,39 (д,  $J = 6,9$  Гц, 6H); МС (ИЭР+): 421,20 (M+1).

Схема 84



Получение 6-метил-2-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амина (**84c**)

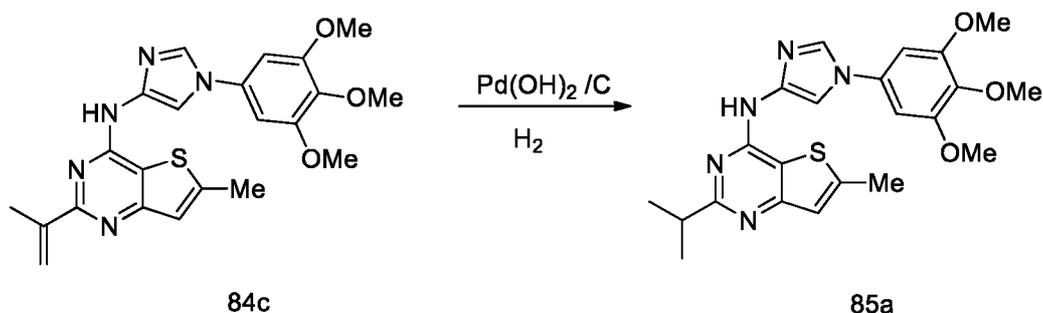
Стадия-1: Получение 2-хлор-6-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амина (**84b**)

Соединение **84b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 1, из 2,4-дихлор-6-метилтиено[3,2-d]пиримидина (**84a**) (1,0 г, 4,88 ммоль; номер CAS 35265-82-8) в EtOH (20 мл), используя DIPEA (884 мг, 6,85 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (**1b**) (0,568 г, 2,28 ммоль) и нагревая при кипячении с обратным холодильником в течение 12 ч. Это дало после обработки 2-хлор-6-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амин (**84b**) (450 мг, выход 46%) в виде коричневого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,24 (с, 2H), 7,92 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,95 (с, 2H), 3,87 (с, 6H), 3,69 (с, 3H), 2,59 (с, 3H).

Стадия-2: Получение 6-метил-2-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амина (**84c**)

Соединение **84c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 1, из 2-хлор-6-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амина (**84b**) (300 мг, 0,695 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл), используя изопропенитрифторборат калия (**1d**) (0,226 г, 1,527 ммоль), раствор карбоната калия (0,287 г, 2,07 ммоль) в воде (2,0 мл), аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,113 г, 0,138 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 12 ч. Это дало после обработки и перекристаллизации, используя MeOH (20 мл), 6-метил-2-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амин (**84c**) (0,2 г, выход 66%) в виде желто-коричневого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,33 (с, 1H, D<sub>2</sub>O обменивающийся), 8,24 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 8,09 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,17 (д, *J* = 1,3 Гц, 1H), 6,94 (с, 2H), 6,45 – 6,32 (м, 1H), 5,48 (с, 1H), 3,87 (с, 6H), 3,69 (с, 3H), 2,66 – 2,58 (м, 3H), 2,28 (с, 3H); МС (ИЭР+): 438,15 (M+1).

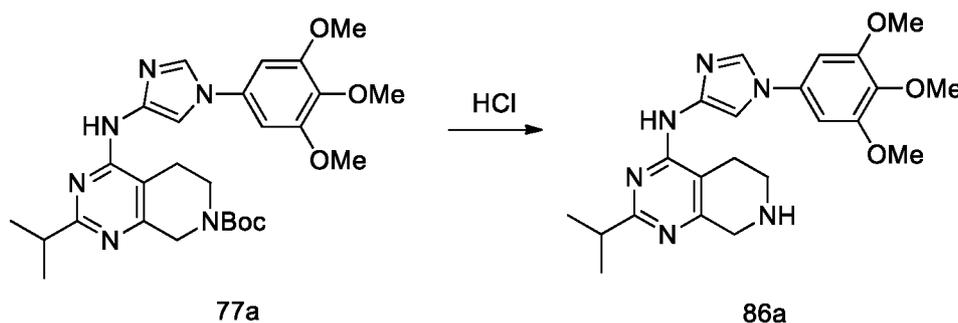
Схема 85



Получение 2-изопропил-6-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амина (**85a**)

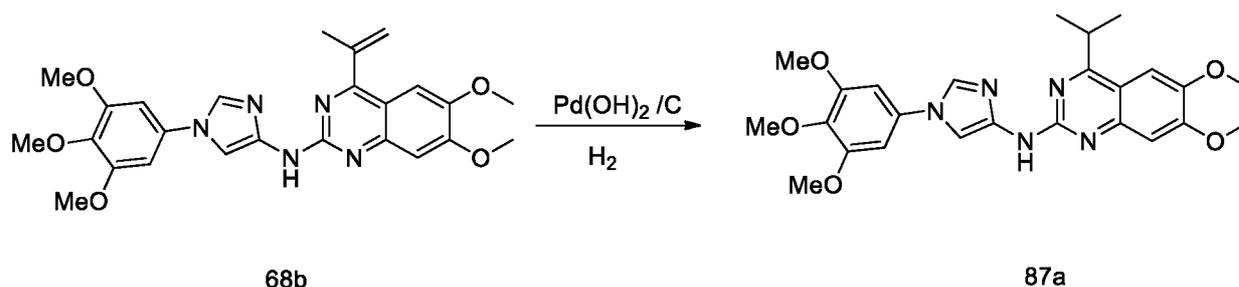
Соединение **85a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 1, из 6-метил-2-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амина (**84c**) (0,15 г, 0,343 ммоль) в MeOH: ДХМ (соотношение 10:2, 20 мл), используя 50% влажный, 20% Pd(OH)<sub>2</sub> на угле (7 мг, 0,005 ммоль) и перемешивая при КТ в течение 12 ч в атмосфере H<sub>2</sub>. Это дало после обработки и перекристаллизации, используя MeOH (10 мл), 2-изопропил-6-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амин (**85a**) (0,055 г, выход 36%) в виде серо-коричневого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,22 (с, 1H, D<sub>2</sub>O обменивающийся), 8,21 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,11 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,09 (д, *J* = 1,3 Гц, 1H), 6,93 (с, 2H), 3,87 (с, 6H), 3,69 (с, 3H), 3,14 – 2,98 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 1,35 (д, *J* = 6,9 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 440,20 (M+1).

Схема 86



Получение 2-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-амина (**86a**)  
К перемешиваемому раствору *tert*-бутил-2-изопропил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-5,6-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(8H)-карбоксилата (**77a**) (0,17 г, 0,32 ммоль) в EtOH (3 мл) добавляли 23% HCl в EtOH (1 мл) и нагревали при 70 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, а полученный остаток растирали с ДХМ: этилацетат (соотношение 1:1, 5,0 мл) и фильтровали с получением HCl соли 2-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-амина (**86a**) (0,145 г, выход 98%) в виде светло-коричневого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 9,86 (с, 3H, D<sub>2</sub>O обменивающийся), 8,48 (с, 1H), 8,11 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 6,97 (с, 2H), 4,33 (с, 2H), 3,87 (с, 6H), 3,69 (с, 3H), 3,54 – 3,37 (м, 2H), 3,30 – 3,09 (м, 1H), 2,94 (с, 2H), 1,36 (д, *J* = 6,8 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 425,20 (M+1).

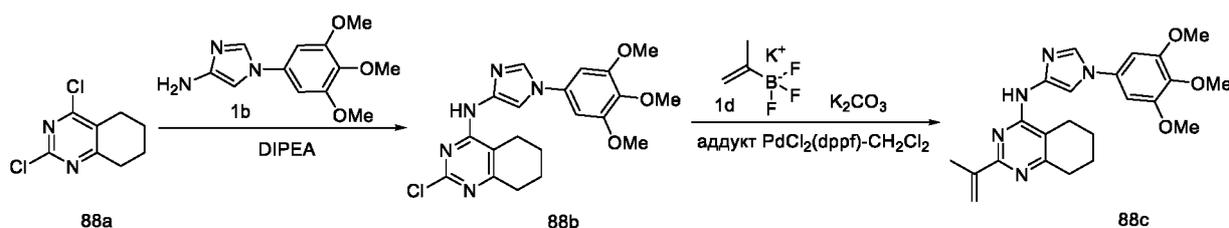
Схема 87



Получение 4-изопропил-6,7-диметокси-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-2-амина (**87a**)

- 5 Соединение **87a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 1, из 6,7-диметокси-4-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-2-амина (**68b**) (0,20 г, 0,419 ммоль) в MeOH (24 мл) и ДХМ (2,4 мл), используя 50% влажный, 20% Pd(OH)<sub>2</sub> на угле (0,044 г, 0,0313 ммоль) и перемешивая в течение 16 ч при КТ в атмосфере H<sub>2</sub>. Это дало после обработки и перекристаллизации,
- 10 используя диэтиловый эфир (5,0 мл), 4-изопропил-6,7-диметокси-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-2-амин (**87a**) (70 мг, выход 35%) в виде серо-коричневого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,36 (с, 1H, D<sub>2</sub>O обменивающийся), 8,07 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), 6,92 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,91 – 3,80 (м, 10H), 3,69 (с, 3H), 1,36 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H); МС (ИЭР+):
- 15 480,20 (M+1).

Схема 88



Получение 2-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-4-амина (**88c**)

- 20 Стадия-1: Получение 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-4-амина (**88b**)
- Соединение **88b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 1, из 2,4-дихлор-5,6,7,8-тетрагидрохиназолина (**88a**) (0,8 г, 3,94 ммоль; номер CAS 1127-85-1) в EtOH (16 мл), используя DIPEA (1,52 г, 11,81 ммоль), 1-(3,4,5-
- 25 триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (**1b**) (1,17 г, 4,69 ммоль) и нагревая при 78 °С в

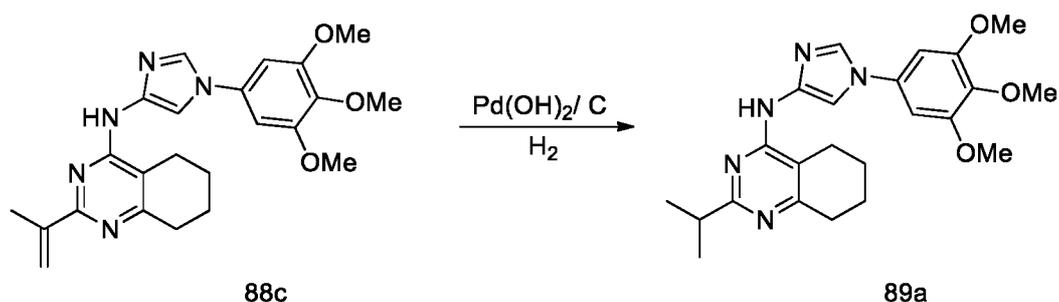
течение 16 ч. Это дало после обработки 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-4-амин (**88b**) (0,40 г, выход 25%) в виде коричневого твердого вещества;  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,29 (с, 1H), 8,15 (д,  $J = 1,7$  Гц, 1H), 7,77 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 6,90 (с, 2H), 3,87 (с, 6H), 3,69 (с, 3H), 2,67 – 2,53 (м, 4H), 1,76 (м, 4H).

Стадия-2: Получение 2-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-4-амин (**88c**)

Соединение **88c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 1, из 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-5,6,7,8-

тетрагидрохиназолин-4-амин (**88b**) (0,4 г, 0,962 ммоль) в 1,4-диоксане (12 мл), используя изопропенилтрифторборат калия (**1d**) (0,427 г, 2,88 ммоль), раствор  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,398 г, 2,88 ммоль) в  $\text{H}_2\text{O}$  (1,2 мл), аддукт  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$  (0,157 г, 0,192 ммоль) и нагревая при 110 °С в течение 16 ч в атмосфере азота. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии [силикагель, элюируя MeOH в ДХМ от 0–5%] 2-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-4-амин (**88c**) (0,27 г, выход 66%) в виде желто-зеленого твердого вещества;  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,89 (с, 1H), 8,20 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 8,03 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 6,91 (с, 2H), 6,29 (д,  $J = 2,8$  Гц, 1H), 5,42 (с, 1H), 3,87 (с, 6H), 3,69 (с, 3H), 2,74 – 2,56 (м, 4H), 2,23 (с, 3H), 1,88 – 1,67 (м, 4H); МС (ИЭР+): 422,20 (M+1).

Схема 89



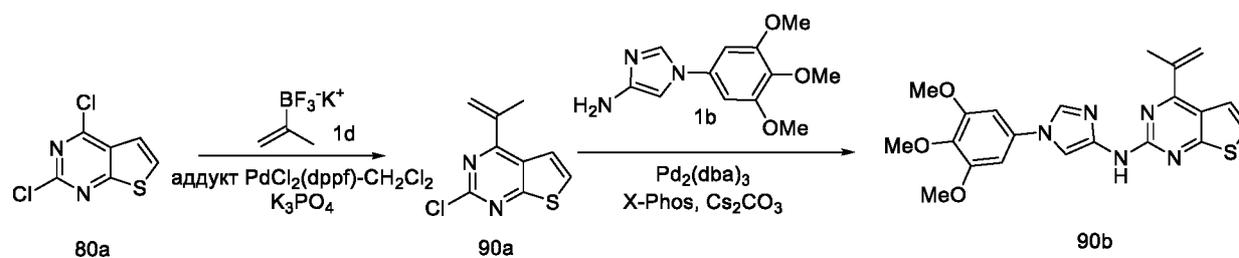
Получение 2-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-4-амин (**89a**)

Соединение **89a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 1, из 2-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-4-амин (**88c**) (0,15 г, 0,356 ммоль) в MeOH (30 мл) и ДХМ (3 мл), используя 50% влажный, 20%  $\text{Pd(OH)}_2$  на угле (0,037 г, 0,0263 ммоль) и перемешивая в течение 16 ч при КТ в атмосфере  $\text{H}_2$ . Это дало после обработки и перекристаллизации, используя диэтиловый эфир (5 мл) 2-изопропил-N-(1-(3,4,5-

триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-4-амин (**89a**) (0,14 г, выход 93%) в виде серого твердого вещества;  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,22 (с, 1H), 8,06 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 6,90 (с, 2H), 3,86 (с, 6H), 3,69 (с, 3H), 3,13 – 2,93 (м, 1H), 2,76 – 2,54 (м, 4H), 1,90 – 1,64 (м, 4H), 1,32 (д,  $J = 6,8$  Гц, 6H); МС (ИЭР+): 424,30

5 (M+1).

Схема 90



Получение 4-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-2-амина (**90b**)

10 Стадия-1: Получение 2-хлор-4-(проп-1-ен-2-ил)тиено[2,3-d]пиримидина (**90a**)

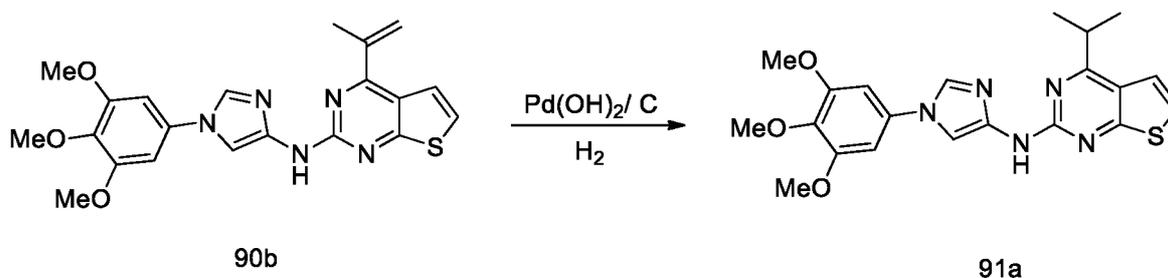
Соединение **90a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 1, из 2,4-дихлортиено[2,3-d]пиримидина (**80a**) (2 г, 9,75 ммоль) в толуоле (100 мл), используя изопропенилтрифторборат калия (**1d**) (1,44 г, 9,73 ммоль), раствор фосфата калия (3,1 г, 14,62 ммоль) в воде (2 мл), аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,8 г, 0,975 ммоль) и нагревая при 50 °С в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии [силикагель, элюируя EtOAc в н-гептане от 0–10%] 2-хлор-4-(проп-1-ен-2-ил)тиено[2,3-d]пиримидин (**90a**) (1,5 г, 7,12 ммоль) в виде белого твердого вещества;  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,02 (д,  $J = 6,1$  Гц, 1H), 7,71 (д,  $J = 6,1$  Гц, 1H), 5,86 (д,  $J = 8,7$  Гц, 2H), 2,24 (с, 3H).

20 Стадия-2: Получение 4-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-2-амина (**90b**)

Соединение **90b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 схемы 27, из 2-хлор-4-(проп-1-ен-2-ил)тиено[2,3-d]пиримидина (**90a**) (500 мг, 2,37 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл), используя 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (**1b**) (720 мг, 3,08 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (217 мг, 0,237 ммоль), X-phos (0,452 г, 0,95 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,10 г, 9,48 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии [силикагель, элюируя 5% метанольным раствором аммиака в ДХМ] 4-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-2-амин (**90b**) (260 мг,

выход 26%) в виде флуоресцентного зеленого твердого вещества;  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,93 (с, 1Н,  $\text{D}_2\text{O}$  обменивающийся), 8,11 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1Н), 7,83 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1Н), 7,45 (с, 2Н), 6,91 (с, 2Н), 5,77 (д,  $J = 16,3$  Гц, 2Н), 3,87 (с, 6Н), 3,69 (с, 3Н), 2,30 (с, 3Н); МС (ИЭР+): 424,20 (M+1); Анализ рассчитывали для:  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ : С, 59,56; Н, 5,00; N, 16,54; найдено: С, 59,39; Н, 4,96; N, 16,32.

Схема 91

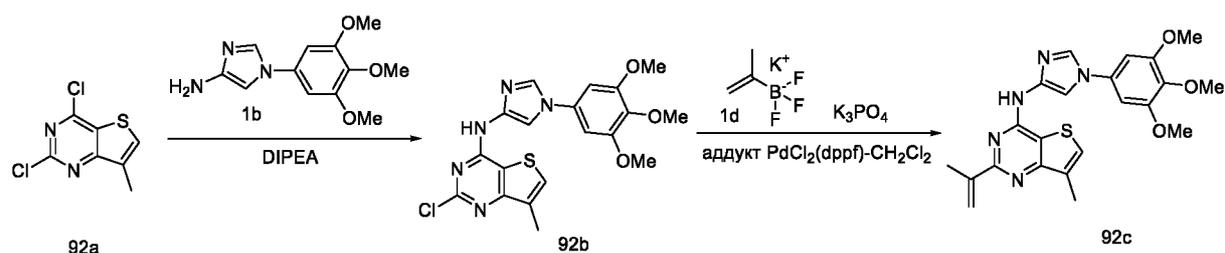


Получение 4-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-2-амина (**91a**)

10 Соединение **91a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 1, из 4-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-2-амина (**90b**) (150 мг, 0,354 ммоль) в MeOH: ДХМ:  $\text{CH}_3\text{COOH}$  (50 мл, соотношение: 50 : 1 : 0,2), используя 50% влажный, 20%  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  на угле (100 мг, 0,07 ммоль) и перемешивая в течение 15 ч при КТ в атмосфере  $\text{H}_2$ . Это дало после

15 обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии [силикагель, элюируя метанольным раствором аммиака в ДХМ от 2–5%] 4-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-2-амин (**91a**) (90 мг, выход 60%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,86 (с, 1Н,  $\text{D}_2\text{O}$  обменивающийся), 8,12 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1Н), 7,90 (с, 1Н), 7,49 (д,  $J = 6,0$  Гц, 1Н), 7,41 (д,  $J = 6,0$  Гц, 1Н), 6,92 (с, 2Н), 3,88 (с, 6Н), 3,69 (с, 3Н), 3,64 – 3,49 (м, 1Н), 1,37 (д,  $J = 6,8$  Гц, 6Н); МС (ИЭР+): 426,20 (M+1); Анализ рассчитывали для:  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3\text{S} \cdot 0,25 \text{H}_2\text{O}$ : С, 58,66; Н, 5,51; N, 16,29; найдено: С, 58,78; Н, 5,56; N, 16,42.

Схема 92



25

Получение 7-метил-2-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амина (**92c**)

Стадия-1: Получение 2-хлор-7-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амина (**92b**)

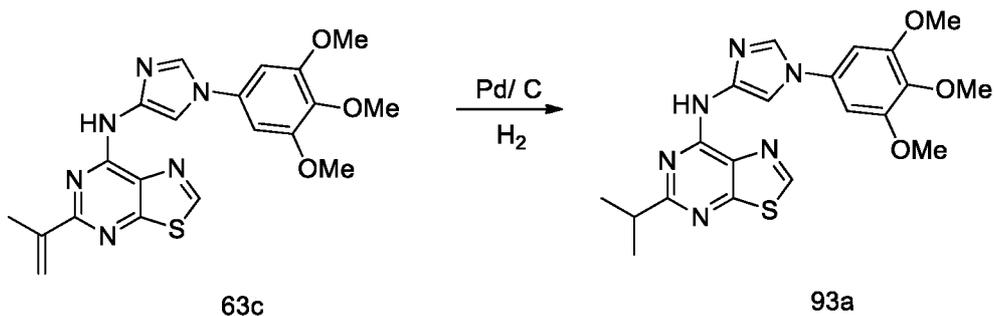
5 Соединение **92b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 1, из 2,4-дихлор-7-метилтиено[3,2-d]пиримидина (**92a**) (0,7 г, 3,195 ммоль; номер CAS 35265-83-9) в ИПС (21 мл), используя DIPEA (1,238 г, 9,585 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (**1b**) (0,955 г, 3,834 ммоль) и нагревая при кипячении с обратным холодильником в течение 12 ч. Это дало после обработки 2-хлор-7-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амин (**92b**) (0,5 г, выход 36%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,96 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,37 (д, *J* = 1,3 Гц, 1H), 6,61 (с, 2H), 3,88 (с, 6H), 3,83 (с, 3H), 2,40 (д, *J* = 1,2 Гц, 3H).

15 Стадия-2: Получение 7-метил-2-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амина (**92c**)

Соединение **92c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 1, из 2-хлор-7-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амина (**92b**) (0,4 г, 0,926 ммоль) в 1,4-диоксане (12 мл), используя изопрופןилтрифторборат калия (**1d**) (0,358 г, 2,42 ммоль), раствор фосфата калия (0,411 г, 1,936 ммоль) в воде (1 мл), аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,118 г, 0,145 ммоль) и нагревая при кипячении с обратным холодильником в течение 12 ч в атмосфере азота. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии [силикагель, элюируя MeOH в ДХМ от 0–3%] 7-метил-2-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амин (**92c**) (0,2 г, выход 50%) в виде белого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,45 (с, 1H, D<sub>2</sub>O обменивающийся), 8,25 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,14 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,81 (д, *J* = 1,4 Гц, 1H), 6,96 (с, 2H), 6,47 (д, 1H), 5,52 (с, 1H), 3,88 (с, 6H), 3,70 (с, 3H), 2,39 (д, *J* = 1,2 Гц, 3H), 2,33 (с, 3H); MS (ИЭР+): 438,10 (M+1); (ИЭР-): 436,10 (M-1).

30

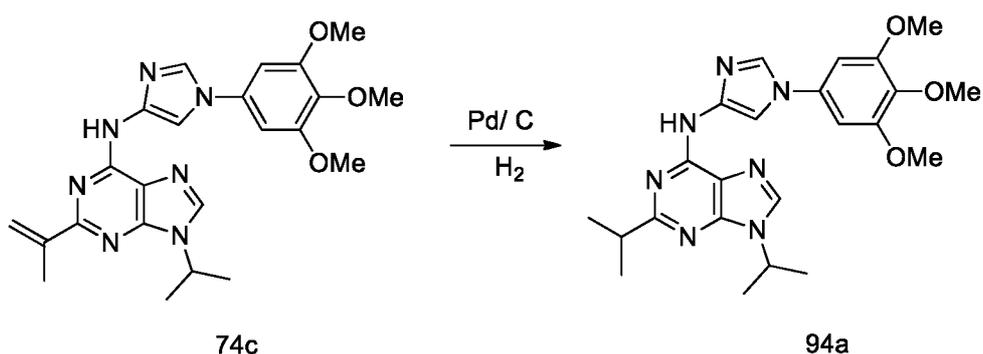
Схема 93



Получение 5-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиазоло[5,4-d]пиримидин-7-амина (**93a**)

Соединение **93a** получали в соответствии с процедурой, указанной на схеме 41, из 5-  
 5 (проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиазоло[5,4-  
 d]пиримидин-7-амина (**63c**) (50 мг, 0,118 ммоль) в метаноле (20 мл), используя Pd/C  
 (37,6 мг, 0,035 ммоль) и перемешивая при КТ в течение 5 ч в атмосфере H<sub>2</sub>. Это дало  
 после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии  
 [колонок C18 (30 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0–100%] HCl соль  
 10 5-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиазоло[5,4-  
 d]пиримидин-7-амина (**93a**) (11 мг, выход 22%) в виде белого твердого вещества с  
 металлическим оттенком; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,63 (с, 1H, D<sub>2</sub>O  
 обменивающийся), 9,35 (с, 1H), 8,69 (с, 1H, D<sub>2</sub>O обменивающийся), 8,20 (с, 1H, D<sub>2</sub>O  
 обменивающийся), 7,03 (с, 2H), 3,88 (с, 6H), 3,71 (с, 3H), 3,26 – 3,08 (м, 1H), 1,35 (д, *J* =  
 15 6,6 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 427,1 (M+1).

Схема 94

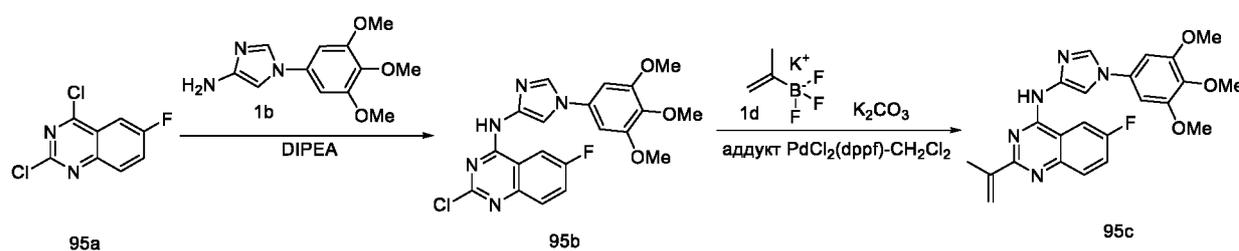


Получение 2,9-диизопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-9H-  
 пурин-6-амина (**94a**)

Соединение **94a** получали в соответствии с процедурой, указанной на схеме 41, из 9-  
 20 изопропил-2-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-9H-  
 пурин-6-амина (**74c**) (60 мг, 0,133 ммоль) в метаноле (20 мл), используя Pd/C (42,6 мг,

0,040 ммоль) и перемешивая при КТ в течение 5 ч в атмосфере  $H_2$ . Это дало после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонок С18 (30г), элюируя АСN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0–100%] HCl соль 2,9-диизопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-9H-пурин-6-амина (94a) (20 мг, выход 33%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;  $^1H$  ЯМР (300 МГц, ДМСO- $d_6$ )  $\delta$  11,21 (с, 1H, D $_2$ O обменивающийся), 8,77 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,03 (д,  $J = 1,7$  Гц, 1H), 7,04 (с, 2H), 4,93 – 4,80 (м, 1H), 3,88 (с, 6H), 3,71 (с, 3H), 3,26 – 3,12 (м, 1H), 1,58 (д,  $J = 6,8$  Гц, 6H), 1,38 (д,  $J = 6,8$  Гц, 6H); МС (ИЭР+): 452,3 (M+1).

Схема 95



10

Получение 6-фтор-2-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амина (95c)

Стадия-1: Получение 2-хлор-6-фтор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амина (95b)

15 Соединение 95b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы

1, из 2,4-дихлор-6-фторхиназолина (95a) (1,0 г, 4,61 ммоль; номер CAS 134517-57-0) в EtOH (20 мл), используя DIPEA (2,084 мг, 16,123 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (1b) (1,57 г, 5,49 ммоль) и перемешивая при КТ в течение 12 ч.

20 Это дало после обработки 2-хлор-6-фтор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амин (95b) (1,0 г, выход 51%) в виде коричневого твердого вещества;

$^1H$  ЯМР (300 МГц, ДМСO- $d_6$ )  $\delta$  11,14 (с, 1H), 8,65 (д,  $J = 10,1$  Гц, 1H), 8,23 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 8,00 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,80 (д,  $J = 6,3$  Гц, 2H), 6,94 (с, 2H), 3,88 (с, 6H), 3,70 (с, 3H).

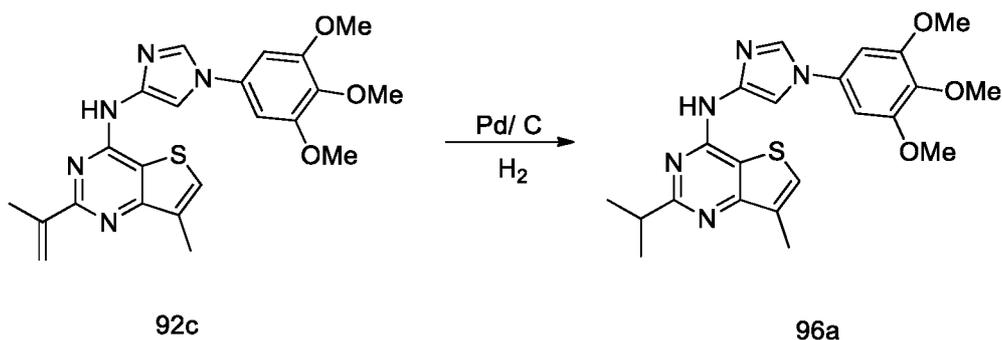
25 Стадия-2: Получение 6-фтор-2-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амина (95c)

Соединение 95c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 1, из 2-хлор-6-фтор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амина (95b) (1,0 г, 2,326 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл), используя

30 изопропенилтрифторборат калия (1d) (1,03 г, 6,960 ммоль), раствор карбоната калия (0,964 г, 6,975 ммоль) в воде (2 мл), аддукт PdCl $_2$ (dppf)-CH $_2$ Cl $_2$  (0,569 г, 0,696 ммоль) и

нагревая при 140 °С в течение 12 ч. Это дало после обработки и перекристаллизации, используя MeOH (20 мл), 6-фтор-2-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амин (**95c**) (0,280 г, выход 28%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,68 (с, 1H), 8,63 (д, *J* = 10,1 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,95 – 7,81 (м, 1H), 7,81 – 7,62 (м, 1H), 6,97 (с, 2H), 6,50 (с, 1H), 5,60 (с, 1H), 3,89 (с, 6H), 3,70 (с, 3H), 2,31 (с, 3H); <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -112,91; МС (ИЭР+): 436,20 (M+1); (ИЭР-): 434,10 (M-1).

Схема 96



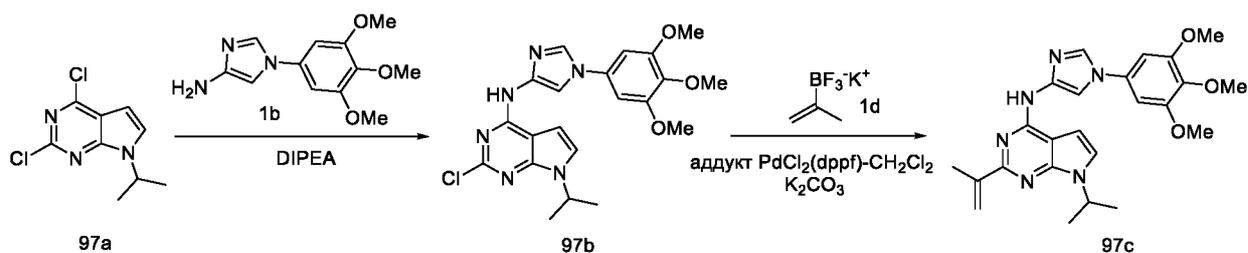
10 Получение 2-изопропил-7-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амина (**96a**)

Соединение **96a** получали в соответствии с процедурой, указанной на схеме 41, из 7-метил-2-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амина (**92c**) (0,14 г, 0,32 ммоль) в этаноле (4,2 мл) и ДХМ (2,1 мл), используя 50% влажный, 10% Pd/C (0,136 г, 0,064 ммоль) и перемешивая при КТ в течение 12 ч в атмосфере H<sub>2</sub>. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюируя MeOH в ДХМ от 0–3%) 2-

15 изопропил-7-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амин (**96a**) (0,024 г, выход 17%) в виде белого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,35 (с, 1H), 8,22 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,15 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,75 (д, *J* = 1,4 Гц, 1H), 6,94 (д, *J* = 4,7 Гц, 2H), 3,87 (с, 6H), 3,69 (с, 3H), 3,21 – 3,05 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 1,38 (д, *J* = 6,9 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 440,10 (M+1); Анализ рассчитывали для: C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S<sub>0,5</sub>H<sub>2</sub>O : С, 58,91; Н, 5,84; N, 15,61; найдено: С, 59,08; Н, 5,50; N, 15,79.

25

Схема 97



Получение 7-изопропил-2-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**97c**)

Стадия-1: Получение 2-хлор-7-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**97b**)

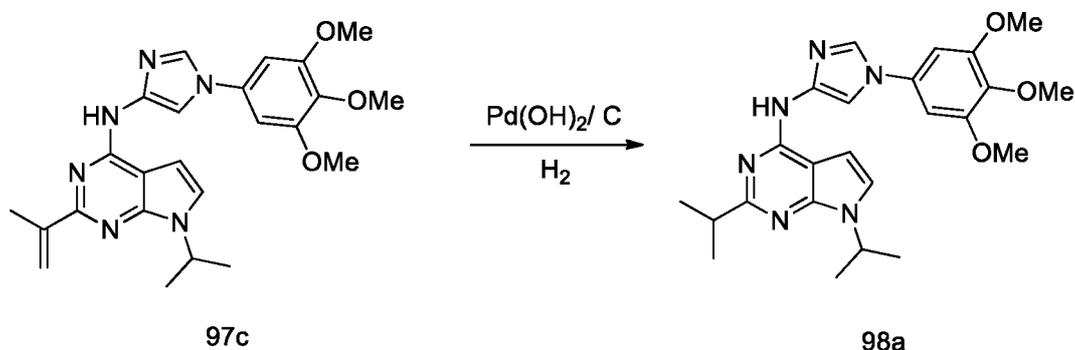
Соединение **97b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 1, из 2,4-дихлор-7-изопропил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (**97a**) (1,5 г, 6,52 ммоль; номер CAS 1227635-12-2) в ИПС (30 мл), используя DIPEA (2,94 г, 22,81 ммоль), 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (**1b**) (0,95 г, 7,82 ммоль) и нагревая при кипячении с обратным холодильником в течение 24 ч. Это дало после обработки 2-хлор-7-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (**97b**) (0,400 г, 14%) в виде коричневого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,47 (с, 1H), 8,15 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,85 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,38 (д, *J* = 3,6 Гц, 1H), 6,91 (с, 3H), 4,99 – 4,75 (м, 1H), 3,88 (с, 6H), 3,70 (с, 3H), 1,43 (д, *J* = 6,7 Гц, 6H).

Стадия-2: Получение 7-изопропил-2-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**97c**)

Соединение **97c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 1, из 2-хлор-7-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**97b**) (0,4 г, 0,9 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл), используя изопропенилтрифторборат калия (**1d**) (0,334 г, 2,25 ммоль), раствор карбоната калия (0,37 г, 2,7 ммоль) в воде (4 мл), аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,164 г, 0,18 ммоль) и нагревая при 110 °С в течение 16 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии [силикагель, элюируя MeOH в ДХМ от 0–5%] 7-изопропил-2-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (**97c**) (0,25 г, выход 61%) в виде светло-коричневого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,15 (с, 1H), 8,21 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,11 (д, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7,37 (д, *J* = 3,6 Гц, 1H), 7,03 – 6,87 (м, 3H), 6,36 (д, *J* = 2,9 Гц, 1H), 5,42 (с, 1H), 5,06 – 4,87 (м, 1H), 3,87 (с, 6H), 3,69 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 1,46 (д, *J*

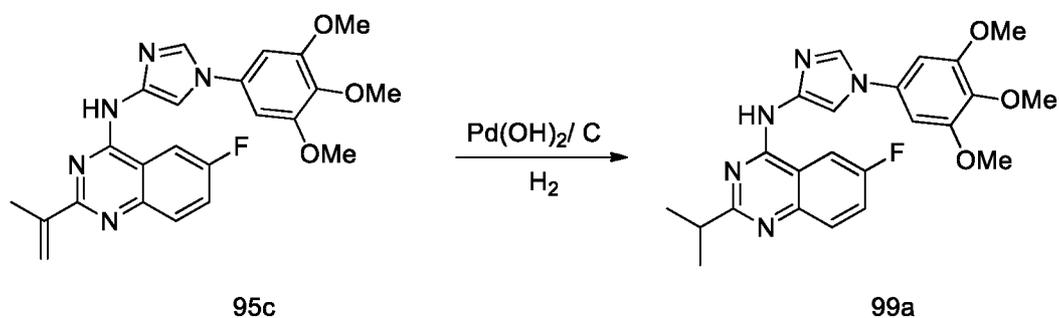
= 6,8 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 449,20 (M+1); Анализ рассчитывали для:  
 $C_{24}H_{28}N_6O_3 \cdot 0,25H_2O$ ; С, 63,63; Н, 6,34; N, 18,55; найдено: С, 63,54; Н, 6,41; N, 18,19.

Схема 98



- 5 Получение 2,7-диизопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**98a**)
- Соединение **98a** получали в соответствии с процедурой, указанной на схеме 66, из 7-изопропил-2-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (**97c**) (0,15 г, 0,33 ммоль) в MeOH (9,0 мл) и ДХМ
- 10 (0,9 мл), используя 50% влажный, 20% Pd(OH)<sub>2</sub> на угле (0,093 г, 0,066 ммоль) и перемешивая при КТ в течение 16 ч в атмосфере водорода. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии [силикагель, элюируя MeOH в ДХМ от 0–5%] 2,7-диизопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (**98a**) (75 мг, выход 51%) в виде коричневого
- 15 твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,03 (с, 1H), 8,27 – 8,09 (м, 2H), 7,27 (д, *J* = 3,6 Гц, 1H), 6,97 – 6,83 (м, 3H), 5,02 – 4,82 (м, 1H), 3,87 (с, 6H), 3,69 (с, 3H), 3,14 – 2,99 (м, 1H), 1,43 (д, *J* = 6,8 Гц, 6H), 1,37 (д, *J* = 6,8 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 451,20 (M+1).

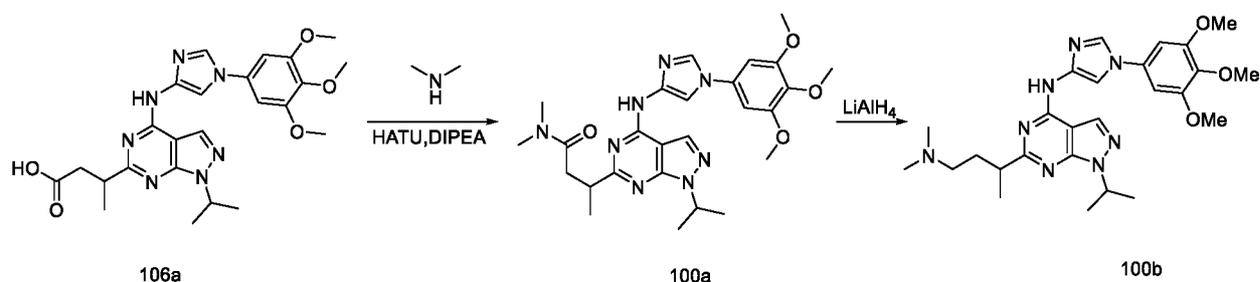
Схема 99



- 20 Получение 6-фтор-2-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амина (**99a**)

Соединение **99a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 1, из 6-фтор-2-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амина (**95c**) (0,25 г, 0,574 ммоль) в MeOH: ДХМ (20 мл, соотношение: 10:2), используя 50% влажный, 20% Pd(OH)<sub>2</sub> на угле (0,0161 мг, 0,0113 ммоль) и перемешивая в течение 12 ч при КТ в атмосфере H<sub>2</sub>. Это дало после обработки и перекристаллизации, используя MeOH (10 мл) 6-фтор-2-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-амин (**99a**) (100 мг, выход 40%) в виде желтого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O) δ 8,69 (д, *J* = 9,9 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,93 – 7,84 (м, 2H), 6,96 (с, 2H), 3,88 (с, 6H), 3,71 (с, 3H), 3,24 (п, *J* = 6,9 Гц, 1H), 1,43 (д, *J* = 6,8 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 438,3 (M+1), (ИЭР-): 436,3 (M-1).

Схема 100



Получение 6-(4-(диметиламино)бутан-2-ил)-1-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**100b**)  
 Стадия-1: Получение 3-(1-изопропил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)-N,N-диметилбутанамида (**100a**)  
 Соединение **100a** получали в соответствии с процедурой, указанной на схеме 107, из 3-(1-изопропил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)бутановой кислоты (**106a**) (0,2 г, 0,40 ммоль) в ДМФА (4,0 мл), используя HATU (0,23 г, 0,61 ммоль), DIPEA (0,21 мл, 1,21 ммоль), диметиламин ТГФ (0,043 г, 0,61 ммоль, 2 М) и перемешивая при КТ в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии [силикагель, элюируя MeOH в ДХМ от 0–5%] с получением 3-(1-изопропил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)-N,N-диметилбутанамида (**100a**) (160 мг, выход 77%) в виде светло-коричневого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 9,99 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,20 (с, 1H), 6,10 (с, 2H), 4,20 – 4,05 (м, 1H), 3,00 (с, 6H), 2,81 (с, 3H), 2,10 (дд, *J* =

15,3, 7,2 Гц, 1H), 1,99 (с, 3H), 1,85 (с, 3H), 1,72 – 1,64 (м, 2H), 0,57 (т,  $J = 5,9$  Гц, 6H), 0,49 (д,  $J = 6,9$  Гц, 3H).

Стадия-2: Получение 6-(4-(диметиламино)бутан-2-ил)-1-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**100b**)

5 К перемешиваемому раствору 3-(1-изопропил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)-N,N-диметилбутанамида (**100a**) (0,2 г, 0,38 ммоль) ТГФ (10 мл) при 0 °С добавляли  $\text{LiAlH}_4$  (2,5 М ТГФ, 0,3 мл, 0,77 ммоль) и нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С добавляли дополнительную порцию  $\text{LiAlH}_4$  (2,5

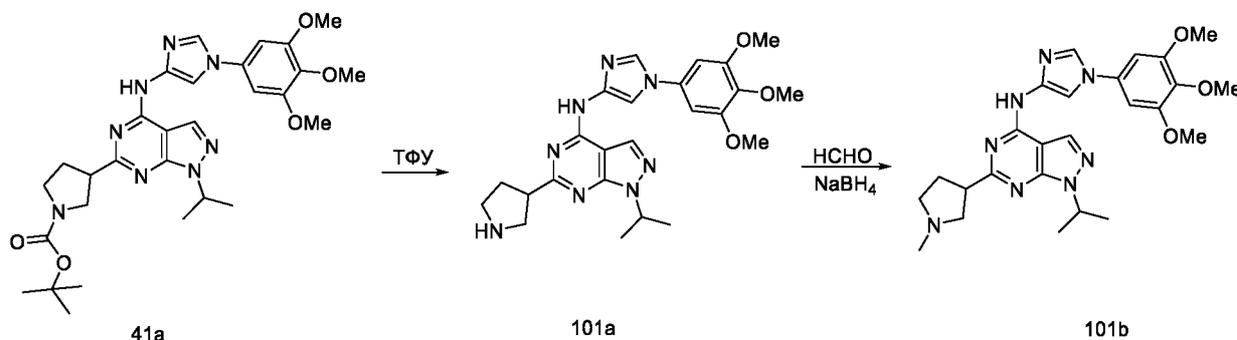
10 М ТГФ, 0,15 мл, 0,38 ммоль) и нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 9,0 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (50 мл), добавляли  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (2,0 г) и перемешивали в течение 30 минут. Суспензию фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (20 мл).

Фильтрат концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазной колоночной

15 хроматографии [элюируя  $\text{ACN}$  в воде (содержащей 0,1%  $\text{HCl}$ )] с получением  $\text{HCl}$  соли 6-(4-(диметиламино)бутан-2-ил)-1-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**100b**) (66 мг, 32%) в виде светло-желтого твердого вещества;  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11,16 (с, 1H), 10,17 (с, 1H), 8,42 (с, 2H), 8,09 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 6,99 (с, 2H), 5,15 – 4,94 (м, 1H), 3,89 (с, 6H), 3,70 (с, 3H), 3,21 – 2,86 (м, 3H), 2,79 – 2,63 (м, 6H), 2,33 – 2,13 (м, 1H), 2,09 – 1,86 (м, 1H), 1,47 (дд,  $J = 6,7, 2,3$  Гц, 6H), 1,38 (д,  $J = 6,8$  Гц, 3H); МС (ИЭР+): 509,3 (M+1); (ИЭР-): 507,2 (M-1); Анализ рассчитывали для  $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_8\text{O}_3 \cdot 2,45\text{HCl} \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$ : С, 47,24; Н, 6,93; Cl, 13,14; N, 16,95; найдено: С, 47,30; Н, 6,67; Cl, 12,92; N, 16,63.

20

Схема 101



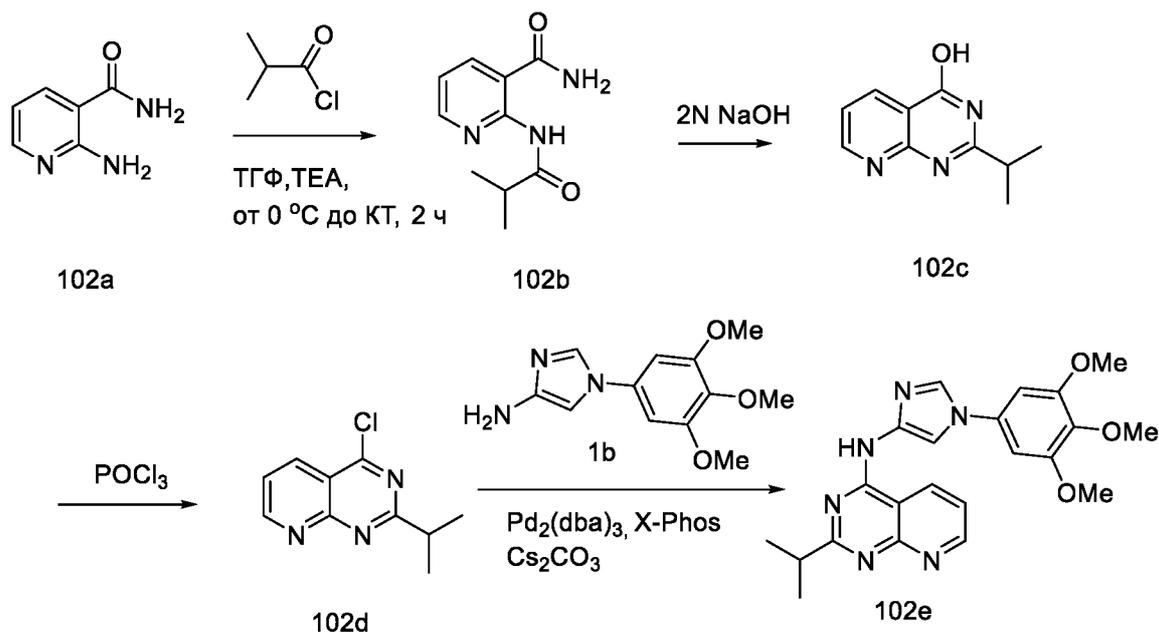
Получение 1-изопропил-6-(1-метилпирролидин-3-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**101b**)

Стадия-1: Получение 1-изопропил-6-(пирролидин-3-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**101a**)

К раствору *трет*-бутил-3-(1-изопропил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**41a**) (0,1 г, 0,173 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУ (466 мкл), а реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 14 ч. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель (12 г), элюируя СМА-80 в ДХМ от 0–100%] с получением 1-изопропил-6-(пирролидин-3-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**101a**) (82,7 мг, выход 100%) в виде желтого воскообразного вещества; МС (ИЭР+): 479,5 (M+1).

Стадия-2: Получение 1-изопропил-6-(1-метилпирролидин-3-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**101b**)

К перемешиваемому раствору 1-изопропил-6-(пирролидин-3-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**101a**) (82,0 мг, 0,171 ммоль) в MeOH (3 мл) при 0 °С добавляли формальдегид (5,66 мг, 0,188 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут. К данной смеси добавляли боргидрид натрия (13,0 мг, 0,343 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч при 0-5 °С. В связи с неполной конверсией добавляли дополнительное количество формальдегида (5,66 мг, 0,188 ммоль) и боргидрида натрия (13,0 мг, 0,343 ммоль), а реакционную смесь медленно нагревали до КТ в течение ночи. Избыток растворителя выпаривали, а полученный остаток очищали с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [колонка С-18 (35 г), элюируя 0,1% водной HCl в воде и ацетонитриле от 0–100%] с получением HCl соли 1-изопропил-6-(1-метилпирролидин-3-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**101b**) (0,021 г, 25%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,05 (с, 1H), 10,91 – 10,34 (м, 1H), 8,54 – 8,25 (м, 2H), 8,06 – 7,89 (м, 1H), 7,00 (с, 2H), 5,15 – 4,98 (м, 1H), 4,16 – 3,93 (м, 1H), 3,92 – 3,87 (м, 6H), 3,70 (с, 4H), 3,58 – 3,40 (м, 2H), 3,27 – 3,10 (м, 1H), 2,95 – 2,82 (м, 3H), 2,70 – 2,52 (м, 2H), 1,47 (д, *J* = 6,7 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 493,4 (M+1).



Получение 2-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-амина (**102e**)

Стадия-1: Получение 2-изобутироамидопикотинамида (**102b**)

- 5 К перемешиваемому раствору 2-аминопикотинамида (**102a**) (1,3 г, 9,48 ммоль, номер CAS 13438-65-8) ТГФ (41,6 мл) добавляли триэтиламин (1,438 г, 14,22 ммоль), охлаждали до 0 °С, добавляли изобутирилхлорид (1,12 г, 10,52 ммоль) и перемешивали при 0 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой (100 мл) и экстрагировали ДХМ (2 X 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором
- 10 (100 мл), сушили, фильтровали и концентрировали с получением 2-изобутироамидопикотинамида (**102b**) (0,7 г, выход 27%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,73 (с, 1H), 8,68 (дд, *J* = 4,9, 1,9 Гц, 1H), 8,31 (дд, *J* = 7,8, 1,9 Гц, 1H), 7,42 (дд, *J* = 7,8, 4,9 Гц, 1H), 2,71 (п, *J* = 6,9 Гц, 1H), 1,13 (д, *J* = 6,8 Гц, 6H).

- 15 Стадия-2: Получение 2-изопропилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-ола (**102c**)

Соединение **102c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 27, из 2-изобутироамидопикотинамида (**102b**) (0,6 г, 2,16 ммоль), используя раствор NaOH (2N, 24 мл, 12 ммоль) и нагревая при 80 °С в течение 1 ч. Это дало после обработки 2-изопропилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-ол (**102c**) (0,40 г, выход 98%) в виде

20 белого твердого вещества. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,43 (с, 1H), 8,91 (дд, *J* = 4,6, 2,1 Гц, 1H), 8,46 (дд, *J* = 7,8, 2,1 Гц, 1H), 7,49 (ддд, *J* = 6,6, 4,6, 1,8 Гц, 1H), 3,03 – 2,84 (м, 1H), 1,27 (дд, *J* = 6,8, 2,0 Гц, 6H).

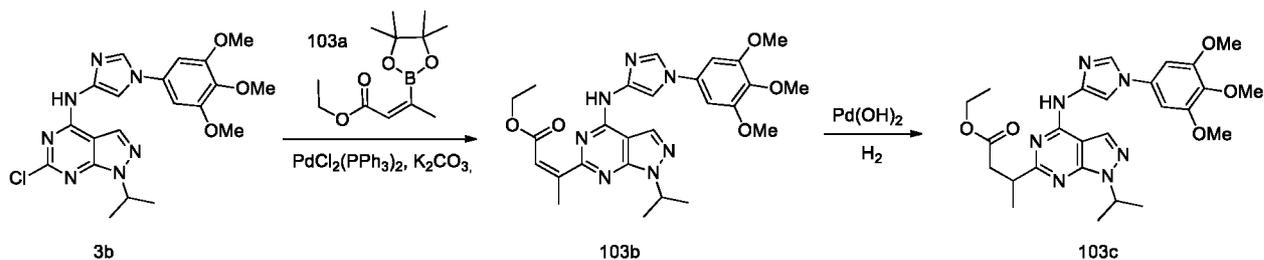
Стадия-3: Получение 4-хлор-2-изопропилпиридо[2,3-d]пиримидина (**102d**)

Соединение **102d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 27, из 2-изопропилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-ола (**102c**) (0,35 г, 1,85 ммоль), используя  $\text{POCl}_3$  (8,51 г, 55,49 ммоль) и нагревая при  $110^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Это дало после обработки 4-хлор-2-изопропилпиридо[2,3-d]пиримидин (**102d**) (0,4 г, выход 100%) в виде красноватой жидкости.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9,11 – 8,92 (м, 1H), 8,77 – 8,64 (м, 1H), 7,69 (дд,  $J = 7,8, 4,8$  Гц, 1H), 3,05 (п,  $J = 6,4$  Гц, 1H), 1,49 – 1,22 (м, 6H).

Стадия-4: Получение 2-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-амина (**102e**)

Соединение **102e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 схемы 27, из 4-хлор-2-изопропилпиридо[2,3-d]пиримидина (**102d**) (0,24 г, 1,16 ммоль) в 1,4-диоксане (7,2 мл), используя 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (**1b**) (0,576 г, 2,31 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0,158 г, 0,17 ммоль), X-phos (0,22 г, 0,46 ммоль),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,129 г, 3,47 ммоль) и нагревая при  $110^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии [силикагель, элюируя  $\text{MeOH}$  в ДХМ от 0–2%] 2-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-4-амин (**102e**) (0,140 г, выход 29%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком,  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10,94 (с, 1H), 9,14 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 8,99 (дд,  $J = 4,4, 1,7$  Гц, 1H), 8,27 (с, 2H), 7,53 (дд,  $J = 8,2, 4,4$  Гц, 1H), 6,95 (с, 2H), 3,89 (с, 6H), 3,71 (с, 3H), 3,17 (п,  $J = 6,9$  Гц, 1H), 1,41 (д,  $J = 6,8$  Гц, 6H); МС (ИЭР+): 421,30 (M+1); (ИЭР-): 419,10 (M-1).

Схема 103



Получение этил-3-(1-изопропил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)бутаноата (**103c**)

Стадия-1: Получение (Z)-этил 3-(1-изопропил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)бут-2-еноата (**103b**)

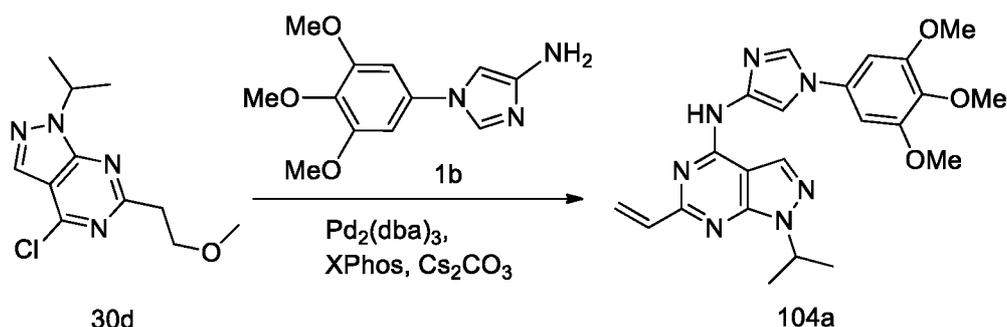
Соединение **103b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 3, из 6-хлор-1-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**3b**) (4,0 г, 9,01 ммоль) в 1,4-диоксане (80 мл),

используя (E)-этил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бут-2-еноат (**103a**) (3,89 г, 16,2 ммоль), раствор карбоната калия (3,73 г, 27,03 ммоль) в воде (8,0 мл), бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (1,26 г, 1,80 ммоль) и перемешивая при 100 °С в течение 12 ч в атмосфере аргона. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюируя метанол в ДХМ от 0 до 7%] (Z)-этил 3-(1-изопропил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)бут-2-еноат (**103b**) (2,9 г, выход 62%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 11,03 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,24 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,27 (к, *J* = 1,3 Гц, 1H), 6,95 (с, 2H), 5,26 – 4,98 (м, 1H), 4,17 (к, *J* = 7,1 Гц, 2H), 3,88 (с, 6H), 3,70 (с, 3H), 2,68 (д, *J* = 1,4 Гц, 3H), 1,50 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H), 1,22 (т, *J* = 7,1 Гц, 3H).

Стадия-2: Получение этил-3-(1-изопропил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)бутаноата (**103c**)

Соединение **103c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 1, из (Z)-этил-3-(1-изопропил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)бут-2-еноата (**103b**) (2,6 г, 4,98 ммоль) в MeOH (260 мл), ДХМ (26 мл) и уксусной кислоты (2 мл), используя 50% влажный, 20% Pd(OH)<sub>2</sub> на угле (2,8 г, 1,99 ммоль) и перемешивая при КТ в течение 96 ч в атмосфере Н<sub>2</sub>. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии [силикагель, элюируя MeOH в ДХМ (от 0–4%)] этил-3-(1-изопропил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)бутаноат (**103c**) (2,4 г, выход 92%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,84 (с, 1H, D<sub>2</sub>O обменивающийся), 8,39 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 6,99 (с, 2H), 5,11 – 4,89 (м, 1H), 4,00 – 3,91 (м, 2H), 3,89 (с, 6H), 3,69 (с, 3H), 3,47 – 3,36 (м, 1H), 2,99 (дд, *J* = 15,7, 8,8 Гц, 1H), 2,69 (дд, *J* = 15,8, 6,1 Гц, 1H), 1,45 (дд, *J* = 6,7, 2,0 Гц, 6H), 1,36 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H), 0,95 (т, *J* = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 523,80 (M+1); (ИЭР-): 521,80 (M-1).

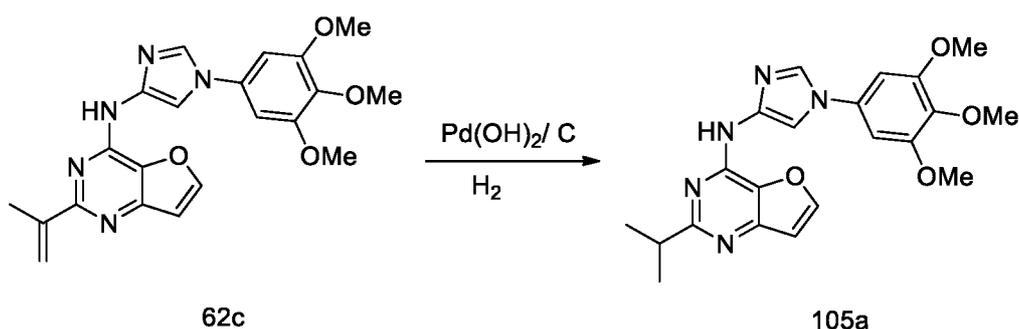
Схема 104



Получение 1-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-6-винил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**104a**)

Соединение **104a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 схемы 27, из 4-хлор-1-изопропил-6-(2-метоксиэтил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**30d**) (0,35 г, 1,37 ммоль) в 1,4-диоксане (10,5 мл), используя 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (**1b**) (0,45 г, 1,81 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,25 г, 0,27 ммоль), X-phos (0,26 г, 0,54 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,34 г, 4,12 ммоль) и нагревая при 110 °С в течение 4 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии [силикагель, элюируя MeOH в ДХМ от 0–10%] 1-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-6-винил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**104a**) (0,3 г, выход 50%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,89 (с, 1H, D<sub>2</sub>O обменивающийся), 8,44 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 6,96 (с, 2H), 6,82 (дд, *J* = 17,2, 10,3 Гц, 1H), 6,67 – 6,51 (м, 1H), 5,84 – 5,68 (м, 1H), 5,13 – 4,96 (м, 1H), 3,88 (с, 6H), 3,69 (с, 3H), 1,46 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H).

Схема 105



Получение 2-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-4а,7а-дигидрофуоро[3,2-d]пиримидин-4-амина (**105a**)

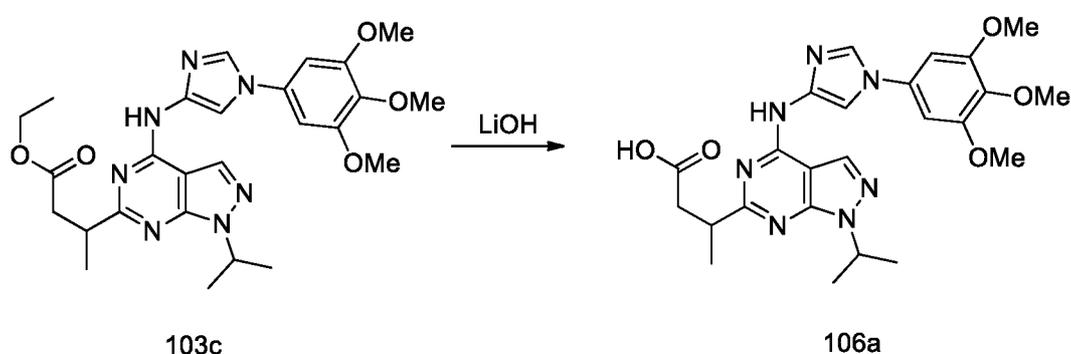
Соединение **105a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 1, из 2-(проп-1-ен-2-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)фуоро[3,2-d]пиримидин-4-амина (**62c**) (0,2 г, 0,49 ммоль) в MeOH и ДХМ (20 мл, соотношение 10:2) используя 50% влажный, 20% Pd(OH)<sub>2</sub> на угле (10 мг, 0,0071 ммоль) и

перемешивая в течение 12 ч при КТ в атмосфере  $H_2$ . Реакционную смесь фильтровали через слой целита, и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток перекристаллизовали, используя  $MeOH$  (10 мл) с получением 2-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-4а,7а-дигидрофуоро[3,2-d]пиримидин-4-амин

5 (**105a**) (0,08 г, выход 40%) в виде белого твердого вещества;  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  10,56 (с, 1H,  $D_2O$  обменивающийся), 8,28 (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 8,20 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 8,11 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 7,00 (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 6,93 (с, 2H), 3,87 (с, 6H), 3,69 (с, 3H), 3,20 – 3,02 (м, 1H), 1,35 (д,  $J = 6,9$  Гц, 6H); МС (ИЭР+): 410,20 (M+1); Анализ рассчитывали для:  $C_{21}H_{25}N_5O_4$ : С, 61,30; Н, 6,12; N, 17,02; найдено: С, 61,32; Н, 5,72; N,

10 17,03.

Схема 106



Получение 3-(1-изопропил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)бутановой кислоты (**106a**)

15 К перемешиваемому раствору этил-3-(1-изопропил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)бутаноата (**103c**) (0,15 г, 0,286 ммоль) в ТГФ (2,25 мл) и  $MeOH$  (2,25 мл) добавляли  $LiOH \cdot H_2O$  (0,036 г, 0,85 ммоль) в воде (0,75 мл) и перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (300 мл) и доводили рН до 6,0, используя 1N  $HCl$  и экстрагировали

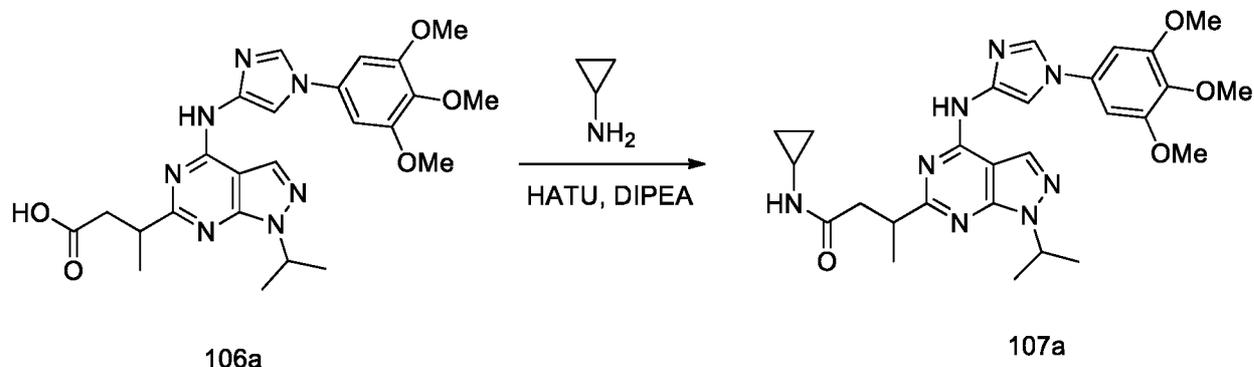
20 этилацетатом (2 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили, фильтровали и концентрировали для получения белого твердого остатка с металлическим оттенком (2,3 г). Ацетон 10,0 мл добавляли к полученному остатку и перемешивали в течение 30 мин при КТ, а полученное твердое вещество фильтровали с получением гидрохлоридной соли 3-(1-изопропил-4-((1-(3,4,5-

25 триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)бутановой кислоты (**106a**) (75 мг, выход 53%) в виде красно-коричневого твердого вещества;  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  12,08 (с, 1H), 10,83 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 6,99 (с, 2H), 5,10 – 4,93 (м, 1H), 3,88 (с, 6H), 3,69 (с, 3H), 3,47 – 3,36

(м, 1H), 2,96 (дд,  $J = 15,9, 8,5$  Гц, 1H), 2,61 (дд,  $J = 15,9, 6,3$  Гц, 1H), 1,45 (дд,  $J = 6,7, 3,1$  Гц, 6H), 1,33 (д,  $J = 7,0$  Гц, 3H); МС (ИЭР+): 495,8 (M+1); (ИЭР-): 493,8 (M-1); Анализ рассчитывали для:  $C_{24}H_{29}N_7O_5 \cdot 0,5HCl \cdot 0,75H_2O$ : С, 54,67; Н, 5,93; N, 18,60; найдено: С, 54,86; Н, 5,83; N, 18,27.

5

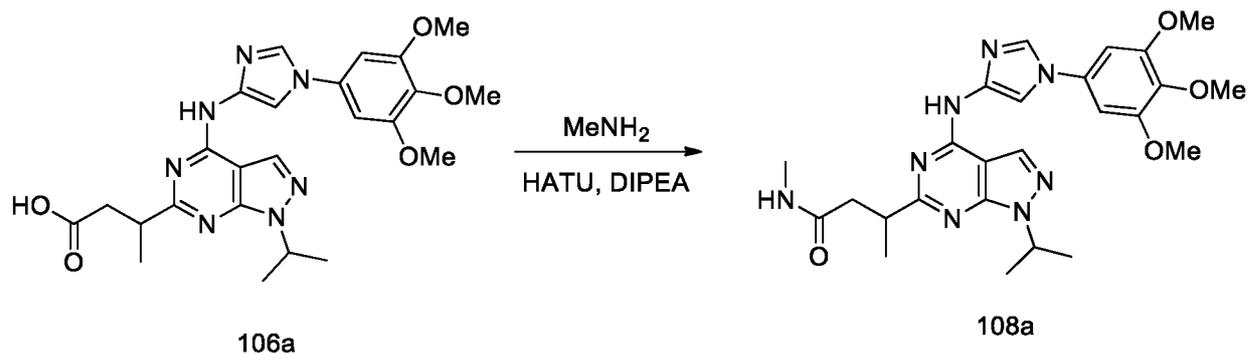
Схема 107



Получение N-циклопропил-3-(1-изопропил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)бутанамида (**107a**)

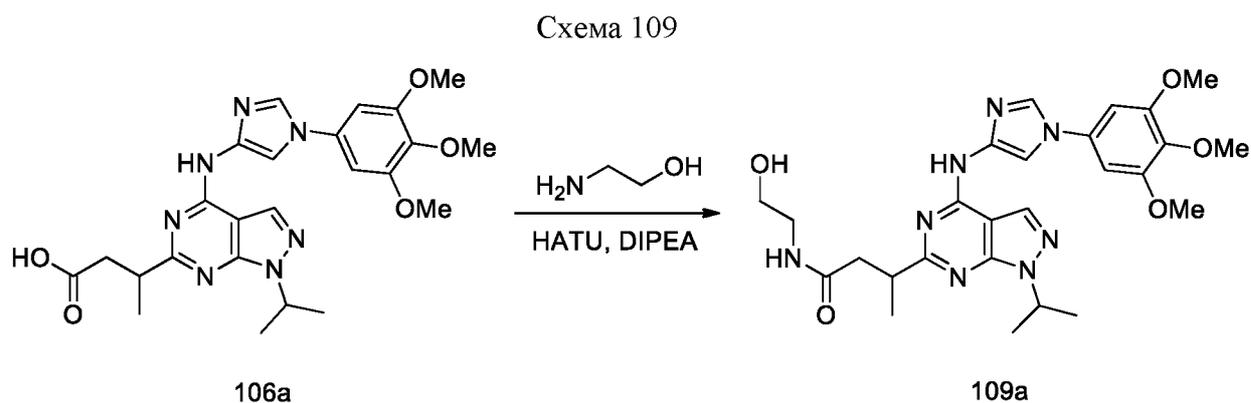
К перемешиваемому раствору 3-(1-изопропил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)бутановой кислоты (**106a**) (0,25 г, 0,50 ммоль) в ДМФА (5 мл) при 0° С добавляли HATU (0,287 г, 0,756 ммоль), DIPEA (0,195 г, 1,512 ммоль) и перемешивали при 0°С в течение 30 минут с последующим добавлением циклопропиламина (0,043 г, 0,756 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение 15 ч и разбавляли водой (18,0 мл). Полученное твердое вещество собирали фильтрацией, сушили с получением N-циклопропил-3-(1-изопропил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)бутанамида (**107a**) (230 мг, выход 85%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,81 (с, 1H, D<sub>2</sub>O обменивающийся), 8,38 (с, 1H), 8,23 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,90 (д,  $J = 4,1$  Гц, 1H), 7,03 (с, 2H), 5,12 – 4,94 (м, 1H), 3,89 (с, 6H), 3,69 (с, 3H), 3,51 – 3,37 (м, 1H), 2,65 – 2,55 (м, 2H), 2,41 – 2,18 (м, 1H), 1,45 (д,  $J = 6,7$  Гц, 6H), 1,33 (д,  $J = 6,9$  Гц, 3H), 0,60 – 0,40 (м, 2H), 0,36 – 0,15 (м, 2H); МС (ИЭР+): 535,30 (M+1).

Схема 108



Получение 3-(1-изопропил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)-N-метилбутанамида (**108a**)

Соединение **108a** получали в соответствии с процедурой, указанной на схеме 107, из 3-(1-изопропил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)бутановой кислоты (**106a**) (0,25 г, 0,50 ммоль) в ДМФА (5,0 мл), используя HATU (0,287 г, 0,756 ммоль), DIPEA (0,195 г, 1,51 ммоль), 7% метиламин ТГФ (0,2 мл, 0,756 ммоль) и перемешивая при КТ в течение 15 ч. Это дало после обработки и растирания с эфиром 3-(1-изопропил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)-N-метилбутанамид (**108a**) (200 мг, выход 79%) в виде коричневого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,81 (с, 1H, D<sub>2</sub>O обменивающийся), 8,38 (с, 1H), 8,24 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,82 – 7,73 (м, 1H), 7,02 (с, 2H), 5,08 – 4,96 (м, 1H), 3,89 (с, 6H), 3,69 (с, 3H), 3,46 – 3,36 (м, 1H), 2,70 – 2,57 (м, 2H, 1H D<sub>2</sub>O обменивающийся), 2,51 (с, 3H), 2,43 – 2,31 (м, 1H), 1,45 (д, *J* = 6,7 Гц, 6H), 1,34 (д, *J* = 6,9 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 509,30 (M+1).



Получение N-(2-гидроксиэтил)-3-(1-изопропил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)бутанамида (**109a**)

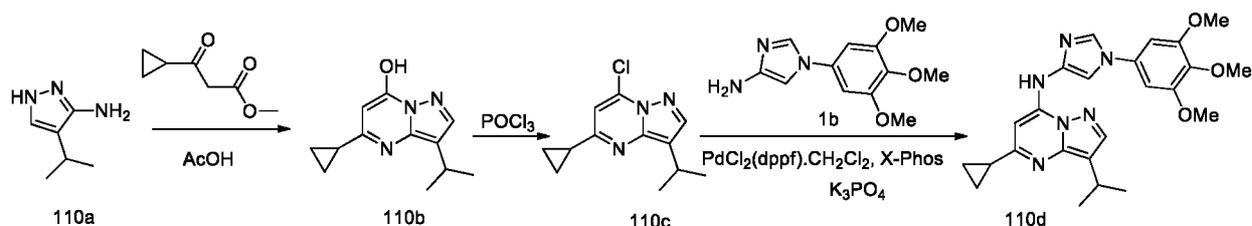
Соединение **109a** получали в соответствии с процедурой, указанной на схеме 107, из 3-(1-изопропил-4-((1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-

пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)бутановой кислоты (**106a**) (0,25 г, 0,5 ммоль) в ДМФА (5,0 мл), используя НАТУ (0,287 г, 0,756 ммоль), DIPEA (0,195 г, 1,51 ммоль), этаноламин (0,046 г, 0,756 ммоль) и перемешивая при КТ в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки колоночной хроматографией [силикагель, элюируя MeOH в ДХМ от 0–5%] получить N-(2-гидроксиэтил)-3-(1-изопропил-4-((1-(3,4,5-

5 триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)бутанамид (**109a**) (180 мг, выход 67%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,82 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,87 (т, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,00 (с, 2H), 5,14 – 4,97 (м, 1H), 4,60 (т,

10 *J* = 5,4 Гц, 1H), 3,89 (с, 6H), 3,70 (с, 3H), 3,50 – 3,37 (м, 1H), 3,34 – 3,24 (м, 2H), 3,16 – 2,97 (м, 2H), 2,67 (дд, *J* = 13,9, 6,2 Гц, 1H), 2,44 (дд, 1H), 1,46 (д, *J* = 6,7 Гц, 6H), 1,35 (д, *J* = 6,9 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 539,30 (M+1); (ИЭР-): 537,30 (M-1).

Схема 110



15 Получение 5-циклопропил-3-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-амин (**110d**)

Стадия-1: Получение 5-циклопропил-3-изопропилпиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ола (**110b**)

К перемешиваемому раствору 4-изопропил-1H-пиразол-3-амин (**110a**) (1,5 г, 11,98 ммоль, номер CAS 151521-49-2) в уксусной кислоте (7,5 мл) добавляли метил-3-циклопропил-3-оксoproпаноат (1,70 г, 11,96 ммоль, номер CAS 32249-35-7) и нагревали при 120 °C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и подвергали азеотропной перегонке с толуолом с получением 5-циклопропил-3-изопропилпиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ола (**110b**) (2 г, 77%) в виде желтого твердого

25 вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 11,93 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 5,21 (с, 1H), 3,14 (г, *J* = 6,8 Гц, 1H), 2,03 – 1,90 (м, 1H), 1,23 (д, *J* = 6,7 Гц, 6H), 1,13 – 1,04 (м, 2H), 0,99 – 0,85 (м, 2H).

Стадия-2: Получение 7-хлор-5-циклопропил-3-изопропилпиразоло[1,5-a]пиримидина (**110c**)

Соединение **110c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 27, из 5-циклопропил-3-изопропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ола (**110b**) (2 г, 9,21 ммоль), используя  $\text{POCl}_3$  (42,34 г, 276,15 ммоль), *N,N*-диметиланилин (3,35 г, 27,62 ммоль) и нагревая при 110 °С в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки

5 колоночной хроматографией [силикагель (размер в меш: 320-400) элюируя EtOAc в н-гептане (от 0% до 5%)] 7-хлор-5-циклопропил-3-изопропилпиразоло[1,5-а]пиримидин (**110c**) (0,7 г, выход 32%) в виде желтого твердого вещества;  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8,11 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 3,24 – 3,07 (м, 1H), 2,20 (м, 1H), 1,31 (д,  $J = 6,7$  Гц, 6H), 1,15 – 1,05 (м, 4H).

10 Стадия-3: Получение 5-циклопропил-3-изопропил-*N*-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (**110d**)

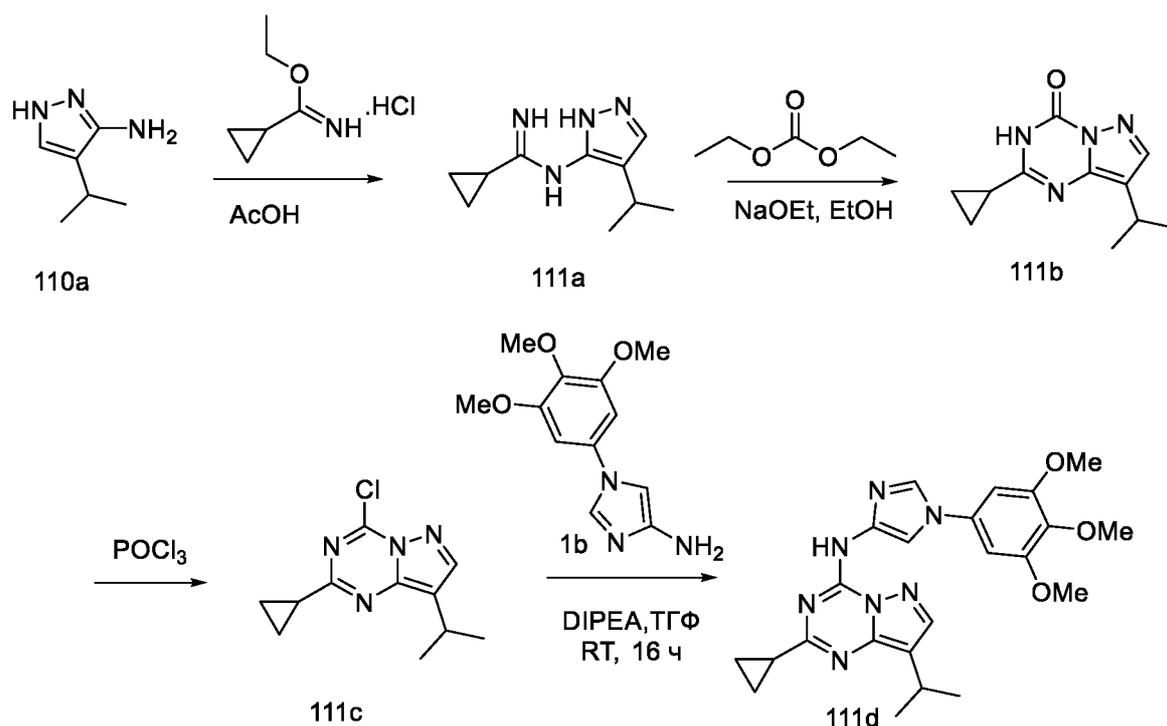
Соединение **110d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 схемы 7, из 7-хлор-5-циклопропил-3-изопропилпиразоло[1,5-а]пиримидина (**110c**) (0,4 г, 1,7 ммоль) в 1,4-диоксане (12 мл), используя 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-

15 амин (**1b**) (0,47 г, 1,89 ммоль), XPhos (0,323 г, 0,68 ммоль),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (0,539 г, 2,54 ммоль), аддукт  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$  (0,21 г, 0,25 ммоль) и нагревая при 110 °С в течение 16 ч. Это дало после обработки и очистки с использованием колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюируя EtOAc в н-гептане от 0 – 70%] 5-циклопропил-3-изопропил-*N*-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амин (**110d**)

20 (60 мг, выход 8%) в виде коричневого твердого вещества;  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9,63 (с, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  обменивающийся), 8,25 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,69 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 6,97 (с, 2H), 6,76 (с, 1H), 3,88 (с, 6H), 3,69 (с, 3H), 3,18 – 3,03 (м, 1H), 2,11 – 1,94 (м, 1H), 1,30 (д,  $J = 6,9$  Гц, 6H), 1,02 – 0,88 (м, 4H); МС (ИЭР+): 449,20 (M+1); Анализ рассчитывали для  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_3$ : С, 64,63; Н, 6,94; N, 18,09; найдено: С, 64,62; Н, 6,58; N,

25 17,73.

Схема 111



Получение 2-циклопропил-8-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-амина (**111d**)

Стадия-1: Получение N-(4-изопропил-1H-пиразол-5-ил)циклопропанкарбоксимидамида (**111a**)

5 К перемешиваемому раствору 4-изопропил-1H-пиразол-3-амина (**110a**) (0,5 г, 3,99 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли этилциклопропанкарбаимидата гидрохлорид (1,35 г, 9,02 ммоль, номер CAS 63190-44-3), уксусную кислоту (0,24 г, 3,99 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением N-(4-изопропил-1H-пиразол-5-ил)циклопропанкарбоксимидамида (**111a**) (0,76 г, выход 99%) в виде липкой жидкости, которую использовали на следующей стадии без очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,01 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,02 (с, 1H), 2,54 (м, 1H), 1,37 – 1,24 (м, 1H), 0,87 (д, *J* = 6,8 Гц, 6H), 0,70 – 0,58 (м, 2H), 0,54 – 0,43 (м, 2H).

15 Стадия-2: Получение 2-циклопропил-8-изопропилпиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4(3H)-она (**111b**)

К перемешиваемому раствору N-(4-изопропил-1H-пиразол-5-ил)циклопропанкарбоксимидамида (**111a**) (0,7 г, 3,64 ммоль) в этаноле (25 мл) добавляли диэтилкарбонат (3,44 г, 29,15 ммоль), этоксид натрия (2,48 г, 36,41 ммоль) и нагревали при 80 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а к остатку добавляли воду, доводили pH до 6, используя 1N HCl. Полученное твердое

вещество собирали фильтрацией и сушили с получением 2-циклопропил-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4(3Н)-она (**111b**) (0,35 г, выход 44%) в виде твердого вещества кремового цвета; <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,53 (с, 1Н), 7,90 (с, 1Н), 2,95 (гепт, *J* = 6,9 Гц, 1Н), 1,92 (п, *J* = 6,5 Гц, 1Н), 1,21 (д, *J* = 6,9 Гц, 6Н), 1,08 – 1,06 (м, 2Н), 1,06 – 1,03 (м, 2Н).

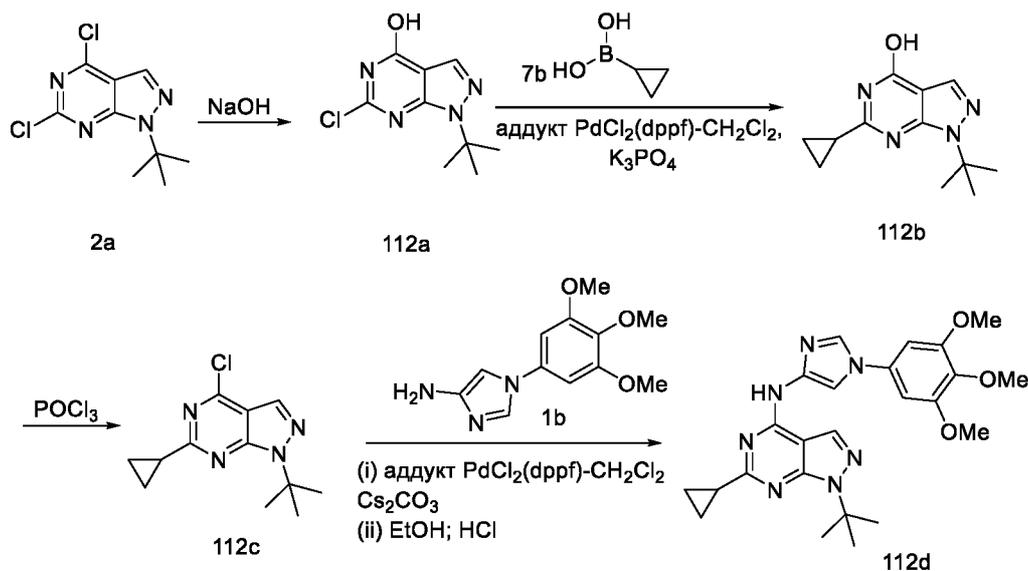
Стадия-3: Получение 4-хлор-2-циклопропил-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазина (**111c**)

Соединение **111c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 27, из 2-циклопропил-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4(3Н)-она (**111b**) (0,35 г, 1,60 ммоль) в толуоле (6,7 мл), используя POCl<sub>3</sub> (0,98 г, 6,41 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 4 ч. Это дало после обработки 4-хлор-2-циклопропил-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин (**111c**) (0,38 г) в виде красноватой жидкости, которую использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия-4: Получение 2-циклопропил-8-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1Н-имидазол-4-ил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-амина (**111d**)

Соединение **111d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 1, из 4-хлор-2-циклопропил-8-изопропилпиразоло[1,5-а][1,3,5]триазина (**111c**) (0,38 г, 1,61 ммоль) в ТГФ (9,5 мл), используя 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1Н-имидазол-4-амин (**1b**) (0,8 г, 3,21 ммоль), DIPEA (0,55 г, 4,29 ммоль) и перемешивая при КТ в течение 16 ч. Это дало после обработки 2-циклопропил-8-изопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1Н-имидазол-4-ил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-4-амин (**111d**) (0,71 г, выход 98%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,41 (с, 1Н), 8,21 (с, 1Н), 8,07 (с, 1Н), 7,88 (с, 1Н), 6,96 (с, 2Н), 3,89 (с, 6Н), 3,70 (с, 3Н), 3,12 (п, *J* = 6,9 Гц, 1Н), 2,14 – 2,01 (м, 1Н), 1,31 (д, *J* = 6,9 Гц, 6Н), 1,20 – 1,11 (м, 2Н), 1,05 – 0,96 (м, 2Н); МС (ИЭР+): 450,3 (М+1), (ИЭР-): 448,4 (М-1); Анализ рассчитывали для: C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub> : С, 61,46; Н, 6,05; N, 21,81; найдено: С, 61,33; Н, 5,99; N, 21,84.

Схема 112



Получение 1-(*tert*-бутил)-6-циклопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**112d**)

Стадия-1: Получение 1-(*tert*-бутил)-6-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ола (**112a**)

5

Соединение **112a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 7, из раствора 1-(*tert*-бутил)-4,6-дихлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**2a**) (28,0 г, 114,23 ммоль) в NaOH (2N) (22,84 г, 571,0 ммоль) и нагревая при 90 °С в течение 2 ч с получением после обработки 1-(*tert*-бутил)-6-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ола (**112a**) (22,0 г, выход 85%) в виде белого твердого вещества, которое использовали в таком виде для следующей стадии; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,02 (д, *J* = 0,7 Гц, 1H), 1,67 (с, 9H).

10

Стадия-2: Получение 1-(*tert*-бутил)-6-циклопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ола (**112b**)

15

Соединение **112b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 1, из 1-(*tert*-бутил)-6-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ола (**112a**) (8,0 г, 35,30 ммоль) в толуоле (160 мл), используя циклопропилбороновую кислоту (**7b**) (12,12 г, 141,18 ммоль), аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5,23 г, 7,05 ммоль), раствор K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (17,15 г, 80,73 ммоль) в воде (1,28 мл) и нагревая при 100 °С в течение 12 ч, с получением после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюируя MeOH в ДХМ от 0–10%] 1-(*tert*-бутил)-6-циклопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ол (**112b**) (6,0 г, выход 73%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,30 (с, 1H), 7,89 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 2,16 – 1,91 (м, 1H), 1,64 (с, 9H), 1,20 – 0,97 (м, 4H).

20

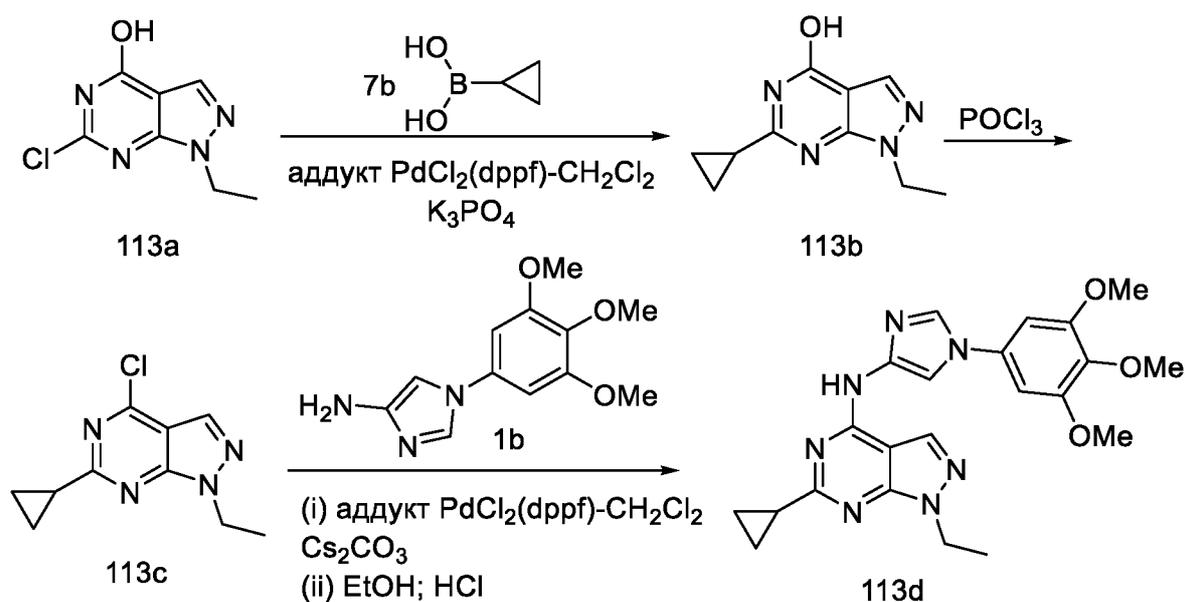
Стадия-3: Получение 1-(*трет*-бутил)-4-хлор-6-циклопропил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**112c**)

Соединение **112c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 7, из 1-(*трет*-бутил)-6-циклопропил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ола (**112b**) (5,0 г, 21,52 ммоль), используя POCl<sub>3</sub> (191,46 г, 1248,43 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 1 ч, с получением после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюируя EtOAc в н-гептане от 0–50%] 1-(*трет*-бутил)-4-хлор-6-циклопропил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**112c**) (4,0 г, выход 74%) в виде маслянистой массы; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,25 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 2,35 – 2,20 (м, 1H), 1,75 (с, 9H), 1,23 – 1,10 (м, 4H).

Стадия-4: Получение 1-(*трет*-бутил)-6-циклопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1Н-имидазол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**112d**)

К перемешиваемому раствору 1-(*трет*-бутил)-4-хлор-6-циклопропил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**112c**) (4,0 г, 15,95 ммоль) в 1,4-диоксане (100,0 мл) добавляли 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1Н-имидазол-4-амин (**1b**) (4,37 г, 17,54 ммоль), аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,65 г, 0,79 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15,59 г, 47,86 ммоль). Реакционную смесь продували газообразным азотом в течение 15 мин и нагревали при 100 °С в течение 12 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюируя MeOH в ДХМ от 0–10%] с получением свободного основания 1-(*трет*-бутил)-6-циклопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1Н-имидазол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**112d**) (2,0 г, выход 27%) в виде серого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,71 (с, 1H), 8,38 – 8,11 (м, 2H), 7,97 (с, 1H), 6,94 (с, 2H), 3,90 (с, 6H), 3,71 (д, *J* = 1,9 Гц, 3H), 2,16 (с, 1H), 1,72 (с, 9H), 1,24 – 1,14 (м, 2H), 1,06 – 0,96 (м, 2H). Свободное основание соединения **112d** превращали в соль HCl путем растворения (1,0 г, 2,16 ммоль) в EtOH (4 мл), добавляя 14% HCl в EtOH (2 мл) и перемешивая в течение 1 ч при КТ. Полученное твердое вещество собирали фильтрацией и сушили с получением HCl соль 1-(*трет*-бутил)-6-циклопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1Н-имидазол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**112d**) (1,05 г, выход 97%) в виде белого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 11,03 (с, 1H, D<sub>2</sub>O обменивающийся), 8,49 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,00 (д, *J* = 1,7 Гц, 1H, D<sub>2</sub>O обменивающийся), 7,00 (с, 2H), 3,89 (с, 6H), 3,70 (с, 3H), 2,25 – 2,12 (м, 1H), 1,72 (с, 9H), 1,23 – 1,12 (м, 2H), 1,09 – 0,97 (м, 2H); MS (ИЭР+): 464,2 (M+1); (ИЭР-): 462,1 (M-1).

Схема 113



Получение 6-циклопропил-1-этил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**113d**)

5 Стадия-1: Получение 6-циклопропил-1-этил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ола (**113b**)

Соединение **113b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 1, из 6-хлор-1-этил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ола (**113a**) (7,0 г, 35,24 ммоль; номер CAS 1779131-19-9) в толуоле (140 мл), используя циклопропилбороновую кислоту (**7b**) (12,11 г, 140,97 ммоль), аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,28 г, 1,76 ммоль), раствор K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (29,92 г, 140,97 ммоль) в воде (1,12 мл) и нагревая при 100 °С в течение 12 ч, с получением после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюируя MeOH в ДХМ от 0–10%] 6-циклопропил-1-этил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ола (**113b**) (3,0 г, выход 42%) в виде коричневого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,26 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 4,19 (к, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,12 – 1,93 (м, 1H), 1,39 – 1,29 (м, 3H), 1,15 – 0,96 (м, 4H).

Стадия-2: Получение 4-хлор-6-циклопропил-1-этил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**113c**)

Соединение **113c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 7, из 6-циклопропил-1-этил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ола (**113b**) (1,2 г, 5,88 ммоль), используя POCl<sub>3</sub> (52,25 г, 341 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 1 ч с получением после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюируя EtOAc в н-гептане от 0–50%] с получением 4-хлор-6-

циклопропил-1-этил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**113c**) (0,9 г, выход 69%) в виде маслянистой массы; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,29 (д, *J* = 0,9 Гц, 1H), 4,47 – 4,32 (м, 2H), 2,33 – 2,19 (м, 1H), 1,40 (тд, *J* = 7,2, 0,9 Гц, 3H), 1,16 – 1,04 (м, 4H).

Стадия-3: Получение 6-циклопропил-1-этил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-

5 имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**113d**)

Соединение **113d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 схемы

112, из 4-хлор-6-циклопропил-1-этил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**113c**) (3,5 г,

15,72 ммоль) в 1,4-диоксане (87,5 мл), используя 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-

имидазол-4-амин (**1b**) (4,30 г, 17,25 ммоль), карбонат цезия (15,36 г, 47,14 ммоль),

10 аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,64 г, 0,78 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 12 ч с

получением после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии

[силикагель, элюируя MeOH в ДХМ от 0–10%] свободного основания 6-циклопропил-

1-этил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-

d]пиримидин-4-амина (**113d**) (3,3 г, выход 48%) в виде серого твердого вещества; <sup>1</sup>H

15 ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,80 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 6,95 (с,

2H), 4,32 (к, *J* = 7,3 Гц, 2H), 3,90 (д, *J* = 2,2 Гц, 6H), 3,71 (д, *J* = 2,2 Гц, 3H), 2,18 – 2,10

(м, 1H), 1,38 (т, *J* = 7,3 Гц, 3H), 1,26 – 1,19 (м, 2H), 1,07 – 0,98 (м, 2H). Свободное

основание соединения **113d** превращали в соль HCl путем растворения (1,5 г, 3,44

ммоль) в EtOH (15 мл), добавляя 14% HCl в EtOH (3 мл) и перемешивая в течение 1 ч

20 при КТ с получением после обработки HCl соли 6-циклопропил-1-этил-N-(1-(3,4,5-

триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**113d**)

(1,45 г, выход 89%) в виде белого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ

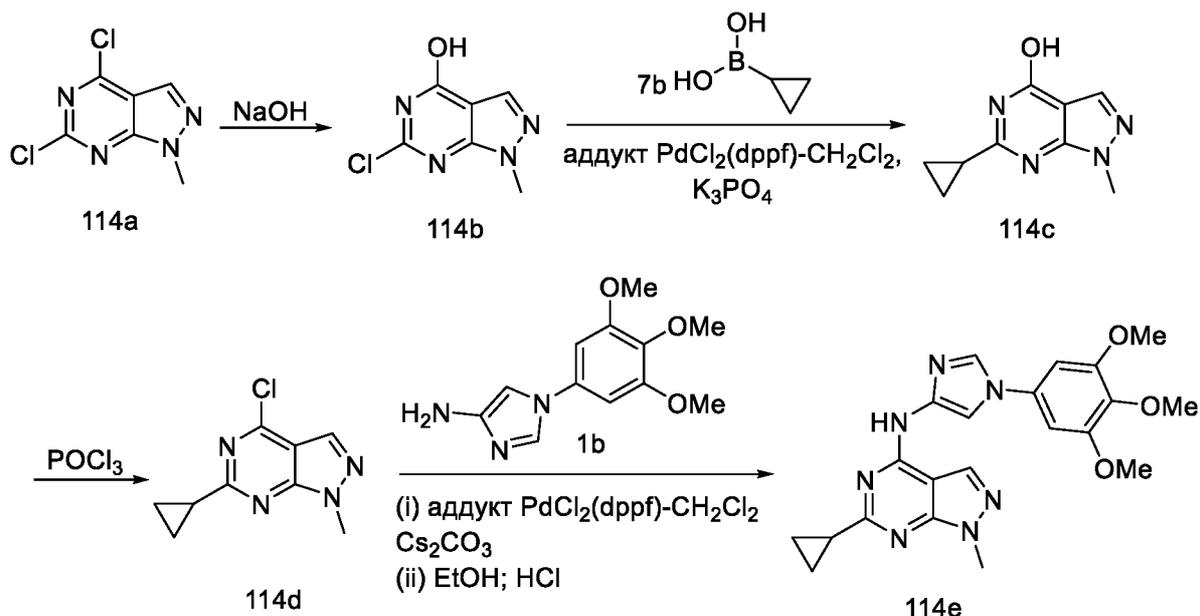
11,35 (с, 1H, D<sub>2</sub>O обменивающийся), 8,51 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,97 (д, *J* = 1,7 Гц, 1H,

D<sub>2</sub>O обменивающийся), 7,00 (с, 2H), 4,36 (к, *J* = 7,2 Гц, 2H), 3,89 (с, 6H), 3,71 (с, 3H),

25 2,32 – 2,17 (м, 1H), 1,39 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H), 1,30 – 1,18 (м, 2H), 1,14 – 0,99 (м, 2H); MS

(ИЭР+): 436,2 (M+1); (ИЭР-): 434,2 (M-1).

Схема 114



Получение 6-циклопропил-1-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**114e**)

Стадия-1: Получение 6-хлор-1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ола (**114b**)

5 Соединение **114b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 7, из раствора 4,6-дихлор-1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**114a**) (22,0 г, 108,36 ммоль; номер CAS 98141-42-5) в NaOH (2N, 135,4 мл) и нагревая при 90 °C в течение 2 ч с получением после обработки 6-хлор-1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ола (**114b**) (20 г, выход 100%) в виде маслянистой массы; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 13,17 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 3,86 (с, 3H).

Стадия-2: Получение 6-циклопропил-1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ола (**114c**)

15 Соединение **114c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 1, из 6-хлор-1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ола (**114b**) (7,0 г, 37,92 ммоль) в толуоле (140 мл), используя циклопропилбороновую кислоту (**7b**) (13,03 г, 151,69 ммоль), аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3,09 г, 3,79 ммоль), раствор K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (32,0 г, 151,69 ммоль) в воде (7 мл) и нагревая при 100 °C в течение 12 ч с получением после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюируя MeOH в ДХМ от 0–10%] 6-циклопропил-1-метил-1H-пиразоло[3,4-  
20 d]пиримидин-4-ола (**114c**) (0,6 г, выход 8%) в виде коричневого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,26 (с, 1H), 7,94 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 2,06 – 2,00 (м, 1H), 1,19 – 0,99 (м, 4H).

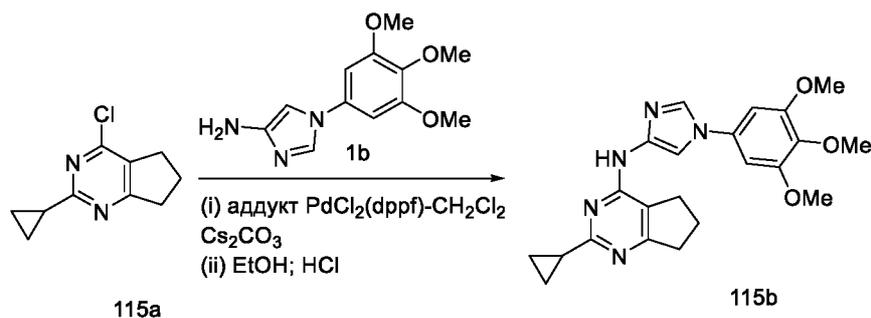
Стадия-3: Получение 4-хлор-6-циклопропил-1-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**114d**)

Соединение **114d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 7, из 6-циклопропил-1-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ола (**114c**) (2,0 г, 10,51 ммоль), используя  $\text{POCl}_3$  (93,50 г, 609,80 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 1 ч, с получением после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюируя 50% EtOAc в *n*-гептане] 4-хлор-6-циклопропил-1-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**114d**) (1,5 г, выход 68%) в виде маслянистой массы;  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ )  $\delta$  8,31 (д,  $J = 2,5$  Гц, 1H), 4,00 (т,  $J = 1,7$  Гц, 3H), 2,29 (с, 1H), 1,18 – 1,08 (м, 4H).

Стадия-4: Получение 6-циклопропил-1-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1Н-имидазол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**114e**)

Соединение **114e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 схемы 112, из 4-хлор-6-циклопропил-1-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**114d**) (1,4 г, 6,70 ммоль) в 1,4-диоксане (28 мл), используя 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1Н-имидазол-4-амин (**1b**) (2,00 г, 8,05 ммоль), карбонат цезия (6,55 г, 20,12 ммоль), аддукт  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$  (0,54 г, 0,67 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 12 ч с получением после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюируя 10% MeOH в ДХМ] свободного основания 6-циклопропил-1-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1Н-имидазол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**114e**) (1,5 г, выход 53%) в виде серого твердого вещества;  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ )  $\delta$  10,80 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 6,95 (с, 2H), 3,89 (с, 9H), 3,70 (т,  $J = 1,7$  Гц, 3H), 2,16 (с, 1H), 1,24 – 1,18 (м, 2H), 1,04 – 0,98 (м, 2H). Свободное основание соединения **114e** превращали в соль HCl путем растворения (1,1 г, 2,60 ммоль) в EtOH (16 мл), добавляя 14% HCl в EtOH (2,1 мл) и перемешивая в течение 1 ч при КТ с получением после обработки HCl соли 6-циклопропил-1-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1Н-имидазол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**114e**) (1,1 г, выход 92%) в виде белого твердого вещества;  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ )  $\delta$  11,33 (с, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  обменивающийся), 8,50 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,98 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  обменивающийся), 7,00 (с, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,89 (с, 6H), 2,24 (тд,  $J = 8,0, 4,1$  Гц, 1H), 1,23 (к,  $J = 3,4$  Гц, 2H), 1,09 (дд,  $J = 7,9, 3,3$  Гц, 2H); МС (ИЭР+): 422,2 (M+1); (ИЭР-): 420,1 (M-1); Анализ рассчитывали для  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_3 \cdot 0,9 \text{H}_2\text{O} \cdot 1,3 \text{HCl}$ : С, 52,00; Н, 5,42; Cl, 9,50; N, 20,21; найдено: С, 52,02; Н, 5,48; Cl, 9,65; N, 20,24.

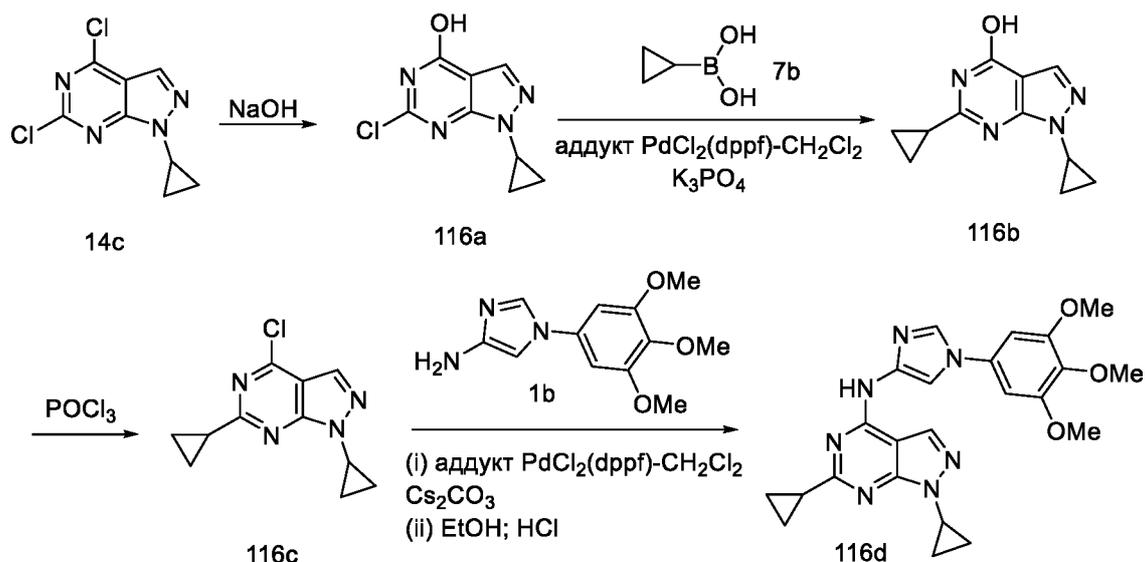
Схема 115



Получение 2-циклопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-амина (**115b**)

Соединение **115b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 схемы 112, из 4-хлор-2-циклопропил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидина (**115a**) (1,2 г, 6,16 ммоль; номер CAS 1247618-11-6) в 1,4-диоксане (24 мл), используя 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (**1b**) (1,61 г, 6,47 ммоль), карбонат цезия (4,01 г, 12,32 ммоль), аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,251 г, 0,308 ммоль) и нагревая при 90–100 °С в течение 12 ч с получением после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюируя 2-10% MeOH в ДХМ] свободного основания 2-циклопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-амина (**115b**) (1,1 г, выход 44%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 9,28 (с, 1H), 8,09 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,81 (д, *J* = 1,7 Гц, 1H), 6,85 (с, 2H), 3,82 (с, 6H), 3,63 (с, 3H), 2,77 – 2,64 (м, 4H), 2,07 – 1,98 (м, 1H), 1,96 – 1,87 (м, 2H), 1,05 – 0,97 (м, 2H), 0,92 – 0,83 (м, 2H). Свободное основание соединения **115b** превращали в соль HCl путем растворения (1,0 г, 2,45 ммоль) в EtOH (20 мл), добавляя 14% HCl в EtOH (2 мл) и перемешивая в течение 1 ч при КТ с получением после обработки HCl соли 2-циклопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-амина (**115b**) (1,00 г, выход 92%) в виде белого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 11,18 (с, 1H, D<sub>2</sub>O обменивающийся), 8,33 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 7,83 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 6,96 (с, 2H), 3,89 (с, 6H), 3,71 (с, 3H), 3,04 (т, *J* = 7,7 Гц, 2H), 2,91 (т, *J* = 7,5 Гц, 2H), 2,41 – 2,12 (м, 3H), 1,48 – 1,23 (м, 4H); МС (ИЭР+): 408,3 (M+1); Анализ рассчитывали для C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>·2,65 H<sub>2</sub>O·1,85 HCl: С, 50,56; Н, 6,20; Cl, 12,55; N, 13,40; найдено: С, 50,65; Н, 6,08; Cl, 12,63; N, 13,37.

Схема 116



Получение 1,6-дициклопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пирозоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**116d**)

Стадия-1: Получение 6-хлор-1-циклопропил-1H-пирозоло[3,4-d]пиримидин-4-ола (**116a**)

5

Соединение **116a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 7, из 4,6-дихлор-1-циклопропил-1H-пирозоло[3,4-d]пиримидина (**14c**) (11,5 г, 50,21 ммоль) в водном растворе NaOH (2N, 62,5 мл) и нагревая при 90 °С в течение 1 ч с получением после обработки 6-хлор-1-циклопропил-1H-пирозоло[3,4-d]пиримидин-4-ола (**116a**) (9,0 г, выход 85%) в виде желтого твердого вещества и использовали в таком виде для следующей стадии; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 13,19 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 3,81 – 3,72 (м, 1H), 1,17 – 1,06 (м, 4H).

10

Стадия-2: Получение 1,6-дициклопропил-1H-пирозоло[3,4-d]пиримидин-4-ола (**116b**)

Соединение **116b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы

15

1, из 6-хлор-1-циклопропил-1H-пирозоло[3,4-d]пиримидин-4-ола (**116a**) (5,5 г, 26,11 ммоль) в 1,4-диоксане/толуоле (110 мл; соотношение 1:1), используя циклопропилбороновую кислоту (**7b**) (5,60 г, 65,28 ммоль), аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,13 г, 2,61 ммоль), раствор K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (22,17 г, 104,45 ммоль) в воде (4,4 мл) и нагревая при 110 °С в течение 12 ч с получением после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюируя MeOH в ДХМ 0–3,5%] 1,6-дициклопропил-1H-пирозоло[3,4-d]пиримидин-4-ола (**116b**) (1,95 г, выход 35%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,28 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 3,82 – 3,71 (м, 1H), 2,11 – 1,96 (м, 1H), 1,15 – 0,97 (м, 8H).

20

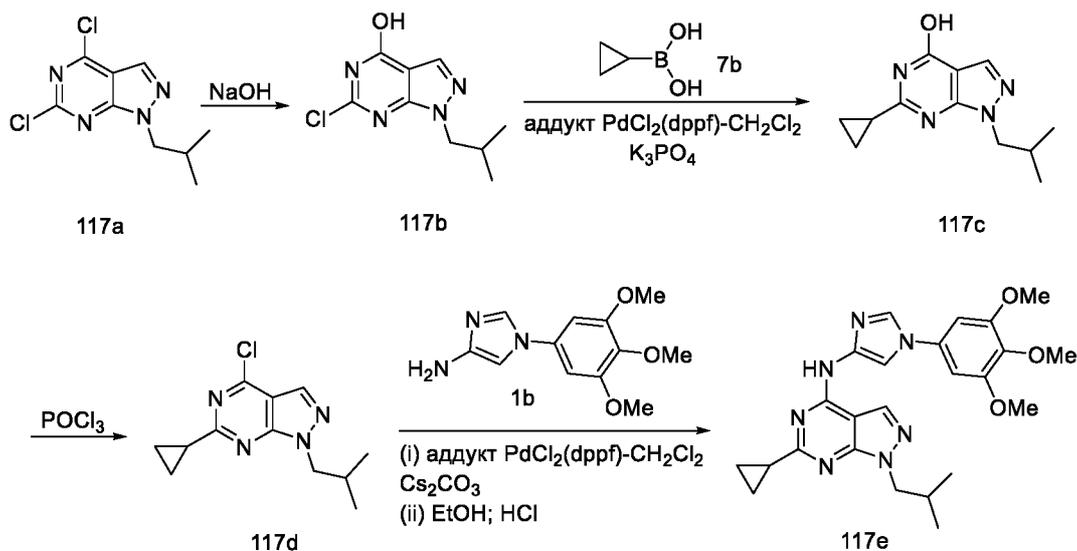
Стадия-3: Получение 4-хлор-1,6-дициклопропил-1H-пирозоло[3,4-d]пиримидина (**116c**)

Соединение **116c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 7, из 1,6-дициклопропил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ола (**116b**) (2,0 г, 9,25 ммоль), используя POCl<sub>3</sub> (80,83 г, 527,19 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 1 ч с получением после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюируя EtOAc в н-гептане от 0–20%] с получением 4-хлор-1,6-дициклопропил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**116c**) (1,5 г, выход 69%) в виде маслянистой массы; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,26 (с, 1H), 3,95 – 3,83 (м, 1H), 2,37 – 2,23 (м, 1H), 1,27 – 1,08 (м, 8H).

Стадия-4: Получение 1,6-дициклопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**116d**)

Соединение **116d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 схемы 112, из 4-хлор-1,6-дициклопропил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**116c**) (1,5 г, 6,39 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл), используя 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (**1b**) (1,67 г, 6,71 ммоль), карбонат цезия (4,16 г, 12,78 ммоль), аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,208 г, 0,25 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 12 ч с получением после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюируя MeOH в ДХМ от 0–3%] свободного основания 1,6-дициклопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**116d**) (1,2 г, выход 42%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,78 (с, 1H), 8,37 – 8,12 (м, 2H), 7,94 (с, 1H), 6,94 (с, 2H), 3,89 (с, 6H), 3,86 – 3,77 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 2,22 – 2,11 (м, 1H), 1,24 – 1,12 (м, 4H), 1,12 – 0,96 (м, 4H). Свободное основание соединения **116d** превращали в соль HCl путем растворения (1,1 г, 2,46 ммоль) в EtOH (22 мл), добавляя 14% HCl в EtOH (2,2 мл) и перемешивая в течение 1 ч при КТ с получением после обработки HCl соли 1,6-дициклопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**116d**) (1,05 г, выход 88%) в виде белого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,90 (с, 1H, D<sub>2</sub>O обменивающийся), 8,38 – 8,15 (м, 2H), 7,95 (д, *J* = 1,7 Гц, 1H), 6,96 (с, 2H), 3,89 (с, 6H), 3,89 – 3,79 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 2,23 – 2,13 (м, 1H), 1,28 – 1,12 (м, 4H), 1,12 – 0,99 (м, 4H); МС (ИЭР+): 448,3 (M+1); (ИЭР-): 446,2 (M-1); Анализ рассчитывали для C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>·1,25 H<sub>2</sub>O·HCl: С, 54,54; Н, 5,67; Cl, 7,00; N, 19,36; найдено: С, 54,36; Н, 5,33; Cl, 6,91; N, 19,22.

Схема 117



Получение 6-циклопропил-1-изобутил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**117e**)

Стадия-1: Получение 6-хлор-1-изобутил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ола (**117b**)

- 5 Соединение **117b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 7, из 4,6-дихлор-1-изобутил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**117a**) (1,35 г, 5,5 ммоль; номер CAS 1415093-40-1) в водном растворе NaOH (2N, 5,5 мл) и нагревая при 90 °C в течение 1 ч с получением после обработки 6-хлор-1-изобутил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ола (**117b**) (1,1 г, выход 88%) в виде белого твердого вещества с
- 10 металлическим оттенком, которое использовали в таком виде для следующей стадии; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 13,19 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 4,04 (д, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,26 – 2,11 (м, 1H), 0,85 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H).

Стадия-2: Получение 6-циклопропил-1-изобутил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ола (**117c**)

- 15 Соединение **117c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 1, из 6-хлор-1-изобутил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ола (**117b**) (5,0 г, 22,06 ммоль) в 1,4-диоксане/толуоле (100 мл; соотношение 1:1), используя циклопропилбороновую кислоту (**7b**) (4,73 г, 55,14 ммоль), аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,8 г, 2,20 ммоль), раствор K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (18,73 г, 88,23 ммоль) в воде (3,0 мл) и нагревая при
- 20 110 °C в течение 12 ч, с получением после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюируя MeOH в ДХМ от 0–3,5%] 6-циклопропил-1-изобутил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ола (**117c**) (3,0 г, выход 59%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц,

ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,27 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 3,98 (д,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 2,23 – 2,07 (м, 1H), 2,07 – 1,97 (м, 1H), 1,07 (д,  $J = 6,2$  Гц, 4H), 0,81 (д,  $J = 6,7$  Гц, 6H).

Стадия-3: Получение 4-хлор-6-циклопропил-1-изобутил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**117d**)

- 5 Соединение **117d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 7, из 6-циклопропил-1-изобутил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ола (**117c**) (2,0 г, 8,61 ммоль), используя  $\text{POCl}_3$  (75,24 г, 490,76 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 1 ч, с получением после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюируя EtOAc в н-гептане от 0–20%] 4-хлор-6-циклопропил-1-изобутил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин (**117d**) (2,0 г, **выход** 93%) в виде маслянистой массы;  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,33 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 4,21 (д,  $J = 7,2$  Гц, 2H), 2,36 – 2,16 (м, 2H), 1,21 – 1,07 (м, 4H), 0,85 (д,  $J = 6,6$  Гц, 6H).
- 10

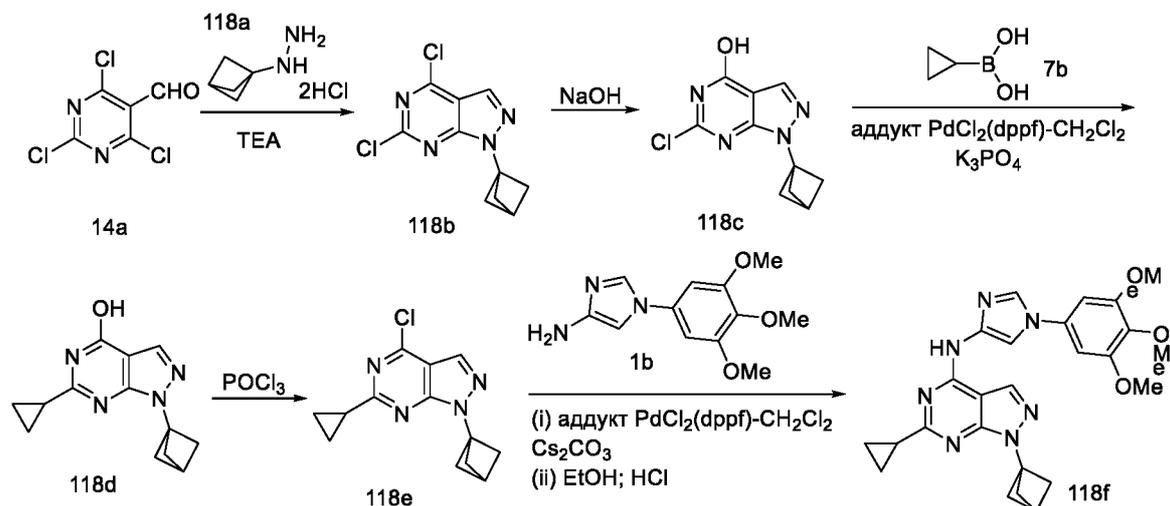
Стадия-4: Получение 6-циклопропил-1-изобутил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**117e**)

- 15 Соединение **117e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 схемы 112, из 4-хлор-6-циклопропил-1-изобутил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**117d**) (1,9 г, 7,58 ммоль) в 1,4-диоксане (38 мл), используя 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (**1b**) (1,98 г, 7,95 ммоль), карбонат цезия (4,93 г, 15,15 ммоль), аддукт  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$  (0,309 г, 0,378 ммоль) и нагревая при 90-100 °С в течение 12 ч, с
- 20 получением после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюируя MeOH в ДХМ от 0–3%] свободного основания 6-циклопропил-1-изобутил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**117e**) (1,6 г, **выход** 46%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,81 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,21 (д,  $J = 1,7$  Гц, 1H), 7,94 (д,  $J = 1,8$  Гц, 1H), 6,94 (с, 2H), 4,10 (д,  $J = 7,2$  Гц, 2H), 3,88 (с, 6H), 3,69 (с, 3H), 2,31 – 2,17 (м, 1H), 2,17 – 2,08 (м, 1H), 1,25 – 1,17 (м, 2H), 1,06 – 0,97 (м, 2H), 0,84 (д,  $J = 6,8$  Гц, 6H); МС (ИЭР+): 464,4 (M+1); (ИЭР-): 462,2 (M-1).
- 25 Свободное основание соединения **117e** превращали в соль HCl путем растворения (1,2 г, 2,59 ммоль) в EtOH (24 мл), добавляя 14% HCl в EtOH (2 мл) и перемешивая в
- 30 течение 1 ч при КТ, с получением после обработки HCl соли 6-циклопропил-1-изобутил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**117e**) (1,1 г, **выход** 85%) в виде белого твердого вещества;  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,11 (с, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  обменивающийся), 8,50 – 8,22 (м, 2H), 7,97 (д,  $J = 1,7$  Гц, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  обменивающийся), 6,98 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,89 (с, 6H),

3,70 (с, 3H), 2,34 – 2,09 (м, 2H), 1,29 – 1,14 (м, 2H), 1,13 – 0,98 (м, 2H), 0,85 (д,  $J = 6,7$  Гц, 6H); МС (ИЭР+): 464,3 (M+1); (ИЭР-): 462,1 (M-1); Анализ рассчитывали для  $C_{24}H_{29}N_7O_3 \cdot H_2O, 1,25HCl$ : С, 54,68; Н, 6,17; Cl, 8,41; N, 18,60; найдено: С, 54,75; Н, 6,32; Cl, 8,01; N, 18,66.

5

Схема 118



Получение 1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-циклопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**118f**)

10 Стадия-1: Получение 1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4,6-дихлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**118b**)

Соединение **118b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 14, из 2,4,6-трихлорпиримидин-5-карбальдегида (**14a**) (4,94 г, 23,36 ммоль) в EtOH (100 мл), используя бицикло[1.1.1]пентан-1-илгидразина гидрохлорид (**118a**) (3,99 г, 23,32 ммоль; номер CAS 1403746-38-2) в EtOH (40 мл), триэтиламин (9,46 г, 93,52 ммоль) и перемешивая при  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  в течение 2 ч с последующим перемешиванием на бане с ледяной водой в течение 1 ч (реакционную смесь выливали в ледяную воду) с получением после обработки 1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4,6-дихлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**118b**) (4,5 г, выход 76%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,54 (с, 1H), 2,75 (с, 1H), 2,45 (с, 6H).

15 Стадия-2: Получение 1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ола (**118c**)

Соединение **118c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 7, из 1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4,6-дихлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**118b**)

(4,5 г, 17,64 ммоль) в водном растворе NaOH (2N, 22 мл) и нагревая при 90 °С в течение 1 ч, с получением после обработки 1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ола (**118c**) (3,9 г, выход 94%) в виде желтого твердого вещества и использовали в таком виде для следующей стадии; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 13,24 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 2,67 (с, 1H), 2,37 (с, 6H).

5 Стадия-3: Получение 1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-циклопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ола (**118d**)

Соединение **118d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 1, из 1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ола (**118c**)

10 (1,8 г, 7,6 ммоль) в 1,4-диоксане/толуоле (36 мл; соотношение 1:1), используя циклопропилбороновую кислоту (**7b**) (1,63 г, 18,97 ммоль), аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,62 г, 0,76 ммоль), раствор K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (6,45 г, 30,42 ммоль) в воде (1,6 мл) и нагревая при 110 °С в течение 12 ч с получением после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюируя MeOH в ДХМ от 0–3,5%] 1-

15 (бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-циклопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ол (**118d**) (1,4 г, выход 76%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,32 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 2,63 (с, 1H), 2,33 (с, 6H), 2,08 – 1,96 (м, 1H), 1,07 (д, *J* = 6,1 Гц, 4H).

Стадия-4: Получение 1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-хлор-6-циклопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**118e**)

20 Соединение **118e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 7, из 1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-циклопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ола (**118d**) (2,2 г, 9,08 ммоль), используя POCl<sub>3</sub> (79,36 г, 517,58 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 1 ч с получением после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюируя EtOAc в н-гептане от 0–20%] 1-

25 (бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-хлор-6-циклопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**118e**) (1,7 г, выход 72%) в виде маслянистой массы; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,32 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 2,73 (с, 1H), 2,44 (д, *J* = 1,7 Гц, 6H), 2,27 (с, 1H), 1,20 – 1,05 (м, 4H).

30 Стадия-5: Получение 1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-циклопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**118f**)

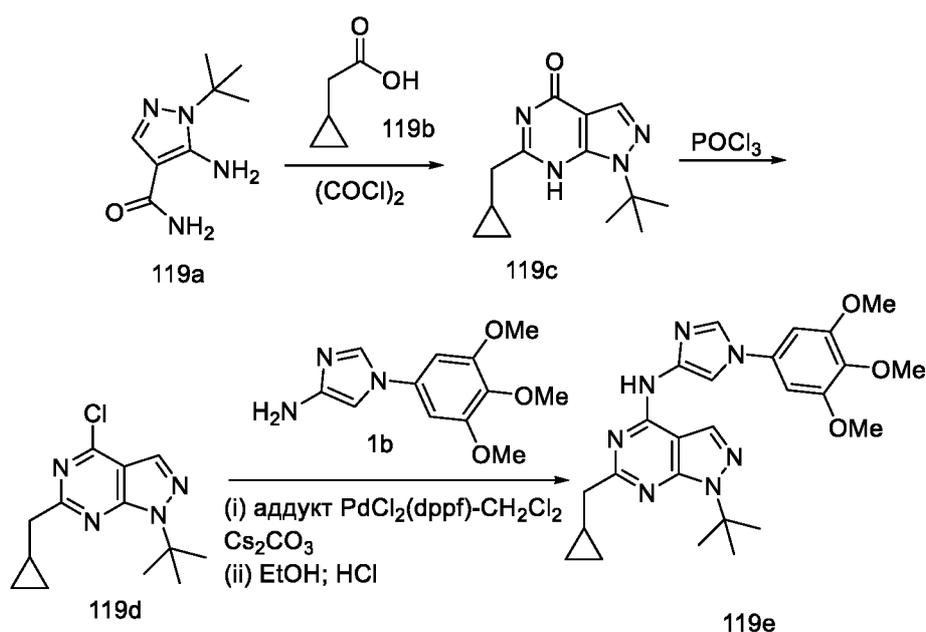
Соединение **118f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 схемы 112, из 1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-хлор-6-циклопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**118e**) (1,7 г, 6,52 ммоль) в 1,4-диоксане (37 мл), используя 1-(3,4,5-

триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (**1b**) (1,7 г, 6,84 ммоль), карбонат цезия (4,24 г, 13,04 ммоль), аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,26 г, 0,32 ммоль) и нагревая при 90 °C в течение 12 ч с получением после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюируя MeOH в ДХМ от 0–3%]свободного основания 1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-циклопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**118f**) (1,1 г, выход 36%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,79 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 6,94 (с, 2H), 3,89 (с, 6H), 3,70 (с, 3H), 2,67 (с, 1H), 2,41 (с, 6H), 2,17 – 2,11 (м, 1H), 1,23 – 1,17 (м, 2H), 1,07 – 1,00 (м, 2H).

10 Свободное основание соединения **118f** превращали в соль HCl путем растворения (1,05 г, 2,21 ммоль) в EtOH (20 мл), добавляя 14% HCl в EtOH (17%) (2 мл) и перемешивая в течение 1 ч при КТ с получением после обработки HCl соли 1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-циклопропил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**118f**) (1,05 г, выход 93%) в виде белого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,98 (с, 1H, D<sub>2</sub>O обменивающийся), 8,41 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,98 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 6,98 (с, 2H), 3,89 (с, 6H), 3,70 (с, 3H), 2,67 (с, 1H), 2,40 (с, 6H), 2,23 – 2,10 (м, 1H), 1,23 – 1,12 (м, 2H), 1,10 – 0,96 (м, 2H); МС (ИЭР+): 474,3 (M+1); (ИЭР-): 472,2 (M-1); Анализ рассчитывали для C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>·1,25H<sub>2</sub>O·1,5HCl: С, 54,52; Н, 5,67; Cl, 9,66; N, 17,80; найдено: С, 54,75; Н, 5,58; Cl, 9,62; N, 17,86.

20

Схема 119



Получение 1-(*tert*-бутил)-6-(циклопропилметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**119e**)

Стадия-1: Получение 1-(*трет*-бутил)-6-(циклопропилметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(7H)-она (**119c**)

Соединение **119c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 27, используя 2-циклопропилуксусную кислоту (**119b**) (5,0 г, 49,94 ммоль) в ДХМ (100 мл) и оксалилхлорид (19,0 г, 149,82 ммоль), ДМФА (5 капель) и перемешивая при КТ в течение 1,5 ч с получением после обработки 2-циклопропилацетилхлорида (6 г). К раствору 5-амино-1-(*трет*-бутил)-1H-пиразол-4-карбоксамиды (**119a**) (5,0 г, 27,44 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) добавляли 2-циклопропилацетилхлорид (6 г) в 1,4-диоксане (60 мл) при КТ и перемешивая при КТ в течение 12 ч с получением после обработки и очистки, используя колоночную хроматографию [силикагель, элюируя MeOH в ДХМ от 0–5%], 1-(*трет*-бутил)-6-(циклопропилметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(7H)-он (**119c**) (2 г, выход 30%) в виде маслянистой массы; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,00 (с, 1H), 7,92 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 2,24 – 2,08 (м, 2H), 1,69 (с, 9H), 0,99 – 0,82 (м, 1H), 0,26 (д, *J* = 5,0 Гц, 2H), 0,10 (д, *J* = 4,9 Гц, 2H).

Стадия-2: Получение 1-(*трет*-бутил)-4-хлор-6-(циклопропилметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**119d**)

Соединение **119d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 7, из 1-(*трет*-бутил)-6-(циклопропилметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(7H)-она (**119c**) (2,5 г, 10,15 ммоль), используя POCl<sub>3</sub> (90,26 г, 588,68 ммоль) и нагревая при 100 °C в течение 1 ч с получением после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюируя MeOH в ДХМ от 0–10%] 1-(*трет*-бутил)-4-хлор-6-(циклопропилметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**119d**) (1,5 г, выход 56%) в виде маслянистой массы; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,02 (с, 1H), 2,58 (д, *J* = 7,0 Гц, 2H), 1,49 (с, 9H), 0,61 – 0,51 (м, 1H), 0,30 – 0,17 (м, 2H), 0,02 – -0,10 (м, 2H).

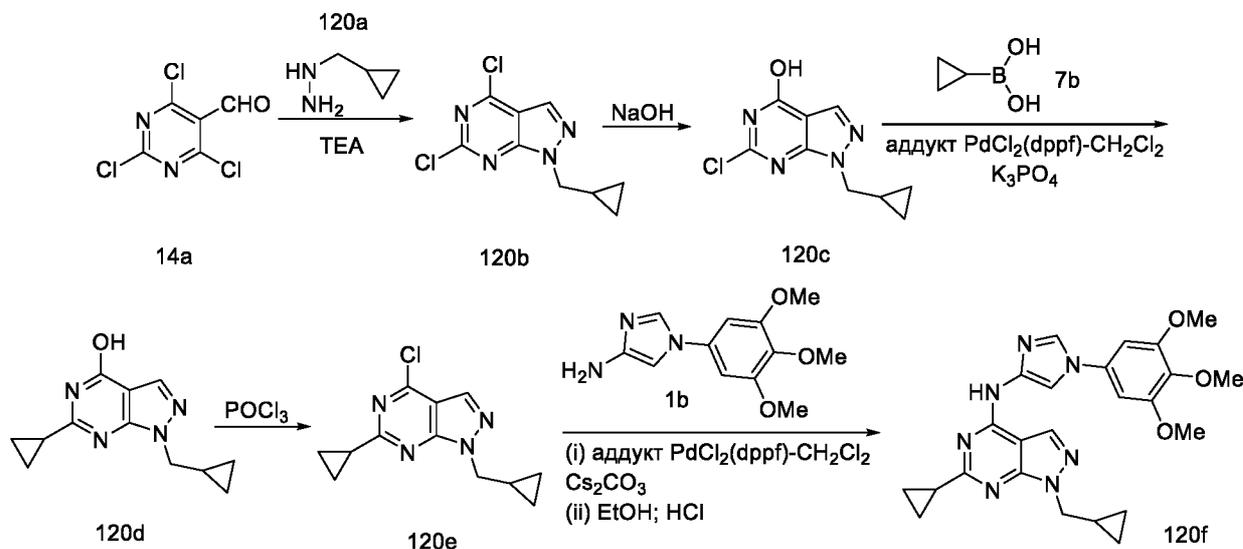
Стадия-3: Получение 1-(*трет*-бутил)-6-(циклопропилметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**119e**)

Соединение **119e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 схемы 7, из 1-(*трет*-бутил)-4-хлор-6-(циклопропилметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**119d**) (1,5 г, 5,67 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл), используя 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (**1b**) (1,69 г, 6,78 ммоль), карбонат цезия (3,69 г, 11,33 ммоль), аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,46 г, 0,56 ммоль) и нагревая при 100 °C в течение 14 ч с получением после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюируя MeOH в ДХМ от 0–10%] свободного основания 1-(*трет*-бутил)-6-(циклопропилметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-

пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**119e**) (900 мг, выход 33%) в виде белого твердого вещества;  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,73 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,15 (д,  $J = 16,8$  Гц, 2H), 6,92 (с, 2H), 3,87 (с, 6H), 3,70 (с, 3H), 2,75 (д,  $J = 6,9$  Гц, 2H), 1,73 (с, 9H), 1,23 (с, 1H), 0,56 – 0,46 (м, 2H), 0,35 – 0,27 (м, 2H). Свободное основание соединения **119e** превращали в соль HCl путем растворения (600 мг, 1,26 ммоль) в EtOH (18 мл), добавляя 14% HCl в EtOH (1,8 мл) и перемешивая в течение 1 ч при КТ с получением после обработки HCl соли 1-(*трет*-бутил)-6-(циклопропилметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**119e**) (550 мг, выход 85%) в виде белого твердого вещества;  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,30 (с, 1H, D $_2$ O обменивающийся), 8,39 (с, 2H), 8,06 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 6,97 (с, 2H), 3,88 (с, 6H), 3,70 (с, 3H), 2,80 (д,  $J = 6,9$  Гц, 2H), 1,74 (с, 9H), 1,26 (дк,  $J = 8,0, 5,2$  Гц, 1H), 0,64 – 0,49 (м, 2H), 0,41 – 0,24 (м, 2H); МС (ИЭР+): 478,2 (M+1); (ИЭР-): 476,2 (M-1); Анализ рассчитывали для C $_{25}$ H $_{31}$ N $_7$ O $_3$ ·2H $_2$ O·HCl: C, 54,59; H, 6,60; Cl, 6,45; N, 17,83; найдено: C, 54,44; H, 6,52; Cl, 6,25; N, 17,78.

15

Схема 120



Получение 6-циклопропил-1-(циклопропилметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**120f**)

Стадия-1: Получение 4,6-дихлор-1-(циклопропилметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**120b**)

Соединение **120b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 14, из 2,4,6-трихлорпиримидин-5-карбальдегида (**14a**) (76,0 г, 359,46 ммоль) в EtOH (1146 мл), используя (циклопропилметил)гидразин (**120a**) (31,0 г, 359,45 ммоль; номер

CAS 40487-93-2) в EtOH (380 мл), триэтиламин (100,2 мл, 718,9 ммоль) и перемешивая при -78 °С до КТ в течение 2 ч, с получением после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюируя EtOAc в н-гептане от 10–100%] 4,6-дихлор-1-(циклопропилметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**120b**) (46,2 г, выход 53%) в виде зеленой жидкости; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,64 – 8,49 (м, 1H), 4,30 (д, *J* = 7,1 Гц, 2H), 1,22 – 1,11 (м, 1H), 0,60 – 0,50 (м, 2H), 0,46 – 0,40 (м, 2H). Стадия-2: Получение 6-хлор-1-(циклопропилметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ола (**120c**)

Соединение **120c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 7, из 4,6-дихлор-1-(циклопропилметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**120b**) (30,0 г, 123,41 ммоль) в водном растворе NaOH (2N, 300 мл) и нагревая при 90 °С в течение 2 ч, с получением после обработки 6-хлор-1-(циклопропилметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ола (**120c**) (21,9 г, выход 79%) в виде белого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 13,19 (с, 1H), 8,09 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 4,10 (д, *J* = 7,0 Гц, 2H), 1,36 – 1,19 (м, 1H), 0,56 – 0,47 (м, 2H), 0,40 – 0,33 (м, 2H).

Стадия-3: Получение 6-циклопропил-1-(циклопропилметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ола (**120d**)

Соединение **120d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 1, из 6-хлор-1-(циклопропилметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ола (**120c**) (10,0 г, 44,51 ммоль) в толуоле (332 мл), используя циклопропилбороновую кислоту (**7b**) (7,64 г, 89,03 ммоль), аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3,63 г, 4,45 ммоль), раствор K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (37,79 г, 178,04 ммоль) в воде (22 мл) и нагревая при 110 °С в течение 14 ч, с получением после обработки и растирания с метанолом 6-циклопропил-1-(циклопропилметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ола (**120d**) (3,9 г, выход 38%) в виде желтого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,27 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 4,03 (д, *J* = 7,1 Гц, 2H), 2,10 – 1,96 (м, 1H), 1,28 – 1,15 (м, 1H), 1,07 (д, *J* = 6,3 Гц, 4H), 0,54 – 0,43 (м, 2H), 0,41 – 0,32 (м, 2H).

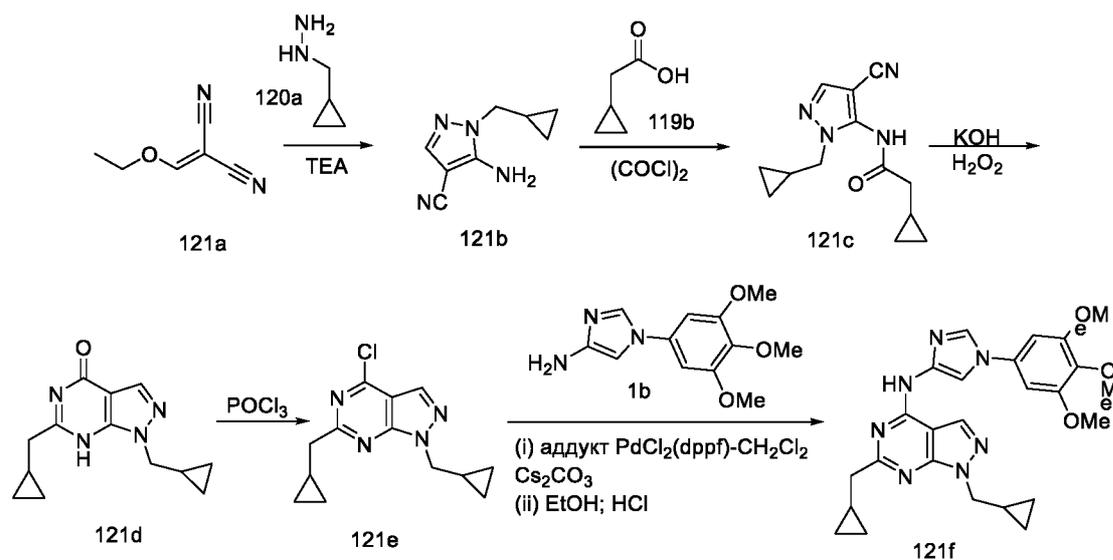
Стадия-4: Получение 4-хлор-6-циклопропил-1-(циклопропилметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**120e**)

Соединение **120e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 7, из 6-циклопропил-1-(циклопропилметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ола (**120d**) (3,2 г, 13,90 ммоль), используя POCl<sub>3</sub> (64 мл) и нагревая при 100 °С в течение 2 ч, с получением после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюируя EtOAc в н-гептане от 0–10%] 4-хлор-6-

циклопропил-1-(циклопропилметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**120e**) (3,2 г, выход 92%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,47 – 8,11 (м, 1H), 4,25 (д, *J* = 7,0 Гц, 2H), 2,36 – 2,18 (м, 1H), 1,19 – 1,06 (м, 4H), 0,95 – 0,78 (м, 1H), 0,62 – 0,46 (м, 2H), 0,46 – 0,36 (м, 2H).

- 5 Стадия-5: Получение 6-циклопропил-1-(циклопропилметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**120f**)
- Соединение **120f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 схемы 112, из 4-хлор-6-циклопропил-1-(циклопропилметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**120e**) (3,28 г, 13,19 ммоль) в 1,4-диоксане (65,6 мл), используя 1-(3,4,5-
- 10 триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (**1b**) (3,94 г, 15,83 ммоль), карбонат цезия (8,59 г, 26,38 ммоль), аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,538 г, 0,66 ммоль) и нагревая при 100 °C в течение 14 ч, с получением после обработки и растирания с метанолом свободного основания 6-циклопропил-1-(циклопропилметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**120f**) (2,6 г, выход 43%) в виде
- 15 белого твердого вещества с металлическим оттенком; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,80 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 6,95 (с, 2H), 4,16 (д, *J* = 6,8 Гц, 2H), 3,89 (с, 6H), 3,70 (с, 3H), 2,15 (с, 1H), 1,28 (с, 1H), 1,21 (с, 2H), 1,06 – 0,97 (м, 2H), 0,52 – 0,36 (м, 4H). Свободное основание соединения **120f** превращали в соль HCl путем растворения (1,5 г, 3,25 ммоль) в EtOH (7,5 мл), добавляя 14% HCl в EtOH (3 мл) и
- 20 перемешивая в течение 1 ч при КТ с получением после обработки HCl соли 6-циклопропил-1-(циклопропилметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**120f**) (1,4 г, выход 86%) в виде белого
- твердого вещества с металлическим оттенком; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 11,20 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,98 (д, *J* = 1,7 Гц, 1H), 6,99 (с, 2H), 4,20 (д, *J* = 7,0 Гц, 2H), 3,89 (с, 6H), 3,71 (с, 3H), 2,32 – 2,13 (м, 1H), 1,37 – 1,16 (м, 3H), 1,12 – 1,01 (м, 2H), 0,54 – 0,45 (м, 2H), 0,45 – 0,36 (м, 2H); МС (ИЭР+): 462,3 (M+1); (ИЭР-): 460,2 (M-1); Анализ рассчитывали для C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>·1,75H<sub>2</sub>O·HCl: C, 54,44; H, 6,00; Cl, 6,69; N, 18,52; найдено: C, 54,44; H, 5,85; Cl, 6,74; N, 18,45.

Схема 121



Получение 1,6-бис(циклопропилметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**121f**)

Стадия-1: Получение 5-амино-1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-карбонитрила (**121b**)

5

К перемешиваемому раствору 2-(этоксиметил)малононитрила (**121a**) (38,0 г, 311,14 ммоль; номер CAS 123-06-8) в EtOH (760,0 мл) по каплям добавляли триэтиламин (31,48 г, 311,14 ммоль), (циклопропилметил)гидразин (**120a**) (26,80 г, 311,14 ммоль) при КТ и перемешивали при 60 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, а полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии. [силикагель, элюируя EtOAc] с получением 5-амино-1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-карбонитрила (**121b**) (14,0 г, выход 28%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 7,52 (с, 1H), 6,54 (с, 2H), 3,77 (д, *J* = 6,9 Гц, 2H), 1,23 – 1,04 (м, 1H), 0,51 – 0,36 (м, 2H), 0,32 (дт, *J* = 5,1, 2,8 Гц, 2H).

10

15

Стадия-2: Получение N-(4-циано-1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-5-ил)-2-циклопропилацетамида (**121c**)

Соединение **121c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 27, используя 2-циклопропилуксусную кислоту (**119b**) (4,5 г, 44,95 ммоль) в ДХМ (90 мл), оксалилхлорид (17,11 г, 134,83 ммоль), ДМФА (5 капель) и перемешивая при КТ в течение 4,5 ч, с получением после обработки 2-циклопропилацетилхлорида (5,5 г). К раствору 5-амино-1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-карбонитрила (**121b**) (3,0 г, 18,50 ммоль) в 1,4-диоксане (300 мл) добавляли 2-циклопропилацетилхлорид (5,5 г) в 1,4-диоксане (55 мл) при КТ и перемешивали при 60 °С в течение 12 ч. Это дало после обработки N-(4-циано-1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-5-ил)-2-

20

циклопропилацетамид (**121c**) (4 г, выход 88%) и использовали в таком виде для следующей стадии.

Стадия-3: Получение 1,6-бис(циклопропилметил)-1,7-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она (**121d**)

5 К перемешиваемому раствору N-(4-циано-1-(циклопропилметил)-1Н-пиразол-5-ил)-2-циклопропилацетамида (**121c**) (3,5 г, 14,33 ммоль) в водном растворе KOH (5N, 34,4 мл) по каплям добавляли H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (50% в воде, 70,0 мл) при КТ и перемешивали при 85 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, доводили до кислого pH, используя 1N HCl, и экстрагировали этилацетатом (2 x 500 мл). Органический слой  
10 промывали солевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали с получением 1,6-бис(циклопропилметил)-1,7-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она (**121d**) (2,5 г, выход 71%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,03 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 4,12 (д, *J* = 7,0 Гц, 2H), 2,52 (с, 2H), 1,34 – 1,06 (м, 2H), 0,55 – 0,32 (м, 6H), 0,32 – 0,22 (м, 2H).

15 Стадия-4: Получение 4-хлор-1,6-бис(циклопропилметил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**121e**)

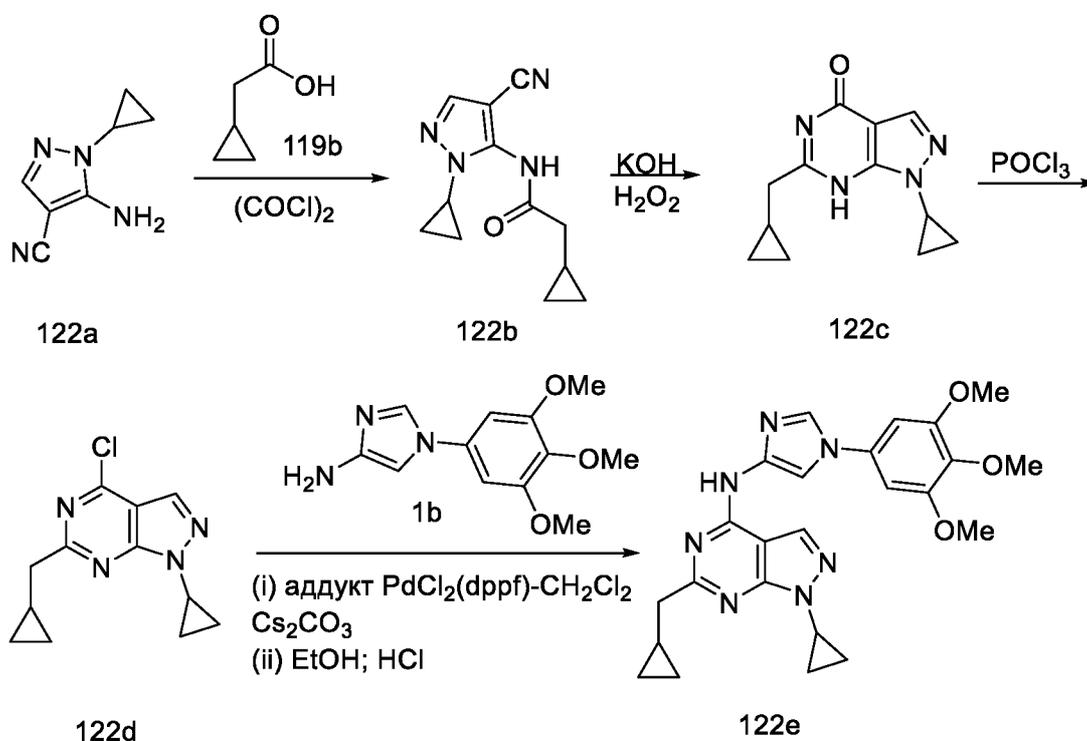
Соединение **121e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 7, из 1,6-бис(циклопропилметил)-1,7-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она (**121d**) (2,0 г, 8,19 ммоль), используя POCl<sub>3</sub> (71,54 г, 466,63 ммоль) и нагревая при 100  
20 °С в течение 1 ч, с получением после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюируя MeOH в ДХМ от 0–10%] 4-хлор-1,6-бис(циклопропилметил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**121e**) (1,65 г, выход 77%) в виде маслянистой массы; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,14 (с, 1H), 4,05 (д, *J* = 7,1 Гц, 2H), 2,59 (д, *J* = 7,1 Гц, 2H), 1,14 – 0,88 (м, 2H), 0,35 – 0,13 (м, 6H), 0,07 – -0,21 (м,  
25 2H).

Стадия-5: Получение 1,6-бис(циклопропилметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1Н-имидазол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**121f**)

Соединение **121f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 схемы 112, из 4-хлор-1,6-бис(циклопропилметил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**121e**) (1,65  
30 г, 6,28 ммоль) в 1,4-диоксане (33 мл), используя 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1Н-имидазол-4-амин (**1b**) (1,64 г, 6,59 ммоль), карбонат цезия (4,069 г, 12,55 ммоль), аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,256 г, 0,313 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 4 ч с получением после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюируя MeOH в ДХМ от 0–10%] свободного основания 1,6-

бис(циклопропилметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-  
 пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**121f**) (1,1 г, выход 37%) в виде белого твердого  
 вещества с металлическим оттенком;  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,85 (с, 1H), 8,39  
 (с, 1H), 8,17 (д,  $J = 12,7$  Гц, 2H), 6,92 (с, 2H), 4,17 (д,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 3,87 (с, 6H), 3,69 (с,  
 5 3H), 2,75 (д,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 1,44 – 1,12 (м, 2H), 0,56 – 0,44 (м, 4H), 0,43 – 0,37 (м, 2H),  
 0,34 – 0,28 (м, 2H). Свободное основание соединения **121f** превращали в соль HCl  
 путем растворения (1,0 г, 2,10 ммоль) в EtOH (20 мл), добавляя 14% HCl в EtOH (3 мл)  
 и перемешивая в течение 1 ч при КТ с получением после обработки HCl соли 1,6-  
 бис(циклопропилметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-  
 10 пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**121f**) (0,7 г, выход 65%) в виде белого твердого  
 вещества;  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,79 (с, 1H, D<sub>2</sub>O обменивающийся), 8,47 (с,  
 2H), 8,09 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 6,99 (с, 2H), 4,23 (д,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 3,89 (с, 6H), 3,71 (с,  
 3H), 2,83 (д,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 1,38 – 1,18 (м, 2H), 0,65 – 0,55 (м, 2H), 0,55 – 0,47 (м, 2H),  
 0,47 – 0,41 (м, 2H), 0,41 – 0,32 (м, 2H); МС (ИЭР+): 476,3 (M+1); (ИЭР-): 474,2 (M-1);  
 15 Анализ рассчитывали для C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>·1,1H<sub>2</sub>O·1,1HCl: С, 56,08; Н, 6,08; Cl, 7,28; N,  
 18,31; найдено: С, 56,04; Н, 5,98; Cl, 7,48; N, 18,18.

Схема 122



Получение 1-циклопропил-6-(циклопропилметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-  
 20 имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**122e**)

Стадия-1: Получение N-(4-циано-1-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-циклопропилацетамида (**122b**)

Соединение **122b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 27, используя 2-циклопропилуксусную кислоту (**119b**) (4,1 г, 40,95 ммоль) в ДХМ (82 мл), оксалилхлорид (10,53 г, 83,01 ммоль), ДМФА (5 капель) и перемешивая при КТ в течение 1,5 ч с получением после обработки 2-циклопропилацетилхлорида (4,8 г). К раствору 5-амино-1-циклопропил-1H-пиразол-4-карбонитрила (**122a**) (3,0 г, 20,25 ммоль) в 1,4-диоксане (60 мл) добавляли 2-циклопропилацетилхлорид (4,8 г) в 1,4-диоксане (15 мл) при КТ перемешивали при 60 °С в течение 12 ч с получением после обработки N-(4-циано-1-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-циклопропилацетамида (**122b**) (4,66 г, выход 100%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком, которое использовали в таком виде для следующей стадии.

Стадия-2: Получение 1-циклопропил-6-(циклопропилметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(7H)-она (**122c**)

Соединение **122c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 121, из N-(4-циано-1-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-циклопропилацетамида (**122b**) (4,66 г, 20,24 ммоль) в водном растворе KOH (5N, 48,5 мл), используя H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30% в воде, 93,2 мл) и перемешивая при 85 °С в течение 2 ч с получением после обработки и очистки 1-циклопропил-6-(циклопропилметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(7H)-она (**122c**) (2,5 г, выход 54%) в виде белого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,04 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 3,92 – 3,79 (м, 1H), 2,52 (д, *J* = 7,7 Гц, 2H), 1,27 – 1,04 (м, 5H), 0,55 – 0,43 (м, 2H), 0,34 – 0,23 (м, 2H).

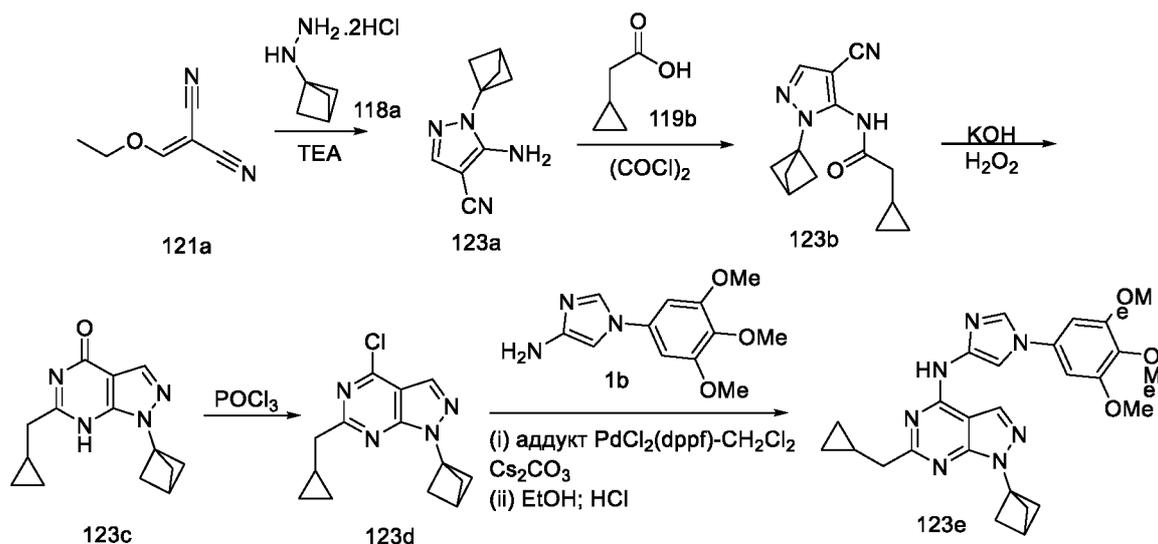
Стадия-3: Получение 4-хлор-1-циклопропил-6-(циклопропилметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**122d**)

Соединение **122d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 7, из 1-циклопропил-6-(циклопропилметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(7H)-она (**122c**) (2,0 г, 8,69 ммоль), используя POCl<sub>3</sub> (71,51 г, 466,40 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 1 ч с получением после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюируя EtOAc в н-гептане от 0–20%] 4-хлор-1-циклопропил-6-(циклопропилметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**122d**) (1,7 г, выход 79%) в виде маслянистой массы; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,30 (с, 1H), 4,00 – 3,87 (м, 1H), 2,84 (д, *J* = 7,0 Гц, 2H), 1,25 – 1,08 (м, 5H), 0,55 – 0,41 (м, 2H), 0,32 – 0,21 (м, 2H).

Стадия-4: Получение 1-циклопропил-6-(циклопропилметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**122e**)

Соединение **122e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 схемы 112, из 4-хлор-1-циклопропил-6-(циклопропилметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**122d**) (1,7 г, 6,84 ммоль) в 1,4-диоксане (34 мл), используя 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (**1b**) (1,78 г, 7,17 ммоль), карбонат цезия (4,45 г, 13,67 ммоль), аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,27 г, 0,34 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 12 ч с получением после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюируя MeOH в ДХМ от 0–10%] свободного основания 1-циклопропил-6-(циклопропилметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**122e**) (1,0 г, выход 32%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,83 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,17 (д, *J* = 12,0 Гц, 2H), 6,92 (с, 2H), 3,87 (с, 6H), 3,86 – 3,79 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 2,77 (д, *J* = 6,9 Гц, 2H), 1,29 (с, 1H), 1,22 – 1,01 (м, 4H), 0,58 – 0,46 (м, 2H), 0,43 – 0,25 (м, 2H). Свободное основание соединения **122e** превращали в соль HCl путем растворения (1,0 г, 2,17 ммоль) в EtOH (20 мл), добавляя 14% HCl в EtOH (3 мл) и перемешивая в течение 1 ч при КТ с получением после обработки HCl соли 1-циклопропил-6-(циклопропилметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**122e**) (0,95 г, выход 88%) в виде белого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,05 (с, 1H, D<sub>2</sub>O обменивающийся), 8,87 – 8,19 (м, 2H), 8,06 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,00 (с, 2H), 3,98 – 3,89 (м, 1H), 3,88 (с, 6H), 3,70 (с, 3H), 2,86 (д, *J* = 7,0 Гц, 2H), 1,35 – 1,01 (м, 5H), 0,69 – 0,51 (м, 2H), 0,46 – 0,27 (м, 2H); MS (ИЭР+): 462,3 (M+1); (ИЭР-): 460,2 (M-1); Анализ рассчитывали для C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>·1,25H<sub>2</sub>O·1,25 HCl: C, 54,43; H, 5,85; Cl, 8,37; N, 18,51; найдено: C, 54,30; H, 5,85; Cl, 8,39; N, 18,39.

Схема 123



Получение 1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(циклопропилметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**123e**)

Стадия-1: Получение 5-амино-1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-пиразол-4-карбонитрила (**123a**)

5

Соединение **123a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 121, из 2-(этоксиметилен)малонитрила (**121a**) (7,13 г, 58,38 ммоль) в EtOH (200 мл), используя триэтиламин (11,83 г, 116,91 ммоль) и бицикло[1.1.1]пентан-1-илгидразина гидрохлорид (**118a**) (10,0 г, 58,45 ммоль; номер CAS 1403746-38-2) с получением после обработки и очистки, используя колоночную хроматографию [силикагель, элюируя EtOAc от 0–45%] 5-амино-1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-пиразол-4-карбонитрила (**123a**) (6,0 г, выход 59%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,50 (с, 1H), 6,40 (с, 2H), 2,55 (с, 1H), 2,29 (с, 6H).

10

Стадия-2: Получение N-(1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-циано-1H-пиразол-5-ил)-2-циклопропилацетамида (**123b**)

15

Соединение **123b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 27, используя 2-циклопропилуксусную кислоту (**119b**) (3,5 г, 34,96 ммоль) в ДХМ (70 мл) и оксалилхлорид (13,31 г, 104,87 ммоль), ДМФА (5 капель) и перемешивая при КТ в течение 4,5 ч с получением после обработки 2-циклопропилацетилхлорида (4,13 г). К раствору 5-амино-1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-пиразол-4-карбонитрила (**123a**) (3,0 г, 17,22 ммоль) в 1,4-диоксане (90 мл) добавляли 2-циклопропилацетилхлорид (4,13 г) в 1,4-диоксане (50 мл) при КТ и нагревали при 60 °С в течение 12 ч с получением после обработки N-(1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-циано-1H-пиразол-5-

20

ил)-2-циклопропилацетамида (**123b**) (4,2 г), который использовали в таком виде для следующей стадии; МС (ИЭР+): 257,3 (М+1); (ИЭР-): 255,2 (М-1).

Стадия-3: Получение 1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(циклопропилметил)-1,7-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она (**123c**)

- 5 Соединение **123c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 121, из N-(1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-циано-1Н-пиразол-5-ил)-2-циклопропилацетамида (**123b**) (3,0 г, 11,70 ммоль) в КОН (5N) (28,1 мл), используя H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (50% в воде) (60 мл) и перемешивая при 85 °С в течение 2 ч с получением после обработки и очистки 1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(циклопропилметил)-1,7-  
10 дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она (**123c**) (2,4 г, выход 80%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,05 (с, 1Н), 7,97 (с, 1Н), 2,66 (с, 1Н), 2,52 (с, 2Н), 2,38 (с, 6Н), 1,14 (дп, *J* = 10,9, 3,9, 2,9 Гц, 1Н), 0,56 – 0,44 (м, 2Н), 0,32 – 0,21 (м, 2Н).

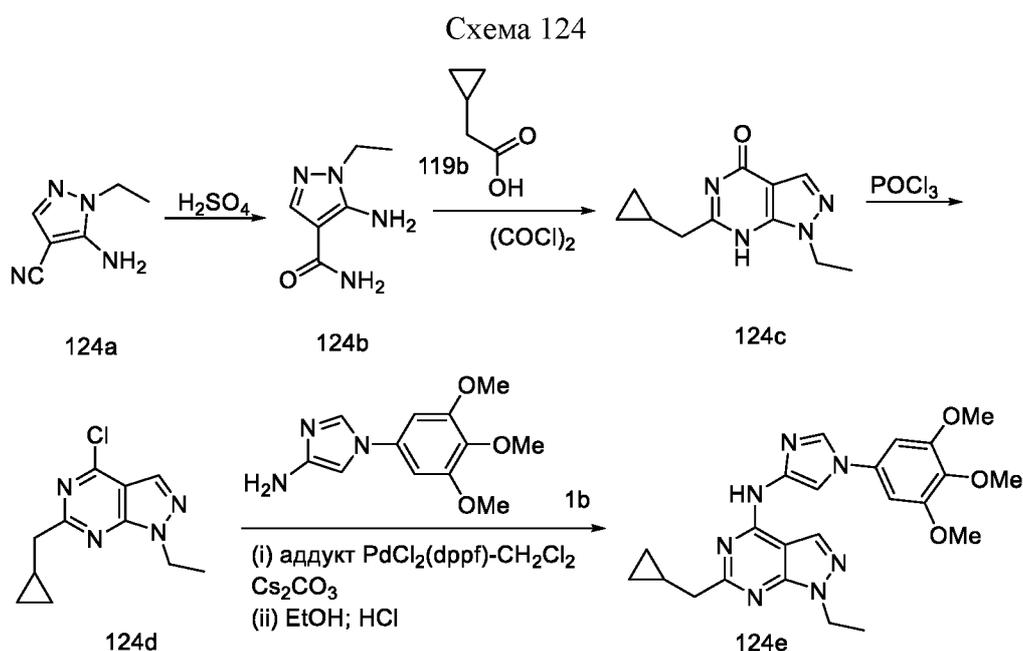
Стадия-4: Получение 1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-хлор-6-(циклопропилметил)-1Н-  
15 пиразоло[3,4-d]пиримидина (**123d**)

- Соединение **123d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 7, из 1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(циклопропилметил)-1,7-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она (**123c**) (2,0 г, 7,80 ммоль), используя POCl<sub>3</sub> (68,19 г, 444,77 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 1 ч с получением после обработки и  
20 очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюируя EtOAc в н-гептане от 0–30% ] 1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-хлор-6-(циклопропилметил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**123d**) (1,5 г, выход 70%) в виде маслянистой массы; <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,37 (с, 1Н), 2,84 (д, *J* = 7,0 Гц, 2Н), 2,72 (с, 1Н), 2,45 (с, 6Н), 1,32 – 1,13 (м, 1Н), 0,57 – 0,42 (м, 2Н), 0,37 – 0,18 (м, 2Н).

- 25 Стадия-5: Получение 1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(циклопропилметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1Н-имидазол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**123e**)

- Соединение **123e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 схемы 112, из 1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-хлор-6-(циклопропилметил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**123d**) (1,4 г, 5,10 ммоль) в 1,4-диоксане (28 мл), используя 1-(3,4,5-  
30 триметоксифенил)-1Н-имидазол-4-амин (**1b**) (1,64 г, 6,58 ммоль), карбонат цезия (3,32 г, 10,19 ммоль), аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,208 г, 0,254 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 4 ч с получением после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюируя MeOH в ДХМ от 0–10%] свободного основания 1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(циклопропилметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-

1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**123e**) (1,1 г, выход 44%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,82 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,16 (д, *J* = 14,6 Гц, 2H), 6,92 (с, 2H), 3,87 (с, 6H), 3,70 (с, 3H), 2,75 (д, *J* = 6,9 Гц, 2H), 2,67 (с, 1H), 2,41 (с, 6H), 1,52 – 1,12 (м, 1H), 0,64 – 0,46 (м, 2H), 0,46 – 0,25 (м, 2H). Свободное основание соединения **123e** превращали в соль HCl путем растворения (1,0 г, 2,05 ммоль) в EtOH (20 мл), добавляя 14% HCl в EtOH (3 мл) и перемешивая в течение 1 ч при КТ с получением после обработки HCl соли 1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(циклопропилметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**123e**) (0,7 г, выход 65%) в виде белого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 11,64 (с, 1H, D<sub>2</sub>O обменивающийся), 8,72 – 8,24 (м, 2H), 8,08 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 6,99 (с, 2H), 3,89 (с, 6H), 3,71 (с, 3H), 2,81 (д, *J* = 7,0 Гц, 2H), 2,70 (с, 1H), 2,43 (с, 6H), 1,36 – 1,17 (м, 1H), 0,65 – 0,53 (м, 2H), 0,40 – 0,32 (м, 2H); МС (ИЭР+): 488,3 (M+1); (ИЭР-): 486,2 (M-1); Анализ рассчитывали для C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>·1,25 H<sub>2</sub>O·HCl : C, 57,14; H, 5,99; Cl, 6,49; N, 17,94; найдено: C, 56,88; H, 5,97; Cl, 6,75; N, 17,82.



Получение 6-(циклопропилметил)-1-этил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**124e**)

Стадия-1: Получение 5-амино-1-этил-1H-пиразол-4-карбоксамиды (**124b**)

К конц. раствору H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (25,0 мл) порциями добавляли при 25 °С – 50 °С 5-амино-1-этил-1H-пиразол-4-карбонитрил (**124a**) (10,0 г, 73,44 ммоль; номер CAS 4788-15-2), а смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали и pH

доводили до нейтрального с помощью 3 N раствора NaOH (100 мл), а полученное твердое вещество фильтровали и сушили в печи при 60 °С с получением 5-амино-1-этил-1Н-пиразол-4-карбоксамиды (**124b**) (6,0 г, выход 53%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 7,62 (с, 1H), 7,16 (с, 1H), 6,65 (с, 1H), 6,16 (с, 2H), 3,87 (к, *J* = 7,2 Гц, 2H), 1,20 (т, *J* = 7,1 Гц, 3H).

Стадия-2: Получение 6-(циклопропилметил)-1-этил-1,7-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-она (**124c**)

Соединение **124c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 27, используя 2-циклопропилуксусную кислоту (**119b**) (4 г, 39,95 ммоль) в ДХМ (80 мл), оксалилхлорид (15,21 г, 119,85 ммоль), ДМФА (0,5 мл) и перемешивая при КТ в течение 1,5 ч с получением после обработки 2-циклопропилацетилхлорида (4,6 г). К раствору 5-амино-1-этил-1Н-пиразол-4-карбоксамиды (**124b**) (3,0 г, 19,46 ммоль,) в 1,4-диоксане (15 мл) добавляли 2-циклопропилацетилхлорид (4,6 г) в 1,4-диоксане (15 мл) при КТ и перемешивали при 60 °С в течение 16 ч с получением после обработки 6-(циклопропилметил)-1-этил-1,7-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-она (**124c**) (1,8 г неочищенного, выход 42%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком, которое использовали в таком виде для следующей стадии.

Стадия-3: Получение 4-хлор-6-(циклопропилметил)-1-этил-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидина (**124d**)

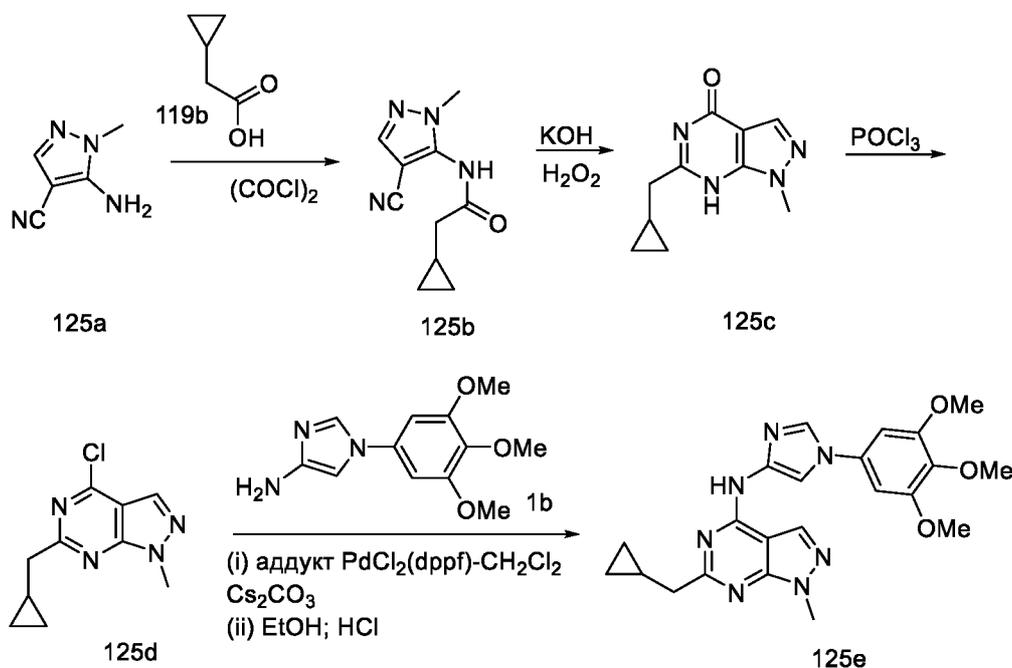
Соединение **124d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 7, из 6-(циклопропилметил)-1-этил-1,7-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-она (**124c**) (2,0 г, 9,16 ммоль), используя POCl<sub>3</sub> (81,49 г, 531,47 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 1 ч с получением после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюируя EtOAc в н-гептане от 0–30%] 4-хлор-6-(циклопропилметил)-1-этил-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидина (**124d**) (1,7 г, выход 78%) в виде маслянистой массы; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,11 (с, 1H), 4,20 (к, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,58 (д, *J* = 7,0 Гц, 2H), 1,18 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H), 0,58 (т, *J* = 6,6 Гц, 1H), 0,30 – 0,15 (м, 2H), 0,07 – -0,05 (м, 2H).

Стадия-4: Получение 6-(циклопропилметил)-1-этил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1Н-имидазол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина (**124e**)

Соединение **124e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 схемы 112, из 4-хлор-6-(циклопропилметил)-1-этил-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидина (**124d**) (2,0 г, 8,45 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл), используя 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1Н-имидазол-4-амин (**1b**) (2,21 г, 8,87 ммоль), карбонат цезия (5,50 г, 16,89 ммоль), аддукт

$\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$  (0,34 г, 0,42 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 16 ч с получением после обработки, очистки [силикагель, элюируя MeOH в ДХМ от 0–10%] с последующим растиранием с MeOH, фильтрацией и сушкой свободного основания 6-(циклопропилметил)-1-этил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**124e**) (1,7 г, выход 45%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,84 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,17 (д,  $J = 11,9$  Гц, 2H), 6,92 (с, 2H), 4,32 (д,  $J = 8,9$  Гц, 2H), 3,87 (с, 6H), 3,70 (с, 3H), 2,75 (д,  $J = 6,5$  Гц, 2H), 1,56 – 1,10 (м, 4H), 0,52 (с, 2H), 0,32 (с, 2H). Свободное основание соединения **124e** повторно очищали с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0–55%] с получением HCl соли 6-(циклопропилметил)-1-этил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**124e**) (925 мг, выход 50%) в виде белого твердого вещества;  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,68 (с, 1H, D<sub>2</sub>O обменивающийся), 8,62 – 8,30 (м, 2H), 8,08 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 6,98 (с, 2H), 4,37 (к,  $J = 7,2$  Гц, 2H), 3,88 (с, 6H), 3,70 (с, 3H), 2,82 (д,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 1,40 (т,  $J = 7,2$  Гц, 3H), 1,36 – 1,18 (м, 1H), 0,64 – 0,49 (м, 2H), 0,42 – 0,27 (м, 2H); МС (ИЭР+): 450,3 (M+1); (ИЭР-): 448,2 (M-1); Анализ рассчитывали для C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>·1,25H<sub>2</sub>O·HCl: С, 54,33; Н, 6,05; Cl, 6,97; N, 19,28; найдено: С, 54,42; Н, 6,12; Cl, 6,89; N, 19,20.

Схема 125



20

Получение 6-(циклопропилметил)-1-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**125e**)

Стадия-1: Получение N-(4-циано-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-циклопропилацетамида (**125b**)

Соединение **125b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 27, используя 2-циклопропилуксусную кислоту (**119b**) (6,0 г, 59,93 ммоль) в ДХМ (120 мл), оксалилхлорид (22,81 г, 179,78 ммоль), ДМФА (0,5 мл) и перемешивая при 0 °С до 5 КТ в течение 1,5 ч с получением после обработки 2-циклопропилацетилхлорида (7,1 г). К раствору 5-амино-1-метил-1H-пиразол-4-карбонитрила (**125a**) (3,64 г, 29,80 ммоль; номер CAS 5334-41-8) в 1,4-диоксане (120 мл) добавляли 2-циклопропилацетилхлорид (6 г) в 1,4-диоксане (30 мл) при КТ и перемешивали при 60 °С в течение 12 ч с 10 получением после обработки N-(4-циано-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-циклопропилацетамида (**125b**) (6,0 г, выход 99%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком, которое использовали в таком виде для следующей стадии.

Стадия-2: Получение 6-(циклопропилметил)-1-метил-1,7-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она (**125c**)

Соединение **125c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 121, из N-(4-циано-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-циклопропилацетамида (**125b**) (3,2 г, 15,67 ммоль) в водном растворе КОН (5N, 37,6 мл), используя H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30% в воде, 64,0 мл) и перемешивая при 85 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь экстрагировали 20% MeOH в ДХМ (2 x 250 мл), промывали солевым раствором, сушили, фильтровали и 20 концентрировали с получением неочищенного продукта, который растирали с *n*-гептаном (50 мл) и фильтровали с получением 6-(циклопропилметил)-1-метил-1,7-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она (**125c**) (1,2 г, выход 38%) в виде белого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,03 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 3,88 (с, 3H), 2,53 (с, 2H), 1,22 – 1,09 (м, 1H), 0,55 – 0,43 (м, 2H), 0,38 – 0,22 (м, 2H).

25 Стадия-3: Получение 4-хлор-6-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**125d**)

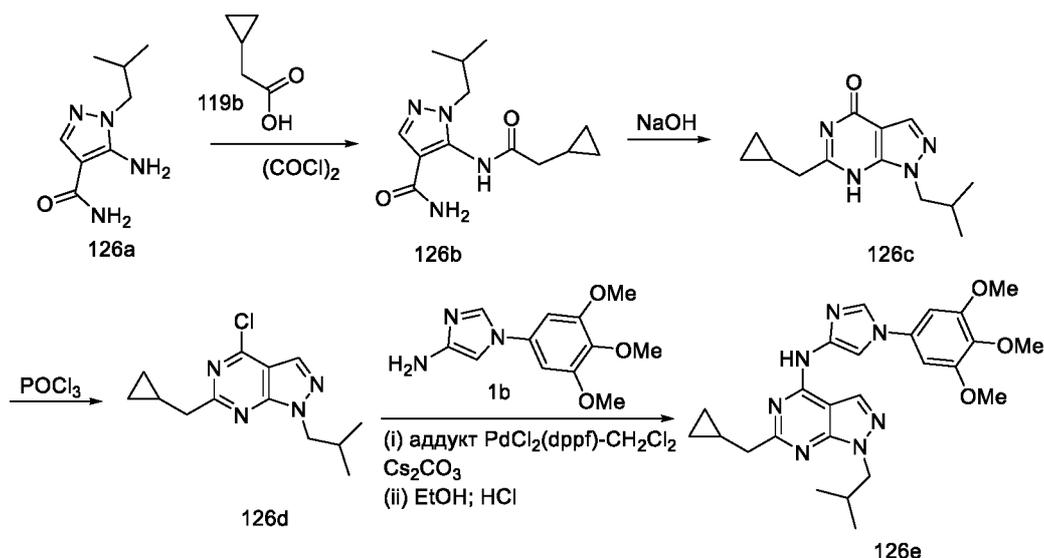
Соединение **125d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 7, из 6-(циклопропилметил)-1-метил-1,7-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она (**125c**) (1,2 г, 5,88 ммоль), используя POCl<sub>3</sub> (52,25 г, 340,79 ммоль) и нагревая до 100 °С 30 в течение 1 ч с получением после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюируя EtOAc в *n*-гептане от 0–20%] 4-хлор-6-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**125d**) (1,1 г, выход 84%) в виде белого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,37 (с, 1H),

4,04 (с, 3H), 2,84 (д,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 1,33 – 1,14 (м, 1H), 0,58 – 0,42 (м, 2H), 0,32 – 0,20 (м, 2H).

Стадия-4: Получение 6-(циклопропилметил)-1-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**125e**)

- 5 Соединение **125e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 схемы 7, из 4-хлор-6-(циклопропилметил)-1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**125d**) (1,1 г, 4,94 ммоль) в 1,4-диоксане (22 мл), используя 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (**1b**) (1,29 г, 5,17 ммоль), карбонат цезия (3,21 г, 9,87 ммоль), аддукт  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$  (0,20 г, 0,24 ммоль) и нагревая при 100 °C в течение 16 ч с
- 10 получением после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюируя MeOH в ДХМ от 0–10%] свободного основания 6-(циклопропилметил)-1-метил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**125e**) (1,0 г, выход 47%) в виде белого твердого
- 15 вещества с металлическим оттенком;  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10,85 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,17 (д,  $J = 11,1$  Гц, 2H), 6,92 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,87 (с, 6H), 3,69 (с, 3H), 2,76 (д,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 1,69 – 0,89 (м, 1H), 0,57 – 0,48 (м, 2H), 0,36 – 0,28 (м, 2H). Свободное
- основание соединения **125e** превращали в соль HCl путем растворения (1,0 г, 2,30 ммоль) в EtOH (20 мл), добавляя 14% HCl в EtOH (3 мл) и перемешивая в течение 1 ч при КТ с получением после обработки HCl соли 6-(циклопропилметил)-1-метил-N-(1-
- 20 (3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**125e**) (1,05 г, выход 97%) в виде белого твердого вещества;  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  12,08 (с, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$  обменивающийся), 8,53 (с, 2H), 8,07 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 7,00 (с, 2H), 3,97 (с, 3H), 3,88 (с, 6H), 3,70 (с, 3H), 2,85 (д,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 1,36 – 1,17 (м, 1H), 0,67 – 0,55 (м, 2H), 0,44 – 0,33 (м, 2H); МС (ИЭР+): 436,3 (M+1); Анализ рассчитывали
- 25 для  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_3 \cdot 2,25 \text{H}_2\text{O} \cdot 1,35 \text{HCl}$ : С, 50,31; Н, 5,92; Cl, 9,11; N, 18,67; найдено: С, 50,51; Н, 5,87; Cl, 8,97; N, 18,62.

Схема 126



Получение 6-(циклопропилметил)-1-изобутил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**126e**)

Стадия-1: Получение 5-(2-циклопропилацетамидо)-1-изобутил-1H-пиразол-4-карбоксамид (**126b**)

Соединение **126b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 27, используя 2-циклопропилуксусную кислоту (**119b**) (3,08 г, 30,76 ммоль) в ДХМ (60 мл), оксалилхлорид (11,71 г, 92,28 ммоль), ДМФА (2 капель) и перемешивая при КТ в течение 1,5 ч с получением после обработки 2-циклопропилацетилхлорида (3,63 г). К раствору 5-амино-1-изобутил-1H-пиразол-4-карбоксамид (**126a**) (2,8 г, 15,37 ммоль; номер CAS 959432-42-9) в 1,4-диоксане (60 мл) добавляли 2-циклопропилацетилхлорид (3,63 г) в 1,4-диоксане (36 мл) при КТ и перемешивая при КТ в течение 12 ч с получением после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюируя  $\text{MeOH}$  в ДХМ от 0–5%] 5-(2-циклопропилацетамидо)-1-изобутил-1H-пиразол-4-карбоксамид (**126b**) (0,3 г, выход 7%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком и использовали в таком виде для следующей стадии;  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,78 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,03 (с, 1H), 3,70 (д,  $J = 7,3$  Гц, 2H), 2,23 (д,  $J = 7,1$  Гц, 2H), 2,17 – 2,02 (м, 1H), 1,04 (д,  $J = 11,8$  Гц, 1H), 0,80 (д,  $J = 6,6$  Гц, 6H), 0,53 – 0,45 (м, 2H), 0,27 – 0,19 (м, 2H).

Стадия-2: Получение 6-(циклопропилметил)-1-изобутил-1,7-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она (**126c**)

Соединение **126c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 7, из 5-(2-циклопропилацетамидо)-1-изобутил-1H-пиразол-4-карбоксамид (**126b**) (1,3

г, 4,92 ммоль) в водном растворе NaOH (2N, 12,25 мл) и нагревая при 70 °С в течение 0,5 ч с получением после обработки 6-(циклопропилметил)-1-изобутил-1,7-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-она (**126c**) (1,15 г, выход 95%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,06 – 12,00 (м, 1Н), 8,01 (с, 1Н), 4,07 (д, *J* = 7,7 Гц, 2Н), 2,56 – 2,44 (м, 2Н), 2,25 – 2,17 (м, 1Н), 1,16 (с, 1Н), 0,84 (д, *J* = 7,1 Гц, 6Н), 0,52 – 0,43 (м, 2Н), 0,31 – 0,23 (м, 2Н).

Стадия-3: Получение 4-хлор-6-(циклопропилметил)-1-изобутил-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидина (**126d**)

Соединение **126d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 7, из 6-(циклопропилметил)-1-изобутил-1,7-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-она (**126c**) (1,15 г, 4,67 ммоль), используя POCl<sub>3</sub> (40,81 г, 266,12 ммоль) и нагревая до 100 °С в течение 1 ч, с получением после обработки 4-хлор-6-(циклопропилметил)-1-изобутил-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидина (**126d**) (1,15 г, выход 93%) в виде маслянистой массы, и использовали в таком виде на следующей стадии.

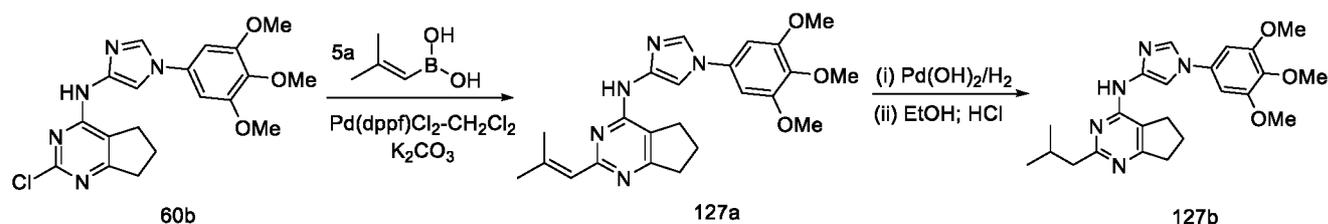
Стадия-4: Получение 6-(циклопропилметил)-1-изобутил-N-(1-(3,4,5-

триметоксифенил)-1Н-имидазол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина (**126e**)

Соединение **126e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 схемы 112, из 4-хлор-6-(циклопропилметил)-1-изобутил-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидина (**126d**) (1,15 г неочищенного, 4,34 ммоль) в 1,4-диоксане (23 мл), используя 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1Н-имидазол-4-амин (**1b**) 1,19 г, 4,77 ммоль), карбонат цезия (2,83 г, 8,68 ммоль), аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,177 г, 0,21 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 4 ч с получением после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюируя MeOH в ДХМ от 0–10%] свободного основания 6-(циклопропилметил)-1-изобутил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1Н-имидазол-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина (**126e**) (0,450 г, выход 22%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,84 (с, 1Н), 8,40 (с, 1Н), 8,17 (д, *J* = 12,4 Гц, 2Н), 6,92 (с, 2Н), 4,11 (д, *J* = 7,0 Гц, 2Н), 3,87 (с, 6Н), 3,69 (с, 3Н), 2,75 (д, *J* = 7,0 Гц, 2Н), 2,29 – 2,19 (м, 1Н), 1,30 – 1,24 (м, 1Н), 0,84 (д, *J* = 6,6 Гц, 6Н), 0,55 – 0,46 (м, 2Н), 0,35 – 0,27 (м, 2Н). Свободное основание соединения **126e** превращали в соль HCl путем растворения (0,450 г, 0,94 ммоль) в EtOH (9 мл), добавляя 14% HCl в EtOH (0,9 мл) и перемешивая в течение 1 ч при КТ с получением после обработки и очистки с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии [C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0–55%] HCl соли 6-(циклопропилметил)-1-изобутил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1Н-

имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**126e**) (200 мг, выход 42%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,07 (с, 1H, D<sub>2</sub>O обменивающийся), 8,41 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 6,94 (с, 2H), 4,13 (д, *J* = 7,2 Гц, 2H), 3,87 (с, 6H), 3,70 (с, 3H), 2,77 (д, *J* = 6,9 Гц, 2H), 2,32 – 2,15 (м, 1H), 1,36 – 1,16 (м, 1H), 0,85 (д, *J* = 6,7 Гц, 6H), 0,60 – 0,44 (м, 2H), 0,39 – 0,25 (м, 2H); МС (ИЭР+): 478,3 (M+1); (ИЭР-): 476,2 (M-1).

Схема 127



Получение 2-изобутил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-амина (**127b**)

Стадия-1: Получение 2-(2-метилпроп-1-ен-1-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-амина (**127a**)

Соединение **127a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 3, из 2-хлор-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-

циклопента[d]пиримидин-4-амина (**60b**) (2,8 г, 6,97 ммоль) в 1,4-диоксане (56 мл), используя (2-метилпроп-1-ен-1-ил)бороновую кислоту (**5a**) (0,87 г, 8,7 ммоль), раствор карбоната калия (2,88 г, 20,90 ммоль) в воде (2,8 мл), аддукт Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,13 г, 1,39 ммоль) и перемешивая при 100 °С в течение 12 ч в атмосфере азота. Это дало

после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюируя метанол в ДХМ от 0–5%] с последующей кристаллизацией, используя MeOH (50 мл) 2-(2-метилпроп-1-ен-1-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-амин (**127a**) (1,5 г, выход 51%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,20 (с, 1H), 8,13 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,88 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 6,88 (с, 2H), 6,29 – 6,23 (м, 1H), 3,88 (с, 6H), 3,68 (с, 3H), 2,90 – 2,67 (м, 4H), 2,27 (д, *J* = 1,3 Гц, 3H), 2,06 – 1,94 (м, 2H), 1,90 (д, *J* = 1,5 Гц, 3H).

Стадия-2: Получение 2-изобутил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-амина (**127b**)

Соединение **127b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 1, из 2-(2-метилпроп-1-ен-1-ил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-6,7-

дигидро-5Н-циклопента[*d*]пиримидин-4-амина (**127a**) (1,5 г, 3,56 ммоль) в MeOH:ДХМ (9:1), используя 20% Pd(OH)<sub>2</sub> на угле (50% влаги) (1,01 г, 0,71 ммоль), уксусную кислоту (0,5 мл) и перемешивая в атмосфере газообразного водорода (60 фунтов на кв. дюйм) при КТ в течение 12 ч. Это дало после обработки и растирания MeOH (20 мл)

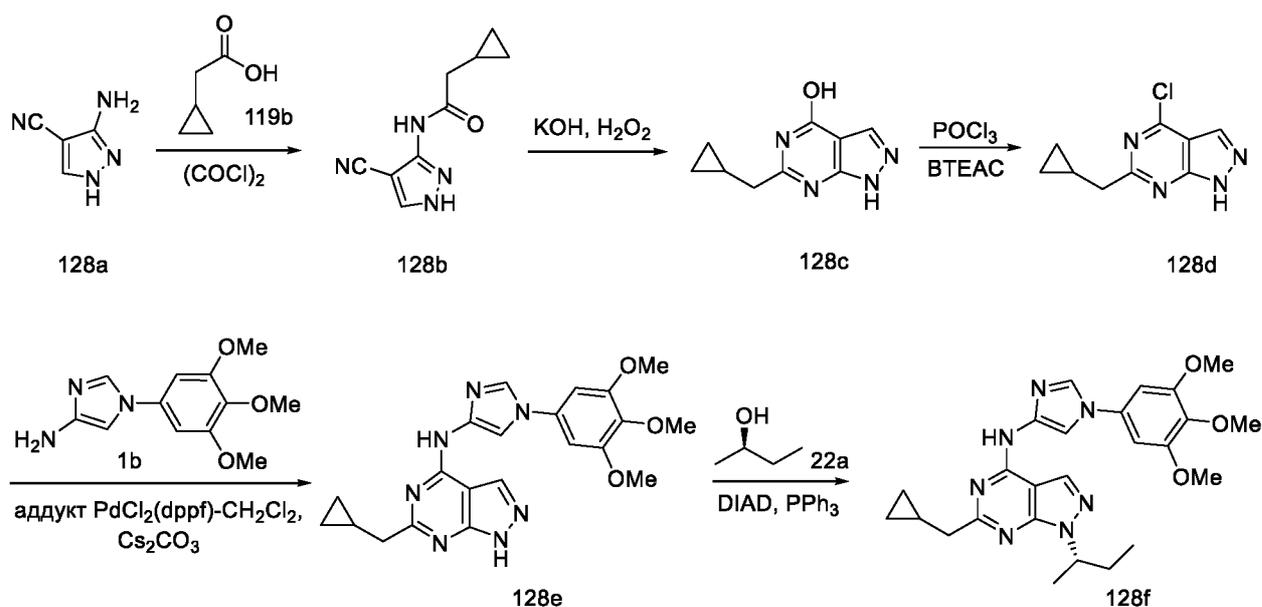
5 свободное основание 2-изобутил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1Н-имидазол-4-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[*d*]пиримидин-4-амина (**127b**) (0,8 г, выход 53%) в виде серого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,33 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 6,91 (с, 2H), 3,88 (с, 6H), 3,69 (с, 3H), 2,96 – 2,82 (м, 4H), 2,74 (д, *J* = 7,1 Гц, 2H), 2,38 – 2,23 (м, 1H), 2,14 – 2,03 (м, 2H), 0,97 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H). Свободное

10 основание соединения **127b** превращали в соль HCl путем растворения (1,0 г, 2,36 ммоль) в EtOH (10 мл), добавляя 14% HCl в EtOH (2 мл) и перемешивая в течение 1 ч при КТ, с получением после обработки HCl соли 2-изобутил-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1Н-имидазол-4-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[*d*]пиримидин-4-амина (**127b**) (0,820 г, выход 75%) в виде серого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 14,97 (с, 1H, D<sub>2</sub>O обменивающийся), 11,26 (с, 1H, D<sub>2</sub>O обменивающийся), 8,34 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 8,04 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 6,93 (с, 2H), 3,88 (с, 6H), 3,70 (с, 3H), 3,06 (т, 2H), 2,94 (т, 2H), 2,86 (д, *J* = 7,0 Гц, 2H), 2,39 – 2,24 (м, 1H), 2,24 – 2,06 (м, 2H), 0,99 (д, *J* = 6,7 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 424,3 (M+1); (ИЭР-): 422,1 (M-1); Анализ

15 рассчитывали для C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>·2HCl·H<sub>2</sub>O: С, 53,70; Н, 6,47; Cl, 13,78; N, 13,61; найдено: С, 53,68; Н, 6,45; Cl, 13,51; N, 13,49.

20

Схема 128



Получение (S)-1-(втор-бутил)-6-(циклопропилметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**128f**)

Стадия-1: Получение N-(4-циано-1H-пиразол-3-ил)-2-циклопропилацетамида (**128b**)

Соединение **128b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы

5 27, используя 2-циклопропилуксусную кислоту (**119b**) (2,8 г, 27,97 ммоль) в ДХМ (56 мл), оксалилхлорид (10,65 г, 83,91 ммоль), ДМФА (4-5 капель) и перемешивая при КТ в течение 4,5 ч, с получением после обработки 2-циклопропилацетилхлорида (3,35 г). К раствору 3-амино-1H-пиразол-4-карбонитрила (**128a**) (2,0 г, 18,50 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) добавляли 2-циклопропилацетилхлорид (3,3 г, 27,83 ммоль) в 1,4-  
10 диоксане (33 мл) при КТ и перемешивая при 60 °С в течение 14 ч, с получением после обработки N-(4-циано-1H-пиразол-3-ил)-2-циклопропилацетамида (**128b**) (3,0 г, выход 85%), который использовали в таком виде для следующей стадии; МС (ИЭР+): 191,3 (M+1); (ИЭР-): 189,1 (M-1).

Стадия-2: Получение 6-(циклопропилметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ола

15 (**128c**)

Соединение **128c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы

121, из N-(4-циано-1H-пиразол-3-ил)-2-циклопропилацетамида (**128b**) (3,0 г, 15,77 ммоль) в водном растворе КОН (5N, 37,87 мл, 189,37 ммоль), используя H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30% в воде, 60 мл) и перемешивая при 75 °С в течение 2 ч, с получением после обработки и  
20 очистки 6-(циклопропилметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ола (**128c**) (1,4 г, выход 47%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 13,61 (с, 1H), 11,94 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 2,48 (с, 2H), 1,27 – 1,07 (м, 1H), 0,54 – 0,40 (м, 2H), 0,31 – 0,20 (м, 2H).

Стадия-3: Получение 4-хлор-6-(циклопропилметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина

25 (**128d**)

К перемешиваемому раствору 6-(циклопропилметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ола (**128c**) (0,5 г, 2,63 ммоль) в ацетонитриле (8,0 мл) добавляли хлорид

бензилтриэтиламмония (1,19 г, 5,25 ммоль). Смесь нагревали при 50 °С, добавляли

N,N-диметиланилин (0,47 г, 3,94 ммоль) с последующим добавлением POCl<sub>3</sub> (4,03 г,

30 26,28 ммоль) по каплям при 50 °С – 65 °С и перемешивали при 75 °С в течение 0,5 ч.

Реакционную смесь охлаждали до КТ, выливали в ледяную воду, а pH доводили до

нейтрального с помощью насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали

ДХМ (2 X 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором,

сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с

помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюируя MeOH в ДХМ от 0–2,5%] с получением 4-хлор-6-(циклопропилметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**128d**) (0,38 г, выход 69%) в виде маслянистой массы; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 14,31 (с, 1H), 8,36 (д, *J* = 1,3 Гц, 1H), 2,84 (д, *J* = 7,0 Гц, 2H), 1,26 – 1,20 (м, 1H), 0,57 – 0,45 (м, 2H), 0,29 – 0,14 (м, 2H).

Стадия-4: Получение 6-(циклопропилметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**128e**)

Соединение **128e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 схемы 7, из 4-хлор-6-(циклопропилметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (**128d**) (2,65 г, 12,70 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл), используя 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-амин (**1b**) (2,98 г, 11,98 ммоль), карбонат цезия (7,8 г, 23,96 ммоль), аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,48 г, 0,59 ммоль) и нагревая при 95 °С в течение 12 ч, с получением после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюируя MeOH в ДХМ от 0–5%] 6-(циклопропилметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**128e**) (1,0 г, выход 19%) в виде желтого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 13,36 (с, 1H), 10,77 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,16 (д, *J* = 13,0 Гц, 2H), 6,92 (с, 2H), 3,87 (с, 6H), 3,70 (с, 3H), 2,73 (д, *J* = 6,9 Гц, 2H), 1,20 – 0,76 (м, 1H), 0,58 – 0,46 (м, 2H), 0,34 – 0,25 (м, 2H).

Стадия-5: (S)-1-(втор-бутил)-6-(циклопропилметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (**128f**)

Соединение **128f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 15, из 6-(циклопропилметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**128e**) (1,0 г, 2,37 ммоль) в ТГФ (50 мл), используя трифенилфосфин (3,11 г, 11,86 ммоль), (R)-бутан-2-ол (**22a**) (0,52 г, 7,11 ммоль), DIAD (1,43 г, 7,11 ммоль) и перемешивая при КТ в течение 0,5 ч. Это дало после обработки и очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии [силикагель, элюируя MeOH в ДХМ от 0–4%] с последующей очисткой обращенно-фазной колоночной хроматографией [C18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0–55%] HCl соль (S)-1-(втор-бутил)-6-(циклопропилметил)-N-(1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (**128f**) (0,6 г, выход 21%) в виде белого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 11,12 (с, 1H, D<sub>2</sub>O обменивающийся), 8,44 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 6,95 (с, 2H), 4,95 – 4,69 (м, 1H), 3,88 (с, 6H), 3,70 (с, 3H), 2,78 (д, *J* = 6,9 Гц, 2H), 1,99 – 1,74 (м, 2H), 1,45 (д, *J* = 6,7

Гц, 3H), 1,34 – 1,21 (м, 1H), 0,67 (т,  $J = 7,3$  Гц, 3H), 0,61 – 0,50 (м, 2H), 0,40 – 0,29 (м, 2H); МС (ИЭР+): 478,2 (M+1).

5

### Пример 129

Биохимические анализы для измерения ингибирующего действия соединений проводили с помощью ThermoFisher Scientific (Life Technologies). Ингибирование ALK2 тестировали с использованием протокола скрининга LanthaScreen™ анализа связывания киназы Eu. Значения, полученные в результате ферментативного анализа, проиллюстрированы в таблице ниже.

10

**Таблица 1.** Измеренные значения % ингибирования при 1 микромолярной концентрации. Один (+) используется для обозначения соединения со значениями ингибирования менее 50%; Три (+++) указывают на соединения со значением  $IC_{50}$ , превышающим 50% ингибирования.

15

Соединение	% ингибирования ALK2 @ 1 мкМ	Соединение	% ингибирования ALK2 @ 1 мкМ	Соединение	% ингибирования ALK2 @ 1 мкМ
3d	+++	19d	+++	44e	+++
4a	+++	20c	+++	45e	+++
5b	+++	21c	+++	27f	+++
6a	+++	13b	+++	28e	+++
2d	+++	31b	+++	29a	+++
8b	+++	32d	+++	30e	+++
1f	+++	33d	+++	57e	+++
7e	+++	22d	+++	58a	+++
9b	+++	39d	+++	59e	+++
14f	+++	43d	+++	38b	+++
15e	+++	42d	+++	46d	+++
16c	+++	34d	+++	47a	+++
11b	+++	23c	+++	40b	+++

<b>17c</b>	<b>+++</b>		<b>35d</b>	<b>+++</b>		<b>48a</b>	<b>+++</b>
<b>18c</b>	<b>+++</b>		<b>24c</b>	<b>+++</b>		<b>41a</b>	<b>+++</b>
<b>12b</b>	<b>+++</b>		<b>36e</b>	<b>+++</b>		<b>49b</b>	<b>+++</b>
<b>26a</b>	<b>+++</b>		<b>104a</b>	<b>+++</b>		<b>50a</b>	<b>+++</b>
<b>25b</b>	<b>+++</b>					<b>51c</b>	<b>+++</b>

<b>Соединение</b>	<b>% ингибирования ALK2 @ 1 мкМ</b>
<b>52b</b>	<b>+++</b>
<b>53c</b>	<b>+++</b>
<b>54a</b>	<b>+++</b>
<b>55c</b>	<b>+++</b>
<b>60c</b>	<b>+++</b>
<b>56a</b>	<b>+++</b>
<b>61c</b>	<b>+++</b>
<b>69a</b>	<b>+++</b>
<b>63c</b>	<b>+++</b>
<b>65c</b>	<b>+</b>
<b>68b</b>	<b>+++</b>
<b>67a</b>	<b>+++</b>
<b>105a</b>	<b>+++</b>
<b>70b</b>	<b>+++</b>
<b>71c</b>	<b>+++</b>
<b>80c</b>	<b>+++</b>
<b>73a</b>	<b>+++</b>
<b>72a</b>	<b>+++</b>
<b>112d</b>	<b>+++</b>

<b>Соединение</b>	<b>% ингибирования ALK2 @ 1 мкМ</b>
<b>74c</b>	<b>+++</b>
<b>79a</b>	<b>+</b>
<b>77a</b>	<b>+++</b>
<b>76c</b>	<b>+</b>
<b>81a</b>	<b>+++</b>
<b>82c</b>	<b>+++</b>
<b>78c</b>	<b>+++</b>
<b>83a</b>	<b>+++</b>
<b>84c</b>	<b>+++</b>
<b>85a</b>	<b>+++</b>
<b>86a</b>	<b>+++</b>
<b>87a</b>	<b>+++</b>
<b>89a</b>	<b>+++</b>
<b>88c</b>	<b>+++</b>
<b>90b</b>	<b>+++</b>
<b>91a</b>	<b>+++</b>
<b>92c</b>	<b>+++</b>
<b>101b</b>	<b>+++</b>
<b>118f</b>	<b>+++</b>

<b>Соединение</b>	<b>% ингибирования ALK2 @ 1 мкМ</b>
<b>93a</b>	<b>+++</b>
<b>94a</b>	<b>+++</b>
<b>96a</b>	<b>+++</b>
<b>98a</b>	<b>+++</b>
<b>97c</b>	<b>+++</b>
<b>64c</b>	<b>+++</b>
<b>75a</b>	<b>+++</b>
<b>95c</b>	<b>+++</b>
<b>99a</b>	<b>+++</b>
<b>100b</b>	<b>+++</b>
<b>103c</b>	<b>+++</b>
<b>106a</b>	<b>+++</b>
<b>102e</b>	<b>+++</b>
<b>107a</b>	<b>+++</b>
<b>108a</b>	<b>+++</b>
<b>109a</b>	<b>+</b>
<b>110d</b>	<b>+</b>
<b>111d</b>	<b>+++</b>
<b>124e</b>	<b>+++</b>

<b>113d</b>	+++
<b>114e</b>	+++
<b>115b</b>	+++
<b>116d</b>	+++

<b>119e</b>	+++
<b>120f</b>	+++
<b>121f</b>	+++
<b>123e</b>	+++

<b>125e</b>	+++
<b>122e</b>	+++
<b>117e</b>	+++
<b>126e</b>	+++
<b>127b</b>	+++

### ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

5 Все патенты США, а также опубликованные заявки на патенты США и РСТ, цитируемые в данном документе, настоящим включены посредством ссылки, за исключением любых пунктов формулы изобретения, определений, заявлений об отказе от прав или отказов от ответственности в отношении предмета, и за исключением случаев, когда включенный материал не соответствует прямому раскрытию в данном документе, и в этом случае язык в этом раскрытии контролирует.

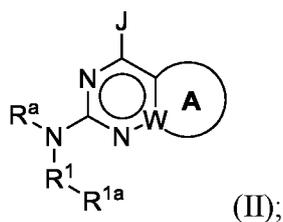
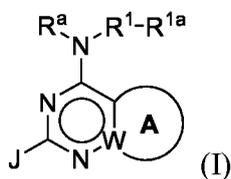
10

### ЭКВИВАЛЕНТЫ

Приведенное выше письменное описание считается достаточным для того, чтобы специалист в данной области техники мог применить изобретение на практике. Данное изобретение не должно быть ограничено по объему примерами, так как эти  
15 примеры предназначены в качестве единственной иллюстрации одного аспекта данного изобретения, а другие функционально эквивалентные варианты осуществления входят в пределы объема данного изобретения. Различные модификации изобретения в дополнение к показанным и описанным в данном документе станут очевидны для специалистов в данной области техники из  
20 вышеприведенного описания и входят в пределы объема прилагаемой формулы изобретения. Преимущества и объекты изобретения не обязательно охватываются каждым вариантом осуществления данного изобретения.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное формулой (I) или формулой (II):



или его фармацевтически приемлемую соль;

где:

A представляет собой конденсированное необязательно замещенное ароматическое  
10 кольцо, гетероароматическое кольцо, циклоалкильное кольцо, циклоалкенильное кольцо, гетероциклоалкильное кольцо или гетероциклоалкенильное кольцо;

W представляет собой C или N;

R<sup>a</sup> представляет собой H или алкил;

15 R<sup>1</sup> представляет собой гетероарилен;

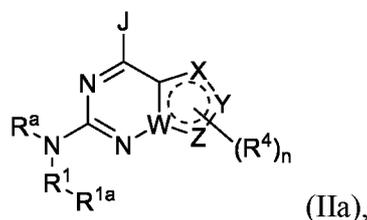
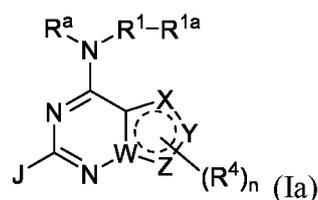
R<sup>1a</sup> представляет собой H или необязательно замещенный –C(O)алкил, –C(O)арил, –C(O)гетероарил, –C(O)O(алкил), –C(O)(гетероциклил), –C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, алкил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

J представляет собой необязательно замещенный алкил, алкенил, галогеналкил,  
20 гидроксипалкил, алкоксипалкил, аминопалкил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, гетероциклоалкил, (гетероциклоалкил)алкил или гетероциклоалкенил;

дополнительно при этом, когда J представляет собой гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, точка присоединения в J к остальной части соединения представляет собой атом углерода; и

каждый  $R^x$  и  $R^y$  независимо представляет собой H, алкил, аралкил, гетероаралкил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, (циклоалкил)алкил, (гетероциклоалкил)алкил или гидроксилалкил.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что представлено формулой (Ia) или  
5 формулой (IIa):



где:

W представляет собой C или N;

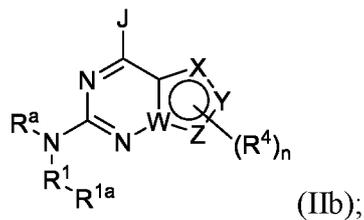
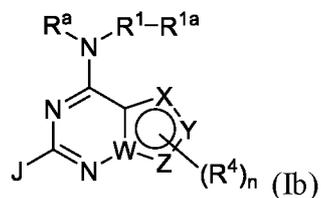
- 10 если позволяет валентность, каждый из X, Y и Z независимо представляет CH, CH<sub>2</sub>, CO, N, NH, O, S, или SO<sub>2</sub>, причем любой водород в группе CH, CH<sub>2</sub> или NH необязательно замещен одним из заместителей R<sup>4</sup>;

для каждого случая R<sup>4</sup> независимо представляет собой галоген, циано, -CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>5</sup>, -C(O)OR<sup>5</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup> или необязательно замещенный алкил, алкенил, галогеналкил, гидроксилалкил, аминоалкил, алкокси, арил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил, (гетероциклоалкил)алкил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, галогенциклоалкил, гидроксциклоалкил, аминоциклоалкил, арилокси, гетероарилокси, арилалкилокси или гетероариалкилокси;

- 20 для каждого случая R<sup>5</sup> независимо представляет собой H или необязательно замещенный алкил, аралкил, арил, гетероаралкил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, (циклоалкил)алкил или (гетероциклоалкил)алкил; и

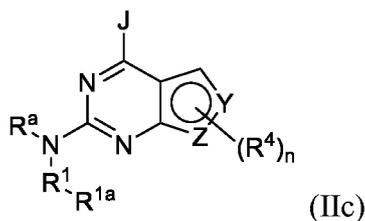
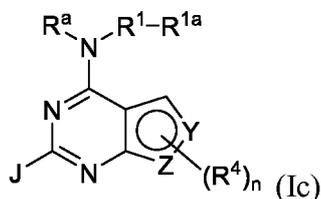
n равен целому числу от 0–4, насколько это позволяет валентность.

3. Соединение по п. 2, отличающееся тем, что представлено формулой (Ib) или (IIb):



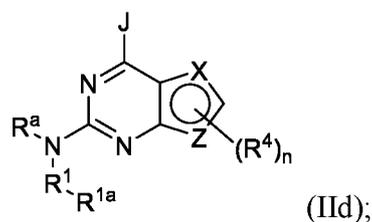
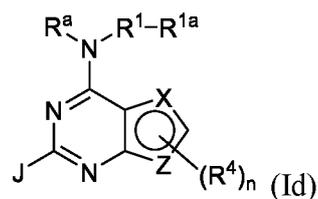
- 5 где X, Y и Z независимо представляет собой CH, N, NH, O, S или SO<sub>2</sub>.

4. Соединение по п. 3, отличающееся тем, что представлено формулой (Ic) или (IIc):



- 10 где каждый из Y и Z независимо выбран из группы, состоящей из O, N, NH и S.

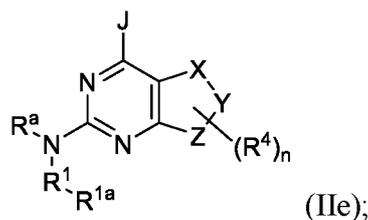
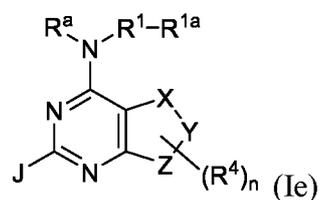
5. Соединение по п. 4, где Y представляет собой N; а Z представляет собой NH.
6. Соединение по п. 3, отличающееся тем, что представлено формулой (Id) или (IId):



где по меньшей мере один из X и Z выбран из группы, состоящей из O, N, NH и S.

7. Соединение по п. 6, где один из X и Z выбран из группы, состоящей из O, NH и S; а другой из X и Z представляет собой CH.
8. Соединение по п. 6 или 7, где X выбран из группы, состоящей из O, NH и S.
9. Соединение по п. 6 или 7, где Z выбран из группы, состоящей из O, NH и S.
10. Соединение по п. 6, где один из X и Z представляет собой NH; а другой из X и Z представляет собой CH.
- 10 11. Соединение по п. 6, где один из X и Z представляет собой O; а другой из X и Z представляет собой CH.
12. Соединение по п. 6, где один из X и Z представляет собой S; а другой из X и Z представляет собой CH.
13. Соединение по п. 6, где каждый из X и Z выбран из группы, состоящей из O, N, NH и S.
- 15 14. Соединение по п. 13, где один из X и Z представляет собой N; а другой из X и Z представляет собой NH.
15. Соединение по п. 13, где один из X и Z представляет собой S; а другой из X и Z представляет собой N.

16. Соединение по п. 2, отличающееся тем, что представлено формулой (Ie) или (Ie):



5 где X, Y и Z независимо представляет собой CH<sub>2</sub>, CO, NH, O, S или SO<sub>2</sub>.

17. Соединение по п. 16, где каждый из X, Y и Z представляет собой CH<sub>2</sub>.

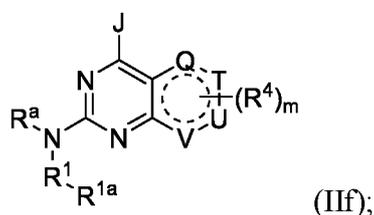
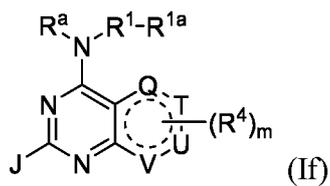
18. Соединение по п. 16, где один из X, Y и Z представляет собой O.

19. Соединение по любому из пп. 2–18, где n равен 0 или 1.

20. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что представлено формулой (If) или

10

формулой (If):



где:

если позволяет валентность, каждый из Q, T, U и V независимо представляет CH, CH<sub>2</sub>,

15

N, NH, O или SO<sub>2</sub>, причем любой водород в группе CH, CH<sub>2</sub> или NH

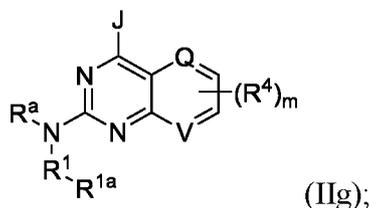
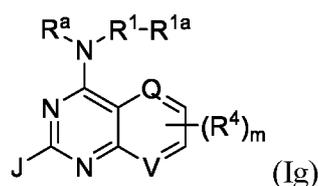
необязательно замещен одним из заместителей R<sup>4</sup>;

для каждого случая  $R^4$  независимо представляет собой галоген, циано,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$  или необязательно замещенный алкил, алкенил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, алкокси, арил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил, (гетероциклоалкил)алкил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, галогенциклоалкил, гидроксициклоалкил, аминоциклоалкил, арилокси, гетероарилокси, арилалкилокси или гетероариалкилокси;

для каждого случая  $R^5$  независимо представляет собой H или необязательно замещенный алкил, аралкил, арил, гетероаралкил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, (циклоалкил)алкил или (гетероциклоалкил)алкил; и

$m$  равен целому числу от 0–4, насколько это позволяет валентность.

21. Соединение по п. 20, отличающееся тем, что представлено формулой (Ig) или (IIg):

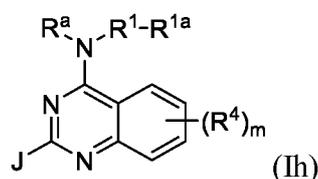


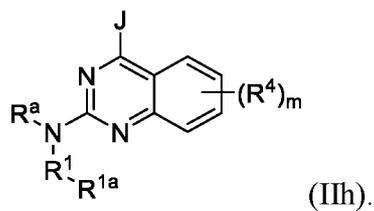
где Q представляет CH или N; а V представляет CH или N.

22. Соединение по п. 21, где Q представляет собой N; а V представляет собой CH.

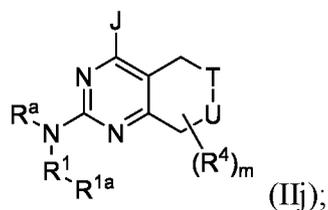
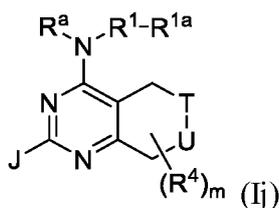
23. Соединение по п. 21, где Q представляет собой CH; а V представляет собой N.

24. Соединение по п. 21, отличающееся тем, что представлено формулой (Ih) или (IIh):





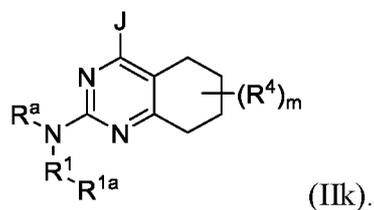
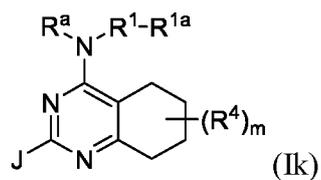
25. Соединение по п. 20, отличающееся тем, что представлено формулой (Ij) или (IIj):



5

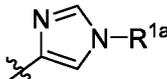
где Т представляет CH<sub>2</sub>, NH, O, или SO<sub>2</sub>; а U представляет CH<sub>2</sub>, NH, O или SO<sub>2</sub>.

26. Соединение по п. 25, отличающееся тем, что представлено формулой (Ik) или (IIk):



10

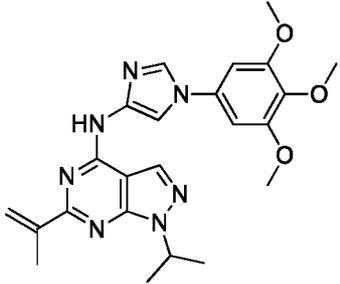
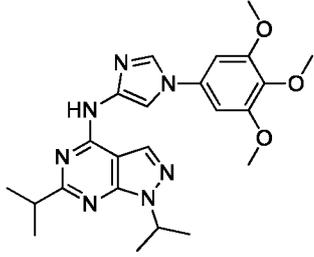
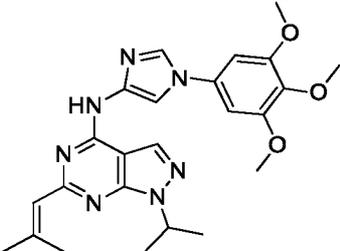
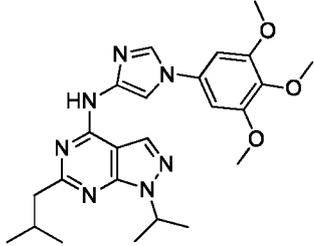
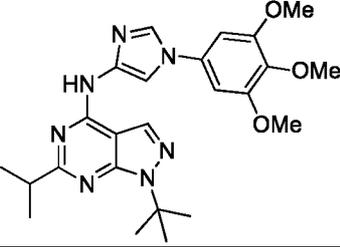
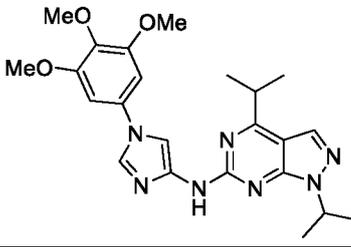
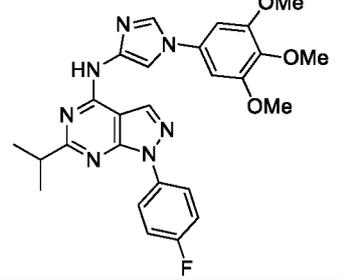
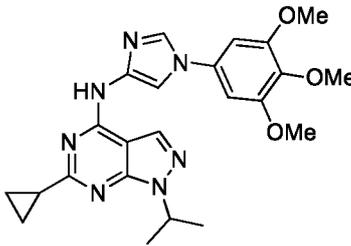
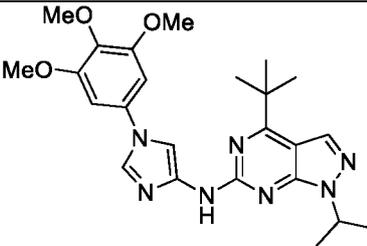
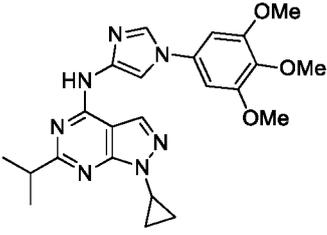
27. Соединение по п. 25, где Т представляет собой NH; а U представляет собой CH<sub>2</sub>.
28. Соединение по п. 25, где Т представляет собой CH<sub>2</sub>; а U представляет собой NH.
29. Соединение по любому из пп. 20–28, где m равен 0 или 1.

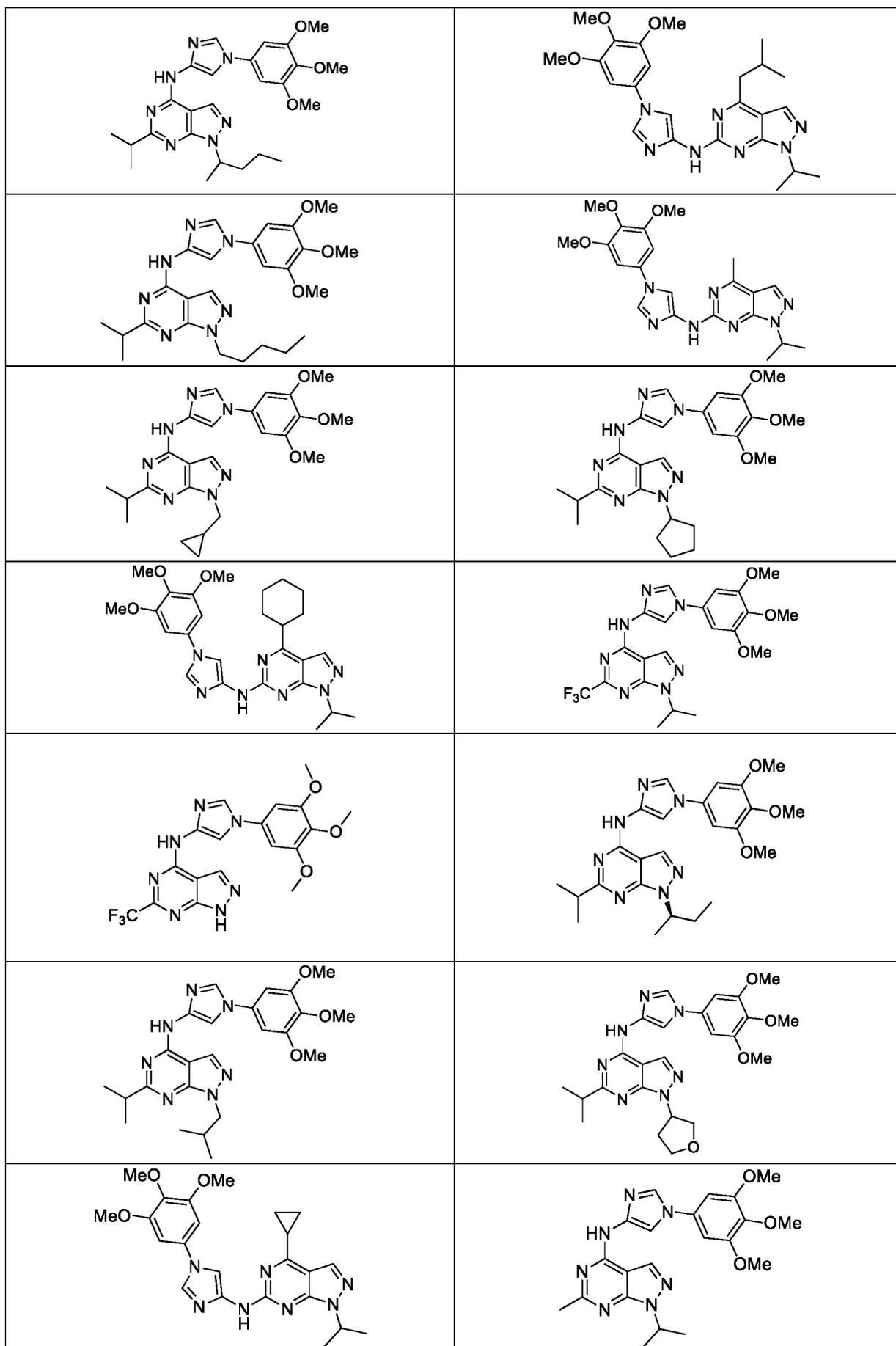
30. Соединение по любому из пп. 1–29, где  $R^4$ , если присутствует, представляет собой галоген,  $-C(O)O(\text{алкил})$ , или выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного алкила, алкокси, арила, гетероциклоалкила, циклоалкила и (циклоалкил)алкила.
- 5 31. Соединение по любому из пп. 1–30, где  $R^4$ , если присутствует, представляет собой необязательно замещенный алкил, циклоалкил или алкокси.
32. Соединение по любому из пп. 1–31, где  $R^a$  представляет собой H.
33. Соединение по любому из пп. 1–32, где  $R^1$  представляет собой азотсодержащий гетероарилен.
- 10 34. Соединение по любому из пп. 1–33, где  $R^1$  представляет собой 5-членный азотсодержащий гетероарилен.
35. Соединение по любому из пп. 1–34, где  $R^1$  представляет собой имидазолен.
36. Соединение по любому из пп. 1–35, где  $-R^1-R^{1a}$  представляет  .
37. Соединение по любому из пп. 1–36, где  $R^{1a}$  представляет собой необязательно замещенный фенил.
- 15 38. Соединение по любому из пп. 1–36, где  $R^{1a}$  представляет собой фенил, замещенный одним или более заместителями алкокси.
39. Соединение по п. 38, где  $R^{1a}$  представляет собой 3,4,5-триметоксифенил.
40. Соединение по любому из пп. 1–39, где J представляет собой необязательно замещенный алкил, алкенил, циклоалкил или (циклоалкил)алкил.
- 20 41. Соединение по любому из пп. 1–40, где J представляет собой необязательно замещенный разветвленный алкил или алкенил.
42. Соединение по любому из пп. 1–41, где J представляет собой изопропил или изопропенил.

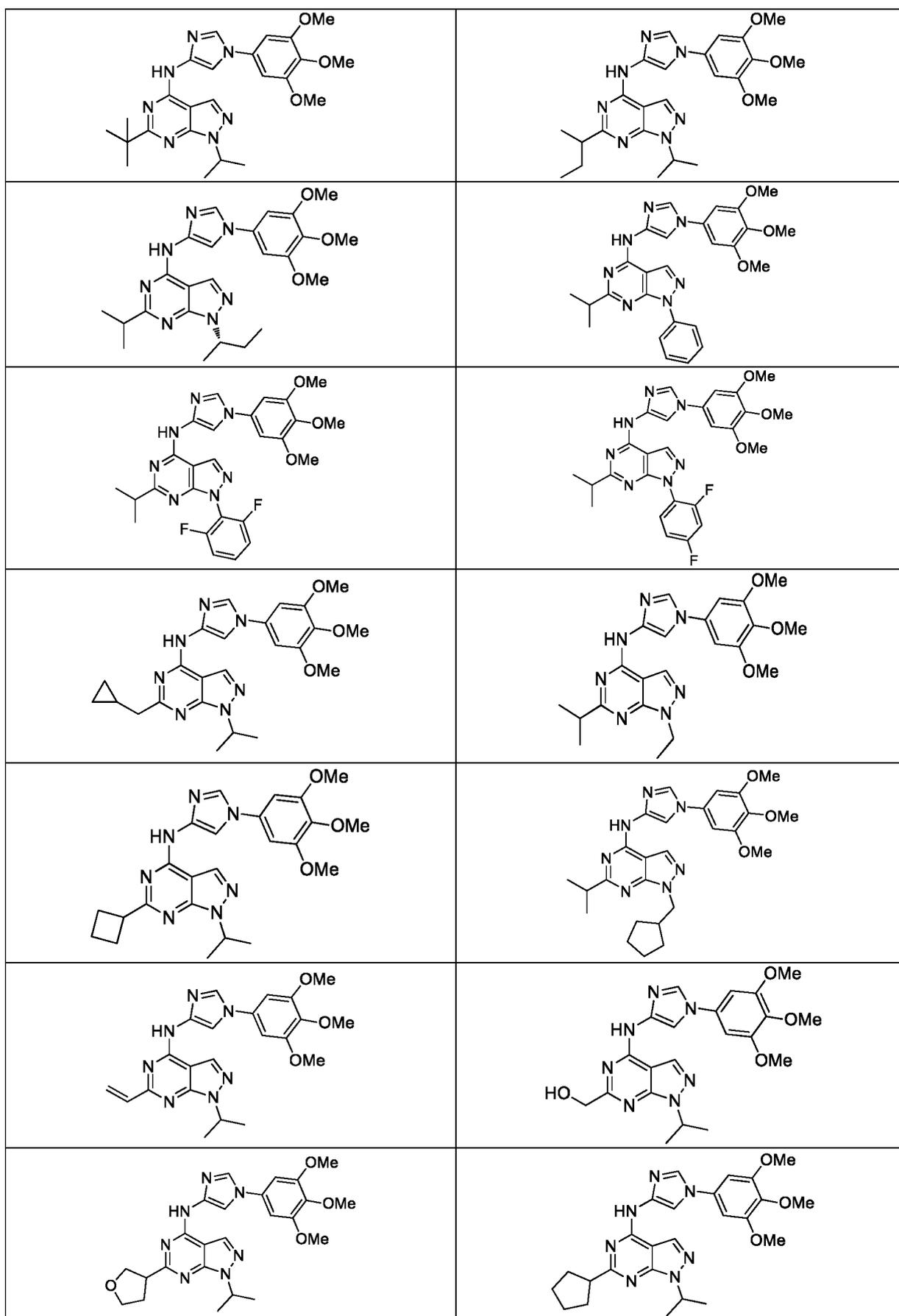
43. Соединение по любому из пп. 1–40, где J представляет собой обязательно замещенный циклоалкил или (циклоалкил)алкил.
44. Соединение по любому из пп. 1–40, где J представляет собой обязательно замещенный циклоалкил.
- 5 45. Соединение по любому из пп. 1–39, где J представляет собой обязательно замещенный гетероциклоалкил.
46. Соединение по любому из пп. 1–29, где:  
R<sup>1a</sup> представляет собой фенил, замещенный двумя или более заместителями алкокси;
- 10 J представляет собой обязательно замещенный алкил, алкенил, циклоалкил, или (циклоалкил)алкил, и  
R<sup>4</sup>, если присутствует, представляет собой галоген, -C(O)O(алкил), или выбран из группы, состоящей из обязательно замещенного алкила, алкокси, арила, гетероциклоалкила, циклоалкила и (циклоалкил)алкила.
- 15 47. Соединение по любому из пп. 1–29, где:  
R<sup>1a</sup> представляет собой фенил, замещенный двумя или более заместителями алкокси (включая 3,4,5-триметоксифенил);  
J представляет собой обязательно замещенный алкил, алкенил, циклоалкил, или (циклоалкил)алкил, и
- 20 R<sup>4</sup>, если присутствует, выбран из группы, состоящей из обязательно замещенного алкила, циклоалкила или алкокси.
48. Соединение по любому из пп. 1–29, где:  
R<sup>1a</sup> представляет собой 3,4,5-триметоксифенил;  
J представляет собой обязательно замещенный алкил, алкенил, циклоалкил, или (циклоалкил)алкил, и
- 25 R<sup>4</sup>, если присутствует, представляет собой галоген, -C(O)O(алкил), или выбран из группы, состоящей из обязательно замещенного алкила, алкокси, арила, гетероциклоалкила, циклоалкила и (циклоалкил)алкила.
49. Соединение по любому из пп. 1–29, где:
- 30 R<sup>1a</sup> представляет собой 3,4,5-триметоксифенил;

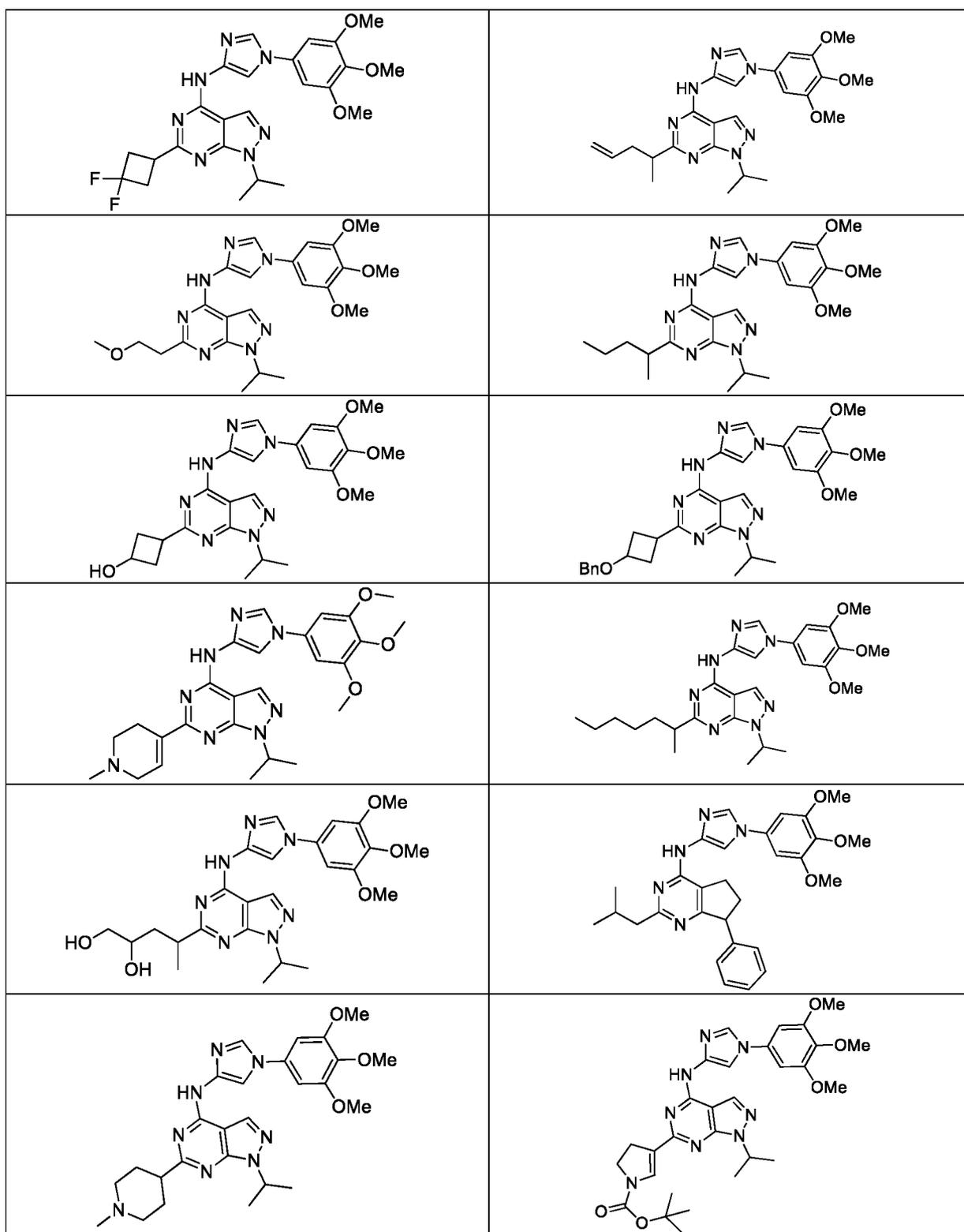
J представляет собой необязательно замещенный алкил, алкенил, циклоалкил, или (циклоалкил)алкил, и R<sup>4</sup>, если присутствует, выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного алкила, циклоалкила или алкокси.

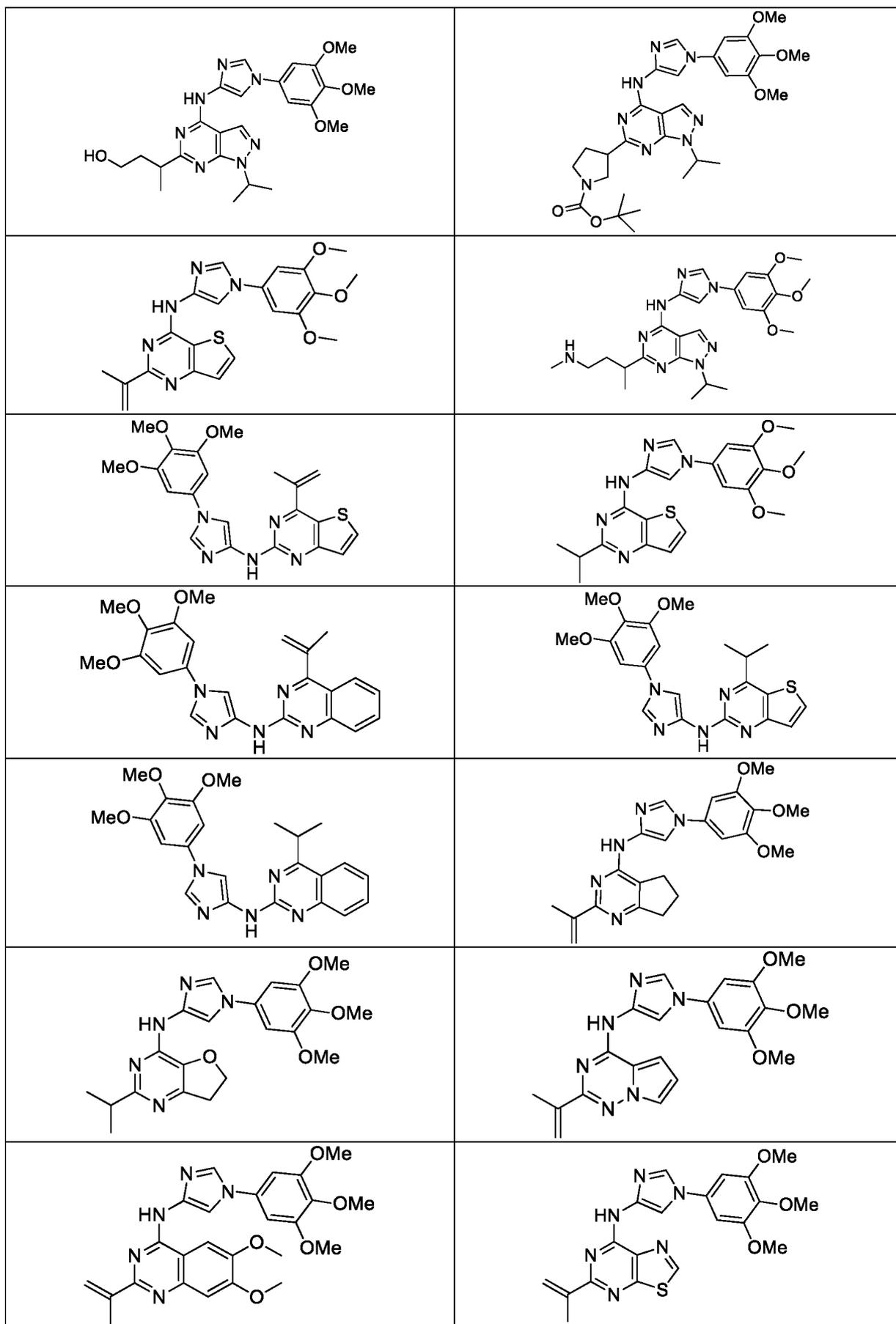
5 50. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, выбранные из следующей таблицы:

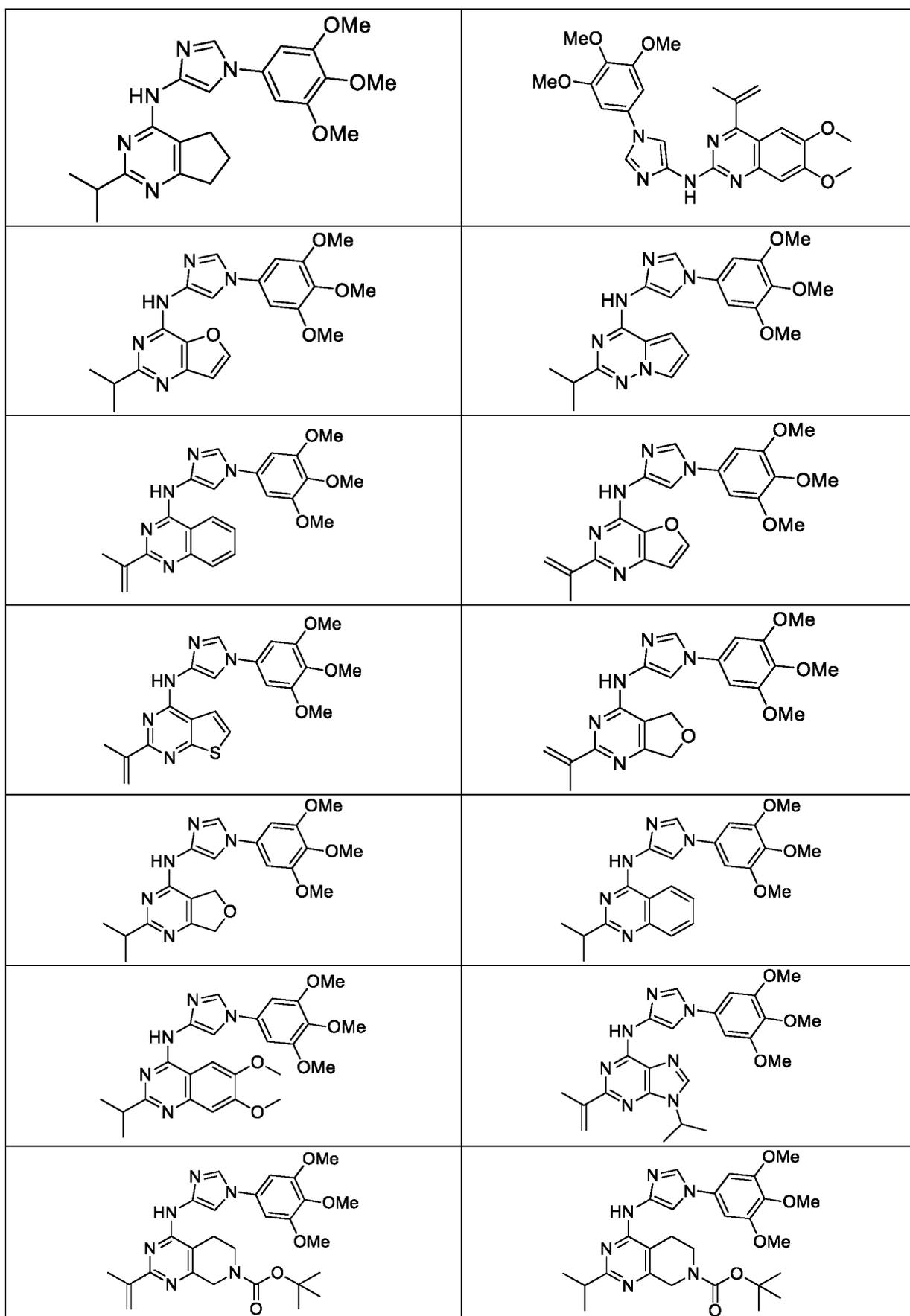
	
	
	
	
	

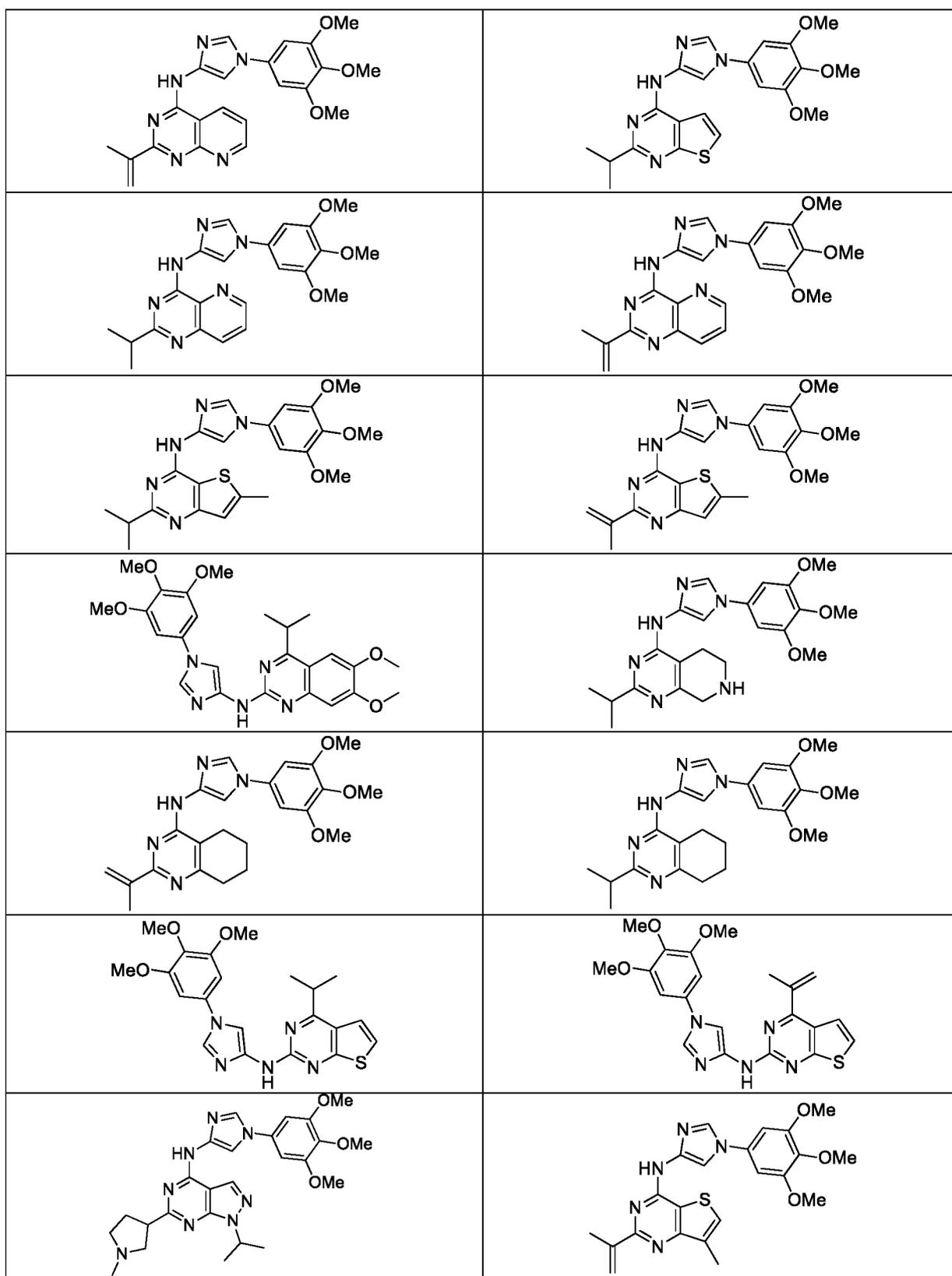


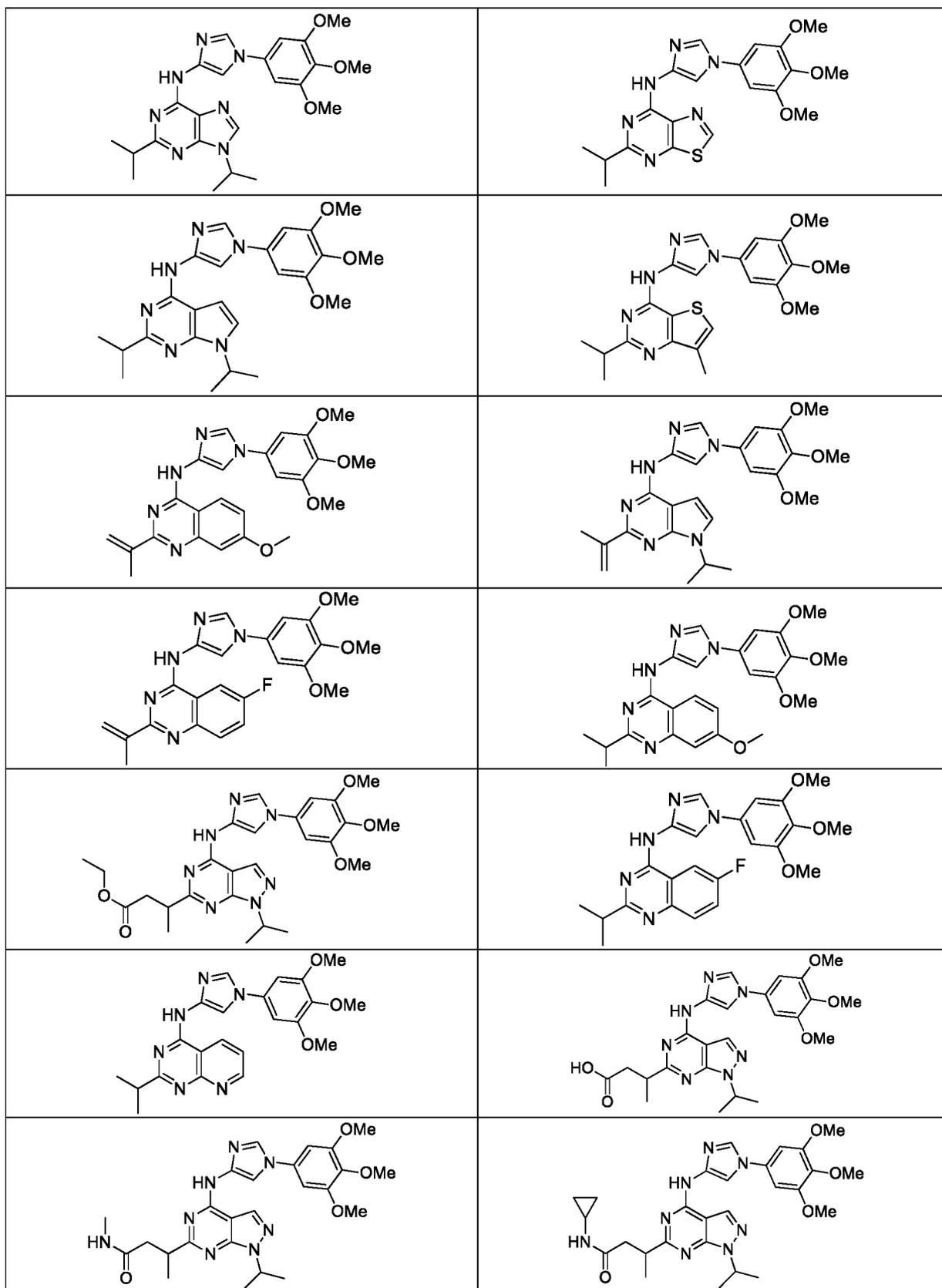


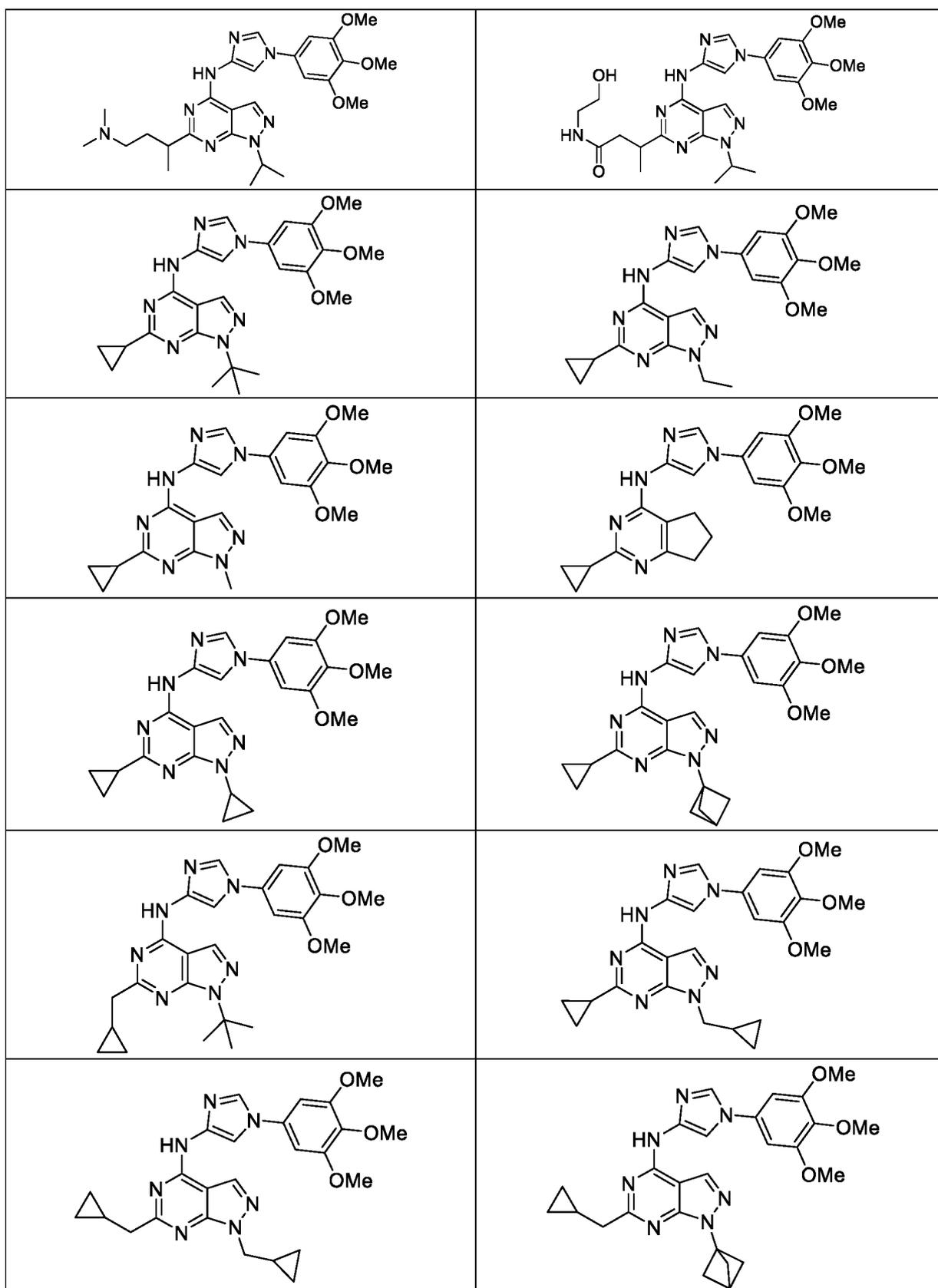


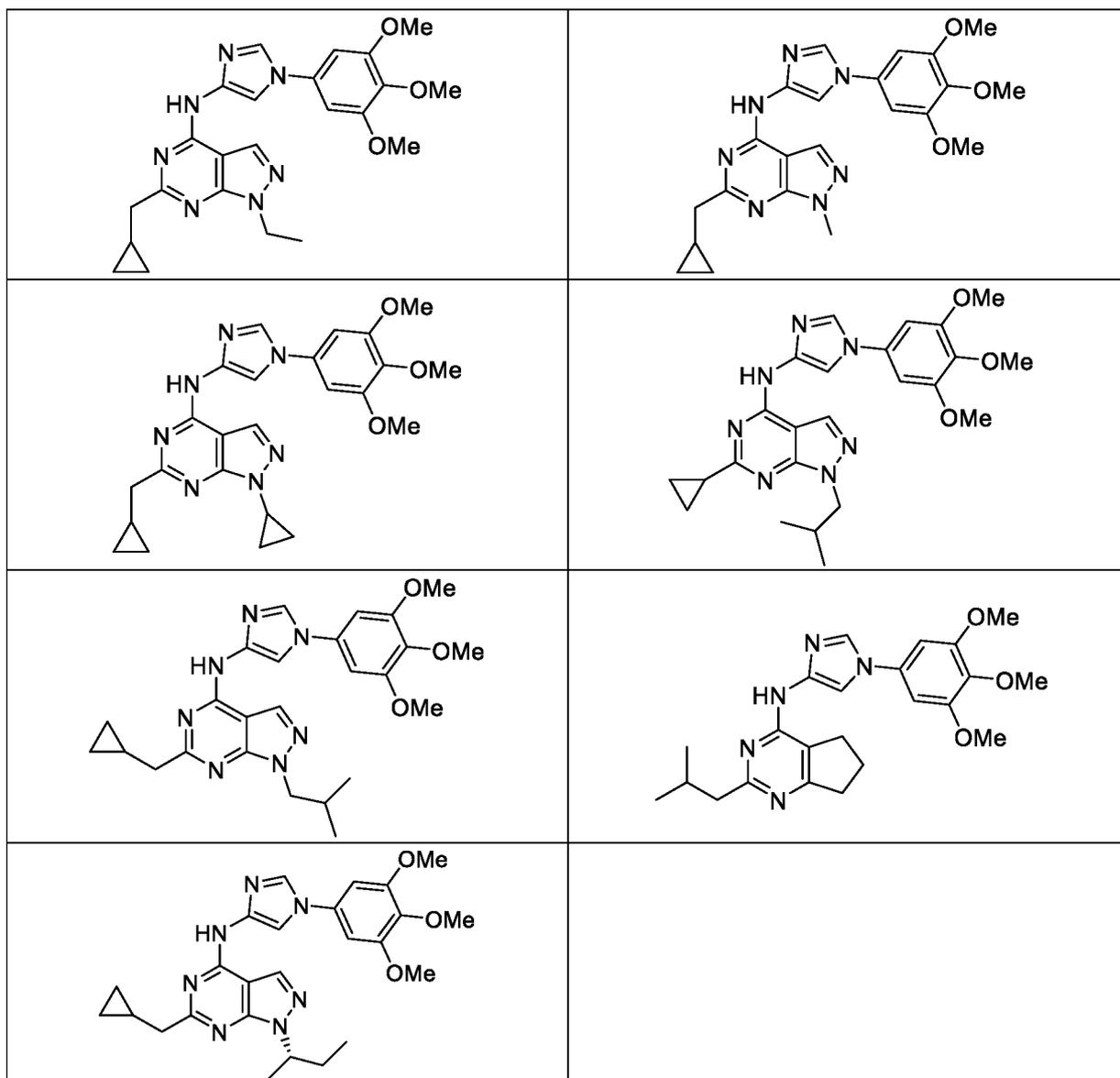




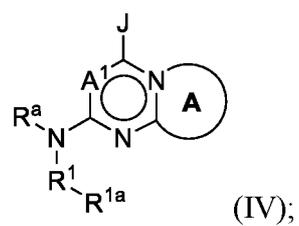
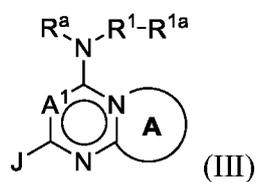








51. Соединение, представленное формулой (III) или формулой (IV):



5 или его фармацевтически приемлемую соль;

где:

А представляет собой конденсированное необязательно замещенное ароматическое кольцо, гетероароматическое кольцо, циклоалкильное кольцо, циклоалкенильное кольцо, гетероциклоалкильное кольцо или гетероциклоалкенильное кольцо;

A<sup>1</sup> представляет собой СН или N;

R<sup>a</sup> представляет собой H или алкил;

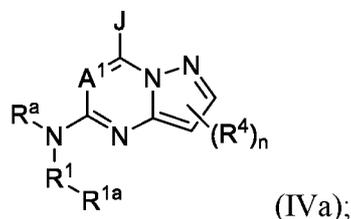
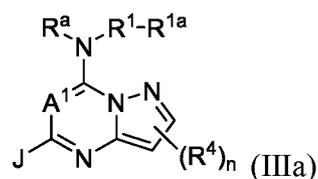
R<sup>1</sup> представляет собой гетероарилен;

R<sup>1a</sup> представляет собой H или необязательно замещенный –C(O)алкил, –C(O)арил, –C(O)гетероарил, –C(O)O(алкил), –C(O)(гетероцикл), –C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, алкил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

J представляет собой необязательно замещенный алкил, алкенил, галогеналкил, гидроксиалкил, алкоксиалкил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, гетероциклоалкил, (гетероциклоалкил)алкил или гетероциклоалкенил; и

каждый R<sup>x</sup> и R<sup>y</sup> независимо представляет собой H, алкил, аралкил, гетероаралкил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, (циклоалкил)алкил, (гетероциклоалкил)алкил или гидроксиалкил.

52. Соединение по п. 51, имеющее структуру формулы (IIIa) или (IVa):



где:

для каждого случая R<sup>4</sup> независимо представляет собой галоген, циано, –CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, –C(O)R<sup>5</sup>, –C(O)OR<sup>5</sup>, –S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup> или необязательно замещенный алкил, алкенил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, алкокси, арил, аралкил, гетероарил,

гетероаралкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил,  
(гетероциклоалкил)алкил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, галогенциклоалкил,  
гидроксициклоалкил, аминокциклоалкил, арилокси, гетероарилокси,  
арилалкилокси или гетероарилалкилокси;

- 5 для каждого случая  $R^5$  независимо представляет собой необязательно замещенный алкил, аралкил, арил, гетероаралкил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, (циклоалкил)алкил или (гетероциклоалкил)алкил; и  $n$  равен целому числу от 0–2.

53. Соединение по п. 51 или 52, где  $A^1$  представляет собой СН.

- 10 54. Соединение по п. 51 или 52, где  $A^1$  представляет собой N.

55. Соединение по любому из пп. 52–54, где  $n$  равен 0 или 1.

56. Соединение по любому из пп. 52–55, где  $R^4$ , если присутствует, представляет собой алкил.

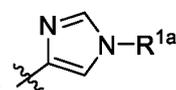
57. Соединение по любому из пп. 52–56, где  $R^a$  представляет собой H.

- 15 58. Соединение по любому из пп. 52–57, где  $R^1$  представляет собой азотсодержащий гетероарилен.

59. Соединение по любому из пп. 52–58, где  $R^1$  представляет собой 5-членный азотсодержащий гетероарилен.

60. Соединение по любому из пп. 52–59, где  $R^1$  представляет собой имидазолен.

- 20 61. Соединение по любому из пп. 52–60, где  $-R^1-R^{1a}$  представляет

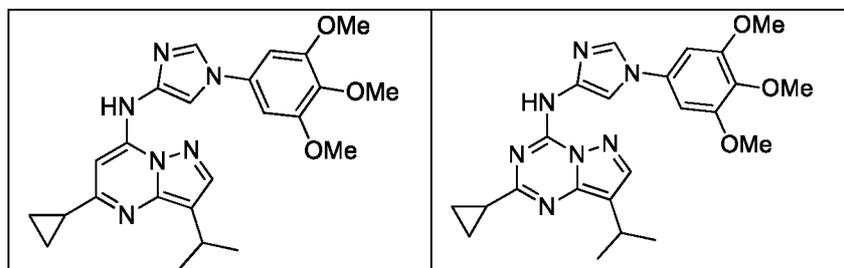


62. Соединение по любому из пп. 52–61, где  $R^{1a}$  представляет собой необязательно замещенный фенил.

63. Соединение по любому из пп. 52–62, где  $R^{1a}$  представляет собой фенил, замещенный одним или более заместителями алкокси.

- 25 64. Соединение по п. 63, где  $R^{1a}$  представляет собой 3,4,5-триметоксифенил.

65. Соединение по любому из пп. 52–64, где J представляет собой необязательно замещенный циклоалкил.
66. Соединение по п. 51 или его фармацевтически приемлемая соль, выбранные из следующей таблицы:



5

67. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1–66 или его фармацевтически приемлемую соль; и фармацевтически приемлемый носитель.
68. Способ ингибирования киназы ALK2, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пп. 1–66 или его фармацевтически приемлемой соли.
69. Способ лечения прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1–66 или его фармацевтически приемлемой соли.
70. Способ лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1–66 или его фармацевтически приемлемой соли.
71. Способ по п. 70, отличающийся тем, что рак представляет собой глиому.
72. Способ по п. 71, отличающийся тем, что глиома представляет собой диффузную внутреннюю глиому моста.
73. Способ лечения анемии, связанной с высоким содержанием гепсидина, железорезистентной железодефицитной анемии (IRIDA), анемии хронических заболеваний, анемии, связанной с раком, анемии, связанной с химиотерапией,

10

15

20

анемии воспаления или гепсидинпродуцирующей аденомы, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1–66 или его фармацевтически приемлемой соли.

- 5 74. Способ лечения спондилоартрита (SpA), включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1–66 или его фармацевтически приемлемой соли.