

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201892740** (13) **A2**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.04.30

(22) Дата подачи заявки
2015.04.27

(51) Int.Cl. *C07D 487/04* (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01) *A61P 21/04* (2006.01)
C07C 49/813 (2006.01) *A61P 1/04* (2006.01)
C07C 45/29 (2006.01) *A61P 37/02* (2006.01)
C07C 43/29 (2006.01) *A61P 1/16* (2006.01)
C07C 311/08 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
C07C 303/38 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
C07D 213/81 (2006.01) *A61P 37/00* (2006.01)
C07D 215/22 (2006.01) *A61P 11/06* (2006.01)
C07D 215/233 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 239/34 (2006.01) *A61P 35/02* (2006.01)
C07F 5/04 (2006.01) *A61P 11/00* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) *A61P 17/10* (2006.01)
A61P 5/20 (2006.01) *A61P 17/00* (2006.01)

**(54) ПОЛИФТОРЗАМЕЩЕННОЕ СОЕДИНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРА
ТИРОЗИНКИНАЗЫ БРУТОНА (ВТК)**

(31) 201410175783.7

(32) 2014.04.29

(33) CN

(62) 201692176; 2015.04.27

(71) Заявитель:
**ЧЖЭЦЗЯН ДТМ БАЙОФАРМА КО.,
ЛТД. (CN)**

(72) Изобретатель:
Хэ Вэй (CN)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение представляет собой новые полифторзамещенные пиразолопиримидиновые соединения или их соли, способы их получения и терапевтические методы введения соединений и их составов для лечения и ингибирования аутоиммунных заболеваний или нарушений, гетероиммунных заболеваний или нарушений, воспалительных заболеваний и рака или нарушений.

201892740

A2

A2

201892740

ПОЛИФТОРЗАМЕЩЕННОЕ СОЕДИНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРА**ТИРОЗИНКИНАЗЫ БРУТОНА (ВТК)****Область техники, к которой относится изобретение**

Настоящее изобретение относится к ряду новых поли-фтор-замещенных пиразолопиримидиновых соединений и способам их получения, а также к фармацевтическим композициям, содержащим соединения, описанные в настоящем документе, в качестве активного компонента, и способам ингибирования активности ВТК с их использованием. Настоящее изобретение также относится к ряду новых поли-фтор-замещенных бензофенонов и соответствующему борату, поли-фтор-замещенному феноксibenзолу и соответствующему борату, и способам их получения.

Уровень техники

Тирозинкиназа Брутона (ВТК) является членом семейства Тес, и состоит из уникальных N-концевых доменов, т.е. домена, гомологичного плекстрину (pH), домена, гомологичного Тес (TH), Src3-гомологичного домена (SH3), Src2-гомологичного домена (SH2) и каталитического домена, который также называют Src1-гомологичный/тирозинкиназный (SH1/TK) или киназный домен (Akinleye et al: Ibrutinib and novel BTK inhibitors in clinical development, Journal of Hematology & Oncology, 2013, 6:59). При нормальном развитии В-лимфоцитов, правильная экспрессия гена ВТК в разных участках белка играет ключевую роль в функции В-клеток и различных путях передачи сигнала.

Существует множество рецепторов ниже функций ВТК, включая факторы роста, В-клеточный антиген, хемокин и рецепторы врожденного иммунитета, для того, чтобы инициировать широкий спектр клеточных процессов, таких как пролиферация клетки, выживание, дифференциация, подвижность, ангиогенез, продукция цитокина и экспрессия антигена. Таким образом ВТК играет важную роль во многих сигнальных путях гемопоэтической клетки, и она также имеет решающее значение в активации, развитии, выживании и передачи сигнала В-клеток (Kurosaki, Molecular mechanisms in B cell antigen receptor signaling. Curr OP Imm, 1997, 9(3):309-18).

Существует доказательство того, что В-клетки имеют иммунорегулирующие действия на их иммунные реакции и воспалительные реакции. Например, антитело к CD20 ритуксимаб (ритуксан) представляет собой лекарственное средство на основе белка, которое снижает количество В-клеток, и используется для лечения аутоиммунных заболеваний, таких как хронический лимфоцитарный лейкоз и воспалительных заболеваний, вызванных аутоантителом, таких как ревматоидный артрит. Таким образом протеинкиназа, которая играет ключевую роль в В-клеточной активации, может быть полезной в отношении заболеваний, связанных с В-клетками.

Доказательства роли ВТК в отношении аутоиммунных заболеваний предоставлены с помощью модели мыши, дефицитной по ВТК, и модели мыши, достаточной по ВТК (Kil LP, et al: Bruton's tyrosine kinase mediated signaling enhances leukemogenesis in a mouse model for chronic lymphocytic leukemia. Am J Blood Res 2013, 3(1):71-83,). В мышинной модели хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), у мышей с дефицитом ВТК полностью исчез хронический лимфоцитарный лейкоз, сверхэкспрессия ВТК ускоряет лейкемию и увеличивает смертность.

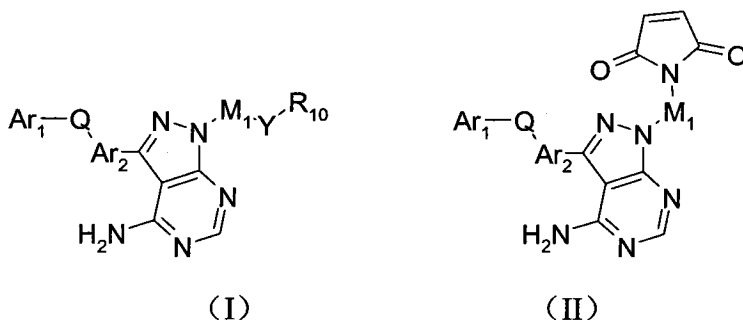
Селективность известного ингибитора ВТК не является идеальной, из-за ингибирования не только ВТК, но и различных других киназ (таких как ЕТК, EGF, BLK, FGR, HCK, YES, BRK и JAK3, и тому подобное), таким образом, что может вызвать больше побочных эффектов. Ингибитор с лучшей селективностью может привести к меньшему количеству побочных эффектов.

Известные ингибиторы ВТК образуют множество производных *in vivo*, которые влияют на эффективность и приводят к побочным эффектам. Фармакокинетика известных ингибиторов ВТК также может быть улучшена.

Сущность изобретения

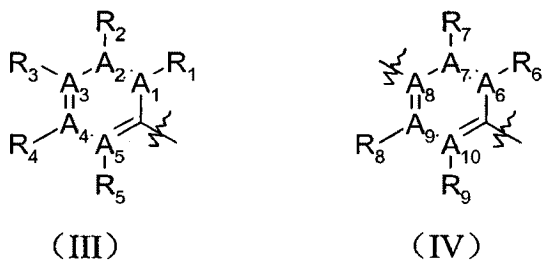
Настоящее изобретение относится к способам лечения или ингибирования аутоиммунных заболеваний, гетероиммунных заболеваний, воспалительных заболеваний и рака с помощью ингибиторов ВТК, включающим введение пациенту эффективного

количества соединения, представленного формулой (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солей.



где:

Ar1 и Ar2 независимо друг от друга представлены формулой (III) или (IV):



где:

A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9 и A10 независимо представляют собой C или N, и когда они представляют собой N, нет заместителя, соединенного с ним;

R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9 независимо представляют собой водород, дейтерий, amino, галоген, гидроксигруппу, карбонил, нитро, циано, амидную группу, низший алкил, сульфонамидную группу, C2-C6 алкенил, C2-C6 алкинил, трифторметил, трифторметокси, C1-C6 алкил, C1-C6 алкоксил, C3-C10 циклоалкил; где алкил, алкоксил или циклоалкил может быть необязательно дополнительно замещен дейтерием, галогеном, amino, гидроксигруппой, карбонилем, нитро, циано, C1-C6 алкилом, C1-C6 алкоксилем;

R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9 предпочтительно представляют собой водород, дейтерий, галоген и, более предпочтительно, водород, фтор;

где R6, R7, R8, R9 вместе с NH2 пиримидинового кольца

могут образовывать 6-8-членное насыщенное или ненасыщенное гетероароматическое кольцо или гетероциклическое кольцо;

Ar1 независимо выбран из бензоарила и бензо-гетероарила, где заместитель независимо выбран из дейтерия, amino, галогена, гидроксигруппы, карбонильной, нитро, циано, амидной группы, низшего C1-C6 алкила, C1-C6 алкоксила; C3-C10 циклоалкила; где алкил, алкоксил или циклоалкил, каждый необязательно замещен дейтерием, галогеном, amino, гидроксигруппой, карбонильной, нитро, циано, C1-C6 алкилом, C1-C6 алкоксилем,

Q представляет собой O, S или C(=O);

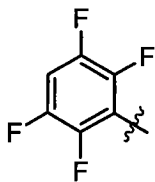
M1 представляет собой насыщенную или ненасыщенную C1-C8 углеродную цепь, C6-C10 арил, C6-C10 арил C1-C6 алкил, алкиларил, гетероарил, гетероарил алкил, алкил гетероарил, циклоалкил, циклоалкил алкил, алкил циклоалкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, алкил гетероциклоалкил; где атомы водорода в углеродной цепи, арил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклоалкил могут быть необязательно замещены алкилом, циклоалкилом, алкоксилем, циклоалкоксилем, amino, циано, амидной группой или галогеном;

Y представляет собой C(=O), NR₁₁C(=O) или S(=O)₂;

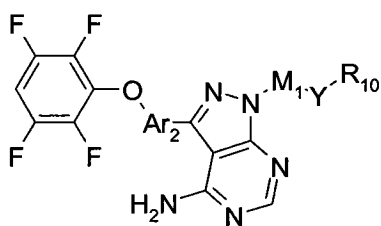
R₁₀, R₁₁ могут быть независимо представлены amino-, циклоамино-, арилом, гетероарилом, гетероциклоалкилом, оксогетероциклием, трифторметилем, трифторметоксигруппой, трифторацетилем, амидной группой, ацилом, гуанидилем, C2-C6 алкенилом, C2-C6 алкинилом, C1-C6 алкилом, C3-C10 циклоалкилом, C1-C6 алкоксилем, C1-C6 оксоалкилом; где amino, амидная группа, ацил, C2-C6 алкенил, алкил, алкоксил или циклоалкил может быть необязательно дополнительно замещен дейтерием, галогеном, amino, гидроксигруппой, гидроксипропаном, карбонильной, сложноэфирной группой, амидной группой, нитро, циано, трифторацетилем, трифторметилем, трифторметоксигруппой, C1-C6 алкилом, C1-C6 алкоксилем, C1-C6 оксоалкилом, C3-C10 циклоалкилом;

атомы водорода, связанные с углеродом или азотом арила или гетеро-кольца, могут быть необязательно замещены алкилом, циклоалкилом, алкоксилем, циклоалкоксилем, amino, циано, амидной группой и галогеном.

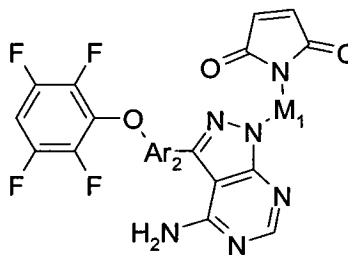
Ar1 предпочтительно выбран из приведенной ниже формулы:



Q представляет собой предпочтительно O для образования формул (X) и (XI):



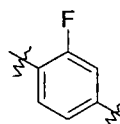
(X)



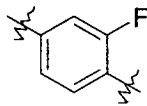
(XI)

где Ar2, M1, Y и R10 определены, как указано выше.

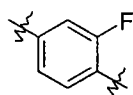
где: Ar2 представляет собой, предпочтительно, замещенный фенил или гетероарил, предпочтительно, замещенный фенил, и более предпочтительно



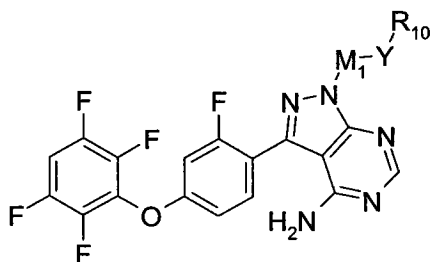
или



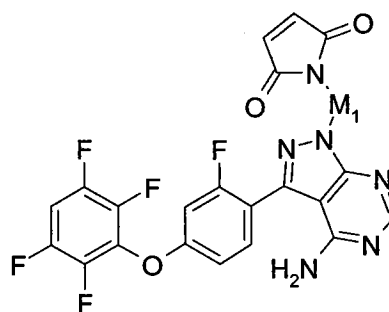
, еще более предпочтительно



соответственно, для образования формул (XII) и (XIII):



(XII)



(XIII)

где M1 представляет собой насыщенную или ненасыщенную C1-C8 углеродную цепь, арил, арилалкил, алкиларил, алкилгетероарил, циклоалкил, циклоалкил алкил, алкил циклоалкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, алкил гетероциклоалкил; где атомы водорода, связанные с атомами углерода или азота в углеродной цепи, арил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклоалкил могут быть необязательно замещены алкилом, циклоалкилом, алкоксилем, аминами, CN, амидной группой или галогеном;

где M1 предпочтительно представляет собой пиперидинил или пирролидинил;

Y представляет собой C(=O), NR₁₁C(=O) или S(=O)₂, предпочтительно C(=O) или NR₁₁C(=O), более предпочтительно C(=O);

R₁₀ выбран из амина, циклоамин, арила, гетероарила, гетероциклоалкила, оксо-гетероциклила, трифторметила, трифторметокси, трифторацетила, амидной группы, ацила, гуанидила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкила, C₃-C₁₀ циклоалкила, C₁-C₆ алкоксила, C₁-C₆ оксоалкила; где амина, амидная группа, ацил, C₂-C₆ алкенил, алкил, алкоксил или циклоалкил может быть необязательно дополнительно замещен дейтерием, галогеном, аминами, гидроксильной, гидроксильным, карбонильной, сложноэфирной группой, амидной группой, нитро, циано, трифторацетилом, трифторметилом, трифторметокси, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкоксилем, C₁-C₆ оксоалкилом, C₃-C₁₀циклоалкилом;

R₁₀ представляет собой наиболее предпочтительно винил.

Если не указано иное, как используются в настоящем документе, термины "алкил", "алкенил" и "алкинил" относятся к прямому или разветвленному алкилу, содержащему 1-6 атомов углерода, или прямому или разветвленному алкенилу и алкинилу, содержащему 2-6 атомов углерода, например, метил, этил, пропил, бутил, пентил или гексил; винил, пропенил, бутенил, пентенил или гексенил; и их изомеры.

Термин "гидроксил" относится к группе с -ОН.

Термин "галоген" или "гало" обозначает фтор, хлор, бром или йод.

Термин "циклоалкил" относится к моноциклическому или полициклическому углеродному кольцу, в котором каждое кольцо имеет от 3 до 10 атомов углерода, и может содержать одну или несколько двойных или тройных связей. Примеры циклоалкила включают, но ими не ограничиваются, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил. Термин "циклоалкил" также относится к спиральной кольцевой системе, в которой циклоалкильные кольца имеют один общий атом углерода.

Термин "гетероциклоалкил" относится к 5-6-членному неароматическому гетероциклическому кольцу, которое может содержать один или несколько одинаковых или различных гетероатомов, каждый из которых выбран из N, O и S (который может быть окисленным). Гетероциклоалкил может быть ненасыщенным или конденсированным с бензольным кольцом, но не включает соединенный мостиковой связью азациклический углеводород. Гетероциклоалкил включает, но ими не ограничивается, азиридирил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, гомопиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротииенил, дигидрооксазолил, тетрагидропиранил, тетрагидротииопиранил, индолинил, тетрагидрохинолил, тетрагидроизохинолил и бензоксазинил, предпочтительно, дигидрооксазолил, оксадиазоланил и тетрагидрофуранил.

Термин "циклоамино" относится к 3-8-членному неароматическому циклическому амину группы, определенной в "гетероциклоалкиле", который имеет по меньшей мере один атом азота и может иметь один или несколько различных гетероатомов, выбранных из атома азота, атома кислорода и атома серы (который может быть окисленным), где по меньшей мере один атом азота присоединен. Хотя "циклоамино" не включает соединенную мостиковой связью азациклическую углеводородную группу, он может включать, например, азиридирил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, гомопиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил,

пиперазинил.

Термин "арил" относится к ароматической карбоциклической группе, предпочтительно, к арилу, имеющему 6-10 атомов углерода, более предпочтительно, к фенилу, нафтилу и инденилу, наиболее предпочтительно, фенилу.

Термин "гетероарил" относится к моновалентной 5- или 6-членной ароматической гетероциклической группе, имеющей один или несколько одинаковых или различных гетероатомов, выбранных из атома азота, атома кислорода и атома серы, и может конденсироваться с бензольным кольцом. "Гетероарил" может включать, например, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, пирролил, пиразолил, имидазолил, оксазолил, тиазолил, тиенил, фурил, оксадиазолил, тиадиазолил, хинолинил, изохинолинил, бензтиазолил, бензоксазолил, индолил, индазолил, хиноксалинил, хиназолинила, предпочтительно, пиридазинил, пиридил, пиразинил, тиазолил, пиразолил и тиооксазолил.

Термин "соединенная мостиковой связью кольцевая группа" означает "соединенную мостиковой связью циклическую углеводородную группу" и "соединенную мостиковой связью азациклическую углеводородную группу".

Термин "соединенная мостиковой связью циклическая углеводородная группа" представляет собой насыщенную или ненасыщенную, бициклическую или полициклическую соединенную мостиковой связью углеводородную группу, имеющую два или три циклоалкильных кольца с 3-10 атомами углерода. Не соединенные мостиковой связью циклоалкилы не включены в это определение. Бициклические или полициклические соединенные мостиковой связью углеводородные группы, имеющие 4-16 атомов углерода являются особенно предпочтительными. Соединенная мостиковой связью циклическая углеводородная группа может включать например, бицикло[2.1.1]гексил, бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[2.2.2]октил, бицикло[4.3.1]децил, бицикло[3.3.1]нонил, борнил, норборненовую группу, норборнил, норборненил, 6,6-диметил-бицикло[3.1.1]гептил, трициклобутил и адамантил,

предпочтительно, адамантил или бицикло[2.2.1]гептил.

Термин "нитро" относится к -NO_2 группе.

Термин "амин" относится к -NH_2 группе, которая может иметь одну, две или три группы, такие как, алкил, алкенил, алкинил, арил, или тому подобное.

Термин "циано" относится к -CN группе.

Термин "алкокси" относится к алкилу, связанному с одним атомом кислорода, например, метоксил, где атом кислорода соединен с остальной частью молекулы. Примеры алкокси включают метоксил, этоксил, пропоксил, изо-пропоксил, н-бутоксил и трет-бутоксил.

Термин "ацил" относится к -C(=O)-алкилу , -C(=O)-алкенилу , -C(=O)алкинилу , $\text{-C(=O)-циклоалкилу}$, $\text{-C(=O)-гетероциклоалкилу}$, -C(=O)-арилу , -C(=O)гетероарилу , карбамоилу, $\text{-C(=O)-C(=O)-алкилу}$, $\text{-C(=O)-C(=O)-NH-алкилу}$. Термины "алкил", "циклоалкил", "гетероциклоалкил", "арил" и "гетероарил" здесь, имеют такое же значение, как указано выше.

Термин "карбоксил" относится к $\text{-CO}_2\text{H}$ группе или ее солям.

Термин "трифторметил" относится к -CF_3 группе.

Термин "трифторметокси" относится к -OCF_3 группе.

Термин "трифторацетил" относится к $\text{CF}_3\text{C(=O)-}$ группе.

Термин "алкил сульфонамид" относится к $\text{-NR'S(=O)}_2\text{R}$ группе, где R представляет собой алкил, R' представляет собой водород или C1-C6 алкил, который определен, как указано выше.

Термин "амид" относится к -C(=O)NHR или -NHC(=O)R группе, где R представляет собой алкил, который определен, как указано выше.

Термин "сложный эфир" относится к -C(=O)OR группе, где R представляет собой алкил, который определен, как указано выше.

Когда два или более терминов используются в комбинации, например, "алкиларил" или "арилалкил", каждый термин здесь, имеет то же значение, как определено выше.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к солям,

образованным с кислотой или основанием, неограничивающие примеры включают (а) кислотно-аддитивные соли: соли неорганической кислоты (например, хлористо-водородной кислоты, бромисто-водородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, азотной кислоты и тому подобное) и органической кислоты (например, уксусной кислоты, щавелевой кислоты, винной кислоты, янтарной кислоты, яблочной кислоты, аскорбиновой кислоты, бензойной кислоты, дубильной кислоты, памовой кислоты, альгиновой кислоты, поли глутаминовой кислоты, оксибензойной кислоты, и тому подобное); (b) соли присоединения основания, образование катионов металлов, таких как цинк, кальций, натрий, калий и тому подобное.

Схемы синтеза

Настоящее изобретение иллюстрируется с помощью вариантов осуществления и соединений, описанных в настоящем документе. Конкретные соединения по настоящему изобретению выбраны из соединений раскрытых вариантов осуществления изобретения и их фармацевтически приемлемых солей и их индивидуальных диастереомеров или солей.

Настоящее изобретение активно исследовало способы синтеза, за исключением ряда схем получения (см. Схемы 1-3), и успешно разработало новые способы синтеза соединений пиразолопиримидина (см. Схемы 4-11 и конкретные примеры реакции).

Приведенные ниже схемы реакций иллюстрируют пути получения соединений в соответствии с настоящим изобретением.

Если не указано иное, в следующих схемах реакций и пояснении, A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10 имеют такое же значение, как определено выше.

Схема 1

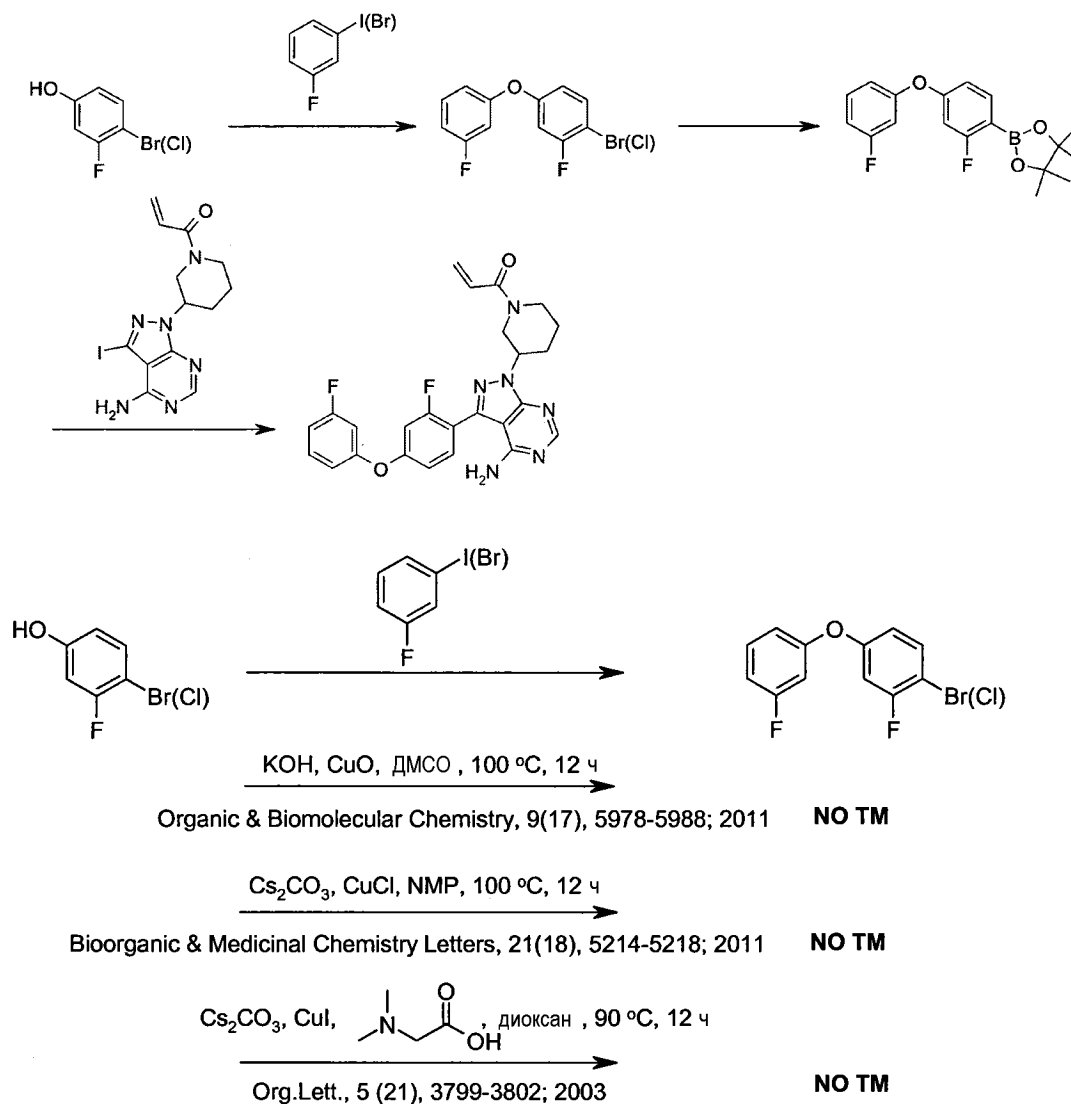


Схема 1 была разработана на основании описанных в литературе способов: 3-фтор-4-бром-фенол (или 3-фтор-4-хлор-фенол) и 3-йод-фторбензол (или 3-фтор-бромфенил) в основных условиях катализировали медным реагентом с образованием 1-бром-2-фтор-4-(3-фторфенокси) бензола (или 1-хлор-2-фтор-4-(3-фторфенокси) бензола), и затем подвергали взаимодействию с бис(пинаколято)боратом в присутствии подходящего катализатора (например, [1,1'-бис(дифенилфосфино) ферроцен] дихлорпалладия) для получения соответствующего боронатного эфира. Полученный боронатный эфир подвергали взаимодействию с замещенным 3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амином в присутствии подходящего катализатора (например, Pd-118) с помощью реакции Сузуки с получением целевого соединения. Сначала, синтезировали 1-бром-2-фтор-4-(3-фторфенокси) бензол (или 1-хлор-2-фтор-4-(3-

фторфенокси)бензол) согласно способам, описанным в литературе, используя разные условия реакции, включая различные основания (например, гидроксид калия, карбонат цезия), различные медные катализаторы (например, оксид меди, хлорид меди, йодид меди), а также различные растворители (например, ДМСО, N-метилпирролидон, 1,4-диоксан). Не целевое соединение получали способами, описанными выше.

Схема 2

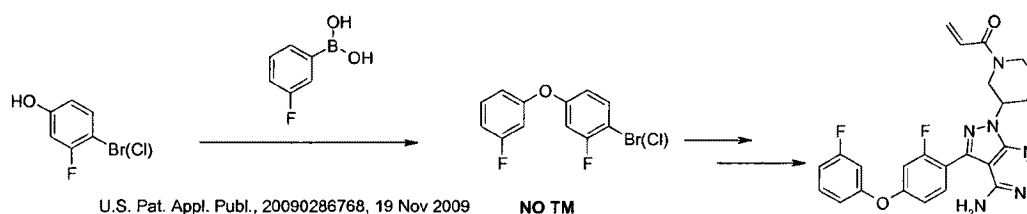


Схема 2 была разработана на основании описанных в литературе способов: 3-фтор-4-бром-фенол (или 3-фтор-4-хлор-фенол) и 3-фторфенил бороновая кислота давали 1-бром-2-фтор-4-(3-фторфенокси)бензол (или 1-хлор-2-фтор-4-(3-фторфенокси)бензол), который затем превращался в соответствующий боронатный эфир и затем получали целевое соединение. Сначала, синтезировали 1-бром-2-фтор-4-(3-фторфенокси)бензол (или 1-хлор-2-фтор-4-(3-фторфенокси)бензол) согласно способам, описанным в литературе, пробуя различные основания (например, триэтиламин), различные катализаторы (например, ацетат меди) и различные растворители (например, дихлорметан). Не целевое соединение получали способами, описанными выше.

Схема 3

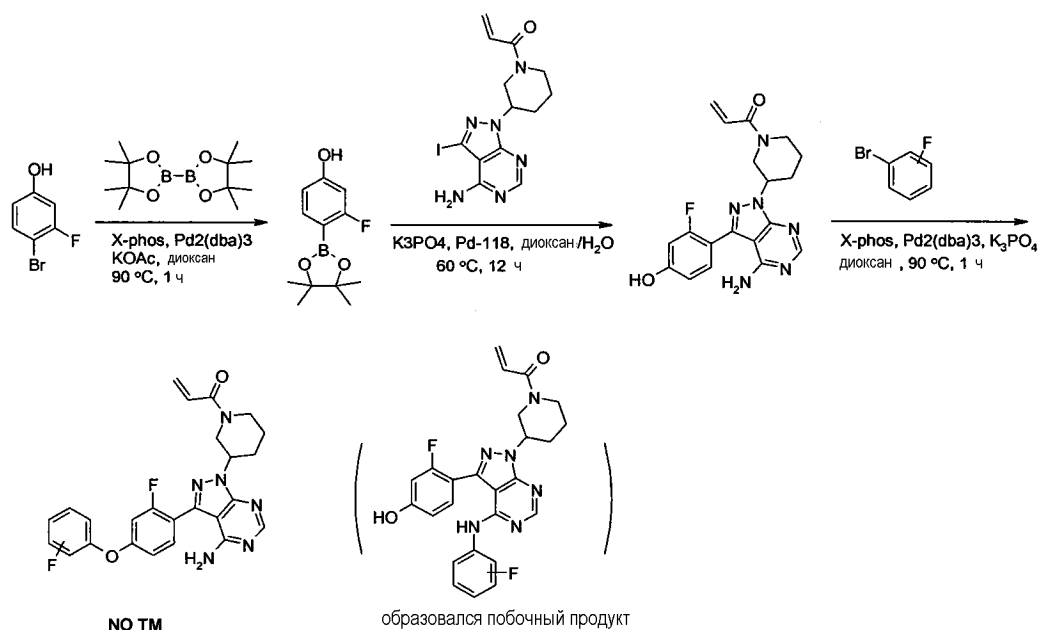
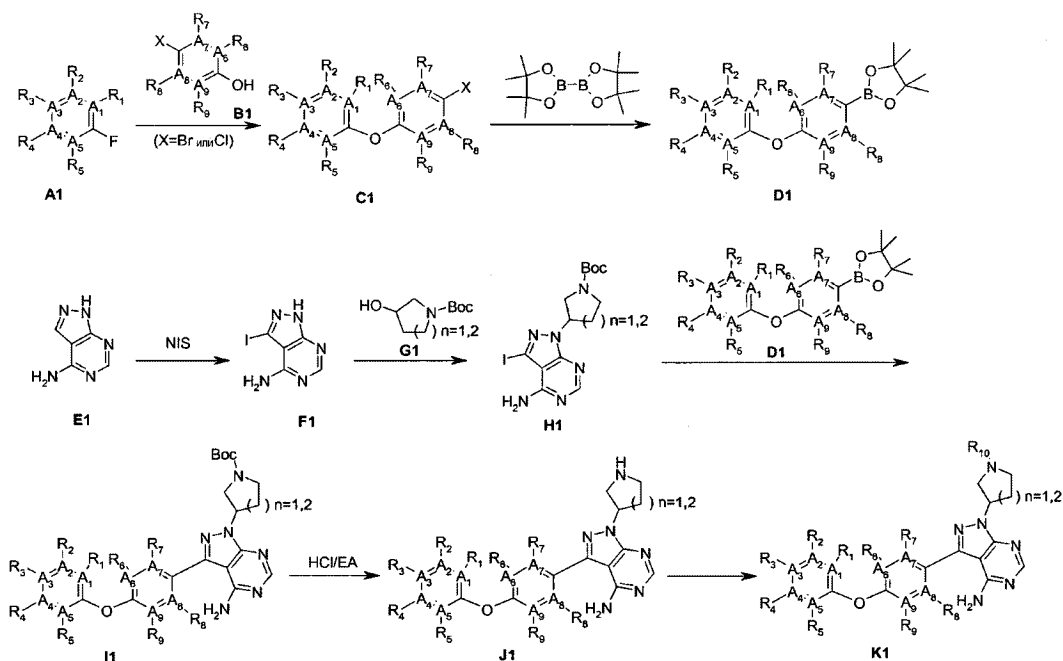
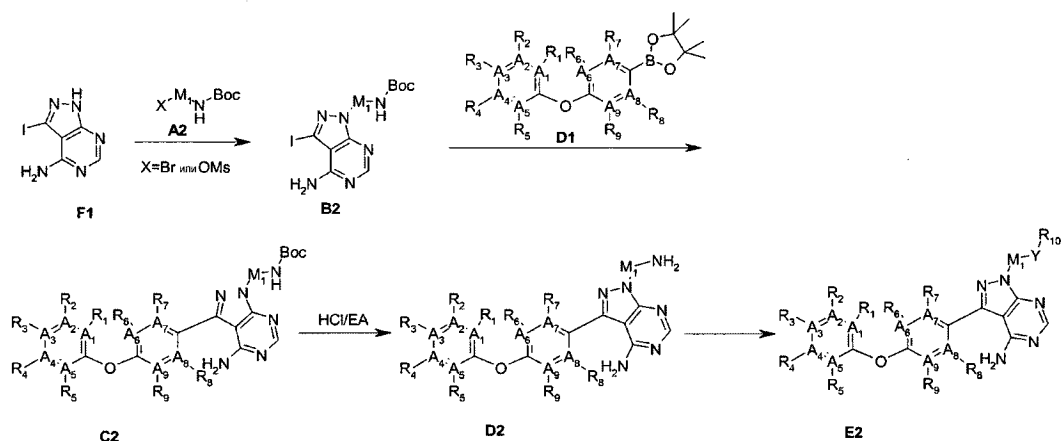


Схема 3 была разработана на основании описанных в литературе способов: 3-фтор-4-бром-фенол подвергали взаимодействию с бис(пинаколято)дибороном в присутствии подходящего катализатора (например, $\text{Pd}2(\text{dba})3$) и подходящего лиганда (например, X-phos) и получали соответствующий борат. Полученный борат подвергали взаимодействию с замещенным 3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амином в присутствии подходящего катализатора (например, Pd-118) с помощью реакции Сузуки с получением замещенного 3-фторфенола, который подвергали взаимодействию с 3-фтор-бромбензолом (или 2-фтор-бромбензолом) при подходящем условии для получения целевого соединения. ЯМР, ЖХМС и данные биологической активности показали, что полученное соединение представляет собой продукт амино-алкилирования, а не целевой оксиалкилированный продукт.

Схема 4

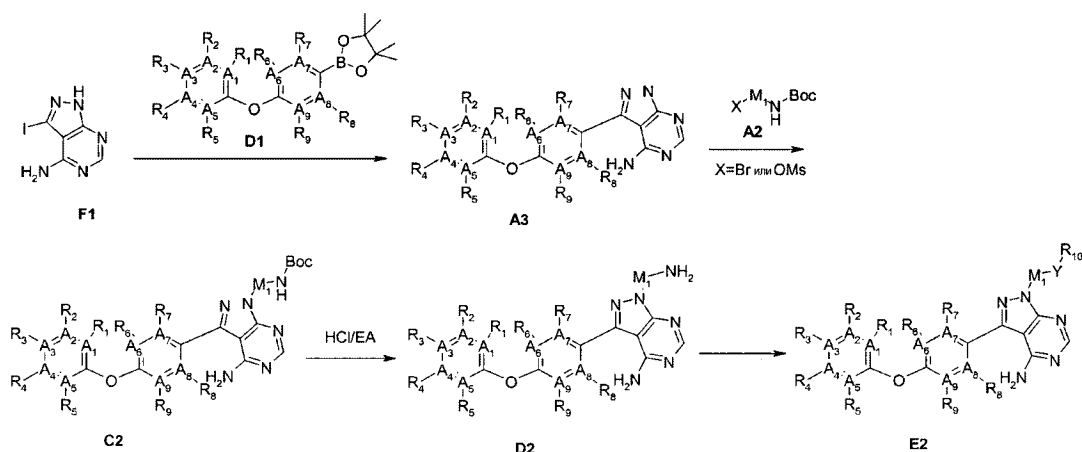


Фтор-замещенное исходное вещество **A1** подвергали взаимодействию с замещенным фенолом **B1** для получения промежуточного соединения **C1** в присутствии основания, например, карбоната калия, в подходящем растворителе, например, DMF. Промежуточное соединение **C1** подвергали взаимодействию с бис(пинаколято)дибороном с получением промежуточного соединения **D1** в присутствии подходящего основания, например, ацетата калия, и подходящего растворителя, например, 1,4-диоксана, под действием подходящего катализатора, например, [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия. 1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин подвергали взаимодействию с NIS, получая промежуточное соединение **F1**, а затем реакцию Мицунобу осуществляли между промежуточным соединением **F1** и спиртом **G1** в подходящем условии для образования промежуточного соединения **H1**. Промежуточное соединение **H1** подвергали взаимодействию с боратом **D1** с получением промежуточного соединения **I1** в присутствии подходящего основания, например, фосфата калия, в подходящем растворителе, например, 1,4-диоксане, под действием подходящего катализатора, например, Pd-118. В кислых условиях, Вос-группу промежуточного соединения **I1** удаляли с получением амина **J1**, которое вводили в реакцию с электрофильным реагентом с образованием продукта **K1**.



Промежуточное соединение F1 и Boc-защищенное соединение брома A2 (или мезилата) подвергали взаимодействию с получением промежуточного соединения B2 в присутствии подходящего основания (например, карбоната калия или карбоната цезия) в подходящем растворителе (например, DMF). Промежуточное соединение B2 затем подвергали взаимодействию с гетероциклическим боратом D1 с получением промежуточного соединения C2 путем реакции перекрестного сочетания Сузуки под действием подходящего катализатора (например, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) в присутствии подходящего основания (например, карбоната натрия) в подходящем растворителе (например, 1,4-диоксане и H_2O). Boc-группа может быть удалена из промежуточного соединения C2 с получением амина D2 в кислых условиях, и амин D2 может быть подвергнут взаимодействию с электрофильным реагентом для получения продукта E2.

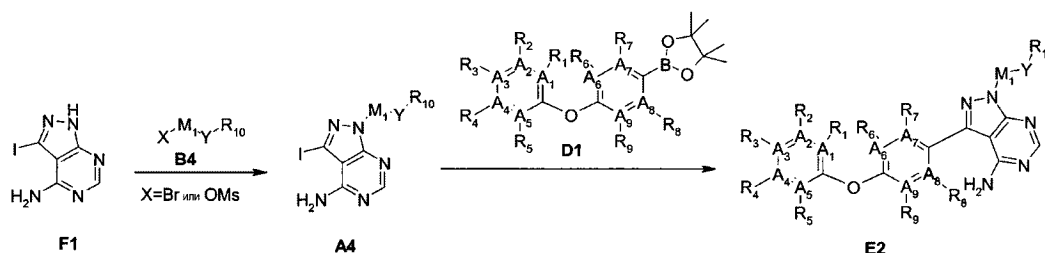
Схема 6



Реакция перекрестного сочетания Сузуки может быть

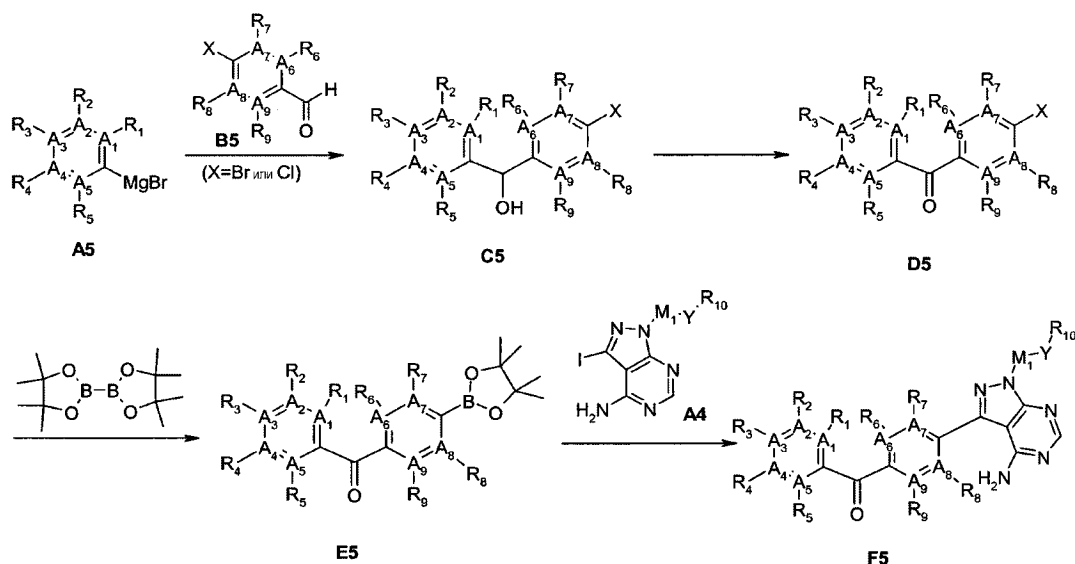
проведена между промежуточным соединением F1 и гетероциклическим боратом D1 с получением промежуточного соединения A3 под действием подходящего катализатора (например, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) в присутствии подходящего основания (например, карбоната натрия) в подходящем растворителе (например, 1,4-диоксане и H_2O). Промежуточное соединение F1 подвергали взаимодействию с Вос-защищенным соединением брома A2 (или мезилатом) с получением промежуточного соединения C2 в присутствии подходящего основания (например, карбоната натрия или карбоната цезия) в подходящем растворителе, (например, DMF). Вос-группа может быть удалена из промежуточного соединения C2 с получением амина D2 в кислых условиях, который подвергали взаимодействию с электрофильным реагентом с получением продукта E2.

Схема 7



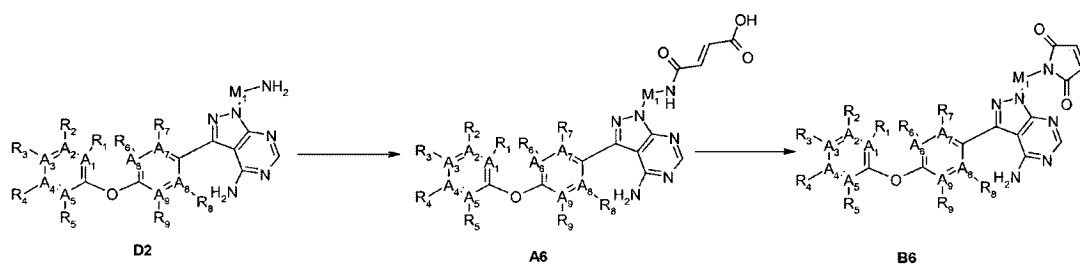
Промежуточное соединение F1 подвергали взаимодействию с Вос-защищенным соединением брома B4 (или мезилата) с получением промежуточного соединения A4 в присутствии подходящего основания (например, карбоната калия или карбоната цезия) в подходящем растворителе (например, DMF). Реакция перекрестного сочетания Сузуки может быть проведена между промежуточным соединением A4 и гетероциклическим боратом D1 с получением продукта E2 в подходящем растворителе (например, 1,4-диоксане и H_2O), в присутствии подходящего основания (например, карбоната натрия) под действием подходящего катализатора (например, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$).

Схема 8



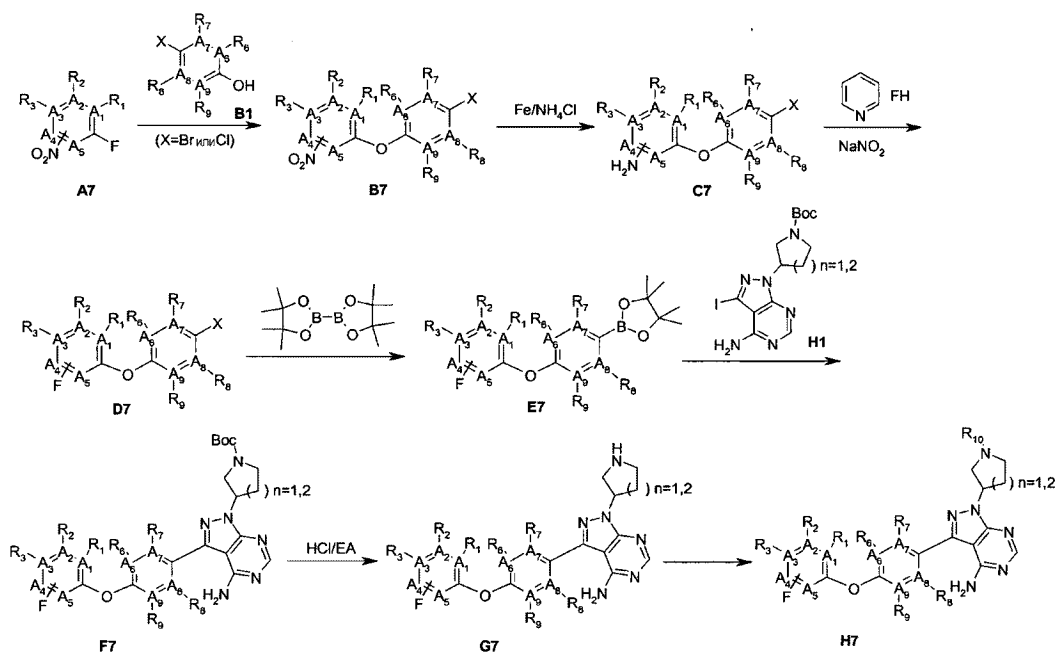
Исходный материал реактив Гриньяра A5 подвергали взаимодействию с бром (или хлор) арил альдегидом с получением промежуточного соединения C5 в подходящем растворителе (например, тетрагидрофуране), который затем окисляли до кетона D5 под действием подходящих реагентов для окисления (например, перрутенат тетрапропиламмония и N-метилморфолин оксид) в подходящем растворителе (например, дихлорметане). Промежуточное соединение D5 затем подвергали реакции с бис(пинаколято)дибораном с получением промежуточного соединения E5 под действием подходящего катализатора (например, [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II)) в присутствии подходящего основания (например, ацетата калия) в подходящем растворителе (например, 1,4-диоксане). Реакция перекрестного сочетания Сузуки может быть проведена между промежуточным соединением A4 и гетероциклическим боратом E5 с получением продукта F5 под действием подходящего катализатора (например, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) в присутствии подходящего основания (например, карбоната натрия) в подходящем растворителе (например, 1,4-диоксане и H_2O).

Схема 9



Соединение D2 подвергали взаимодействию с малеиновым ангидридом с получением промежуточного соединения A6 в присутствии подходящего основания (например, триэтиламина) в подходящем растворителе (например, дихлорметане), который затем подвергали циклизации с образованием B6 при подходящей температуре (например, 100°C–110°C) с полифосфорной кислотой.

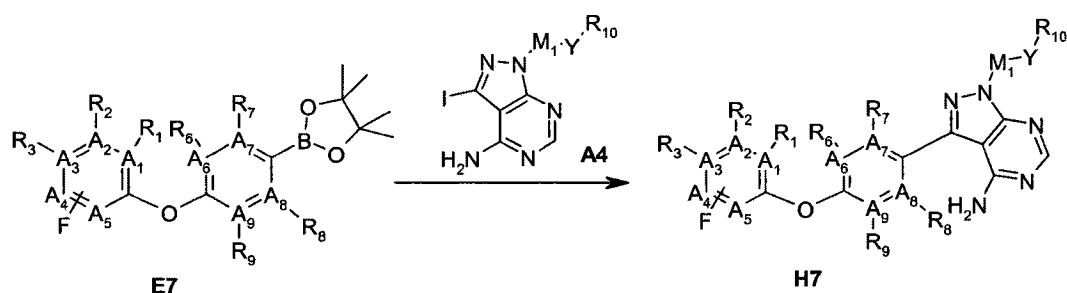
Схема 10



Br-замещенное исходное вещество A7 подвергали взаимодействию с замещенным фенолом B1 с получением промежуточного соединения B7 в присутствии основания, например, карбоната калия, в подходящем растворителе, например, DMF. Нитросоединение B7 превращали в амин C7 с соответствующими восстановителями, например, порошком железа и хлоридом аммония, в подходящих растворителях, например, этаноле и воде, с последующей обработкой нитритом натрия и фтористого водорода в пиридине для получения F-замещенного промежуточного соединения D7. Промежуточное соединение D7 затем подвергали взаимодействию

с бис(пинаколято)дибороном с получением промежуточного соединения E7 под действием подходящего катализатора (например, [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II)) в присутствии подходящего основания, например, ацетата калия, в подходящем растворителе, например, 1,4-диоксане. Промежуточное соединение G1 подвергали взаимодействию с боратом E7 с получением промежуточного соединения F7 под действием подходящего катализатора (например, Pd-118) в присутствии подходящего основания, например, фосфата калия, в подходящем растворителе, например, 1,4-диоксане. Вос-группа может быть удалена из промежуточного соединения F7 с получением амина G7 в кислых условиях, который подвергали взаимодействию с электрофильным реагентом с получением продукта H7.

Схема 11



Реакция перекрестного сочетания Сузуки может быть проведена между промежуточным соединением A4 и гетероциклическим боратом E7 с получением продукта A8 под действием подходящего катализатора (например, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) в присутствии подходящего основания (например, карбоната натрия) в подходящем растворителе (например, 1,4-диоксане и H2O).

Данные активности соединений примеров настоящего изобретения в отношении ингибирования ВТК.

Пример	ВТК IC50 (мкМ)	Пример	ВТК IC50 (мкМ)	Пример	ВТК IC50 (мкМ)
1	0,066	2	0,005	3	0,010
4	0,002	5	0,002	6	0,138
7	0,73	8	0,002	9	0,083
10	1,970	11	0,0008	12	0,002
13	0,001	14	0,009	15	0,003
16	0,003	17	0,004	18	0,003

19	0,067	20	0,004	21	0,005
22	0,050	23	0,003	24	1,020
25	0,017	26	0,034	27	0,223
28	0,007	29	0,026	30	0,024
31	0,015	32	7,222	33	0,002
34	0,023	35	0,081	36	0,593
37	0,099	38	0,379	39	0,022
40	1,640	41	0,017	42	0,038
43	0,131	44	0,374	45	0,0005
46	0,021	47	0,006	48	0,964
49	0,509	50	0,087	51	0,527
52	0,060	53	1,653	54	1,617
55	1,740	56	0,365	57	0,692
58	0,148	59	0,174	60	0,576
61	0,0008	62	0,207	63	0,454
64	0,006	65	0,119	66	0,729
67	0,586	68	0,279	69	0,052
70	0,017	71	0,006	72	0,001
73	0,006	74	0,003	75	0,003
76	0,027	77	0,201	78	1,900
79	1,658	80	1,278	81	2,237
82	0,025	83	0,075	84	0,016
85	0,017	86	0,008	87	0,008
88	0,011	89	0,025	90	0,015
91	0,003	92	2,398	93	2,648
94	0,001	95	0,005	96	0,013
97	0,006	98	0,002	99	0,002
100	0,002	101	0,525	102	1,599
103	0,546	104	0,107	105	0,589
106	0,003	107	0,101	108	0,436
109	1,282	110	5,272	111	0,043
112	0,107	113	0,207	114	0,050
115	0,013	116	0,001	117	0,712
118	0,057	119	0,083		

Настоящее изобретение относится к соединению формул (I)–(XIII), его энантиомеру, его диастереомеру или его фармацевтически приемлемой соли.

Соединение формул (I)–(XIII) содержит один или несколько стабильных изотопов или радиоизотопов, где изотопы включают, но ими не ограничиваются, 2H , 3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , и так далее.

Настоящее изобретение впервые ввело 2Н, изотоп 1Н, в ингибитор ВТК.

1Н, который находится в конце двойной связи винильной группы в соединении формул (I)–(XIII), можно заменить на 2Н для уменьшения инактивации лекарственного средства, вызванной окислением/восстановлением двойной связи.

Настоящее изобретение относится к методам синтеза соединения формул (I)–(XIII), его энантиомеру и его диастереомера.

Настоящее изобретение относится к способам регуляции активности ВТК, и лечения или ингибирования заболеваний, связанных с активностью ВТК. Было подтверждено, что соединения по настоящему изобретению ингибируют активность ВТК. Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I)–(XIII) в качестве фармацевтически активного компонента для лечения и/или профилактики следующих заболеваний, где эти заболевания, вызванные нежелательной передачей сигналов цитокинами, включают, но ими не ограничиваются:

(1) Аутоиммунные заболевания, такие как хронический лимфоцитарный тиреоидит, гипертиреоз, инсулинозависимый сахарный диабет, миастения гравис, хронический язвенный колит, пернициозная анемия, связанная с хроническим атрофическим гастритом, синдром Гудпасчера, обыкновенная пузырчатка, пемфигоид, первичный билиарный цирроз печени, множественный рассеянный склероз, острый идиопатический неврит, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, псориаз, системный васкулит, склеродермия, пузырчатка, смешанное заболевание соединительной ткани, аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунное заболевание щитовидной железы, неспецифический язвенный колит и тому подобное.

(2) Аллергические заболевания, такие как сывороточная болезнь, астма, аллергический ринит, лекарственная аллергия и тому подобное.

(3) Воспалительные заболевания, такие как кератит, ринит, стоматит, паротит, фарингит, тонзиллит, трахеит, бронхит, воспаление легких, миокардит, гастрит, гастроэнтерит,

холецистит, аппендицит и тому подобное.

(4) Раковые заболевания включают, но ими не ограничиваются, различные В-клеточные злокачественные новообразования (включая мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), множественную миелому и мантийноклеточную лимфому (MCL)) и другие заболевания, имеющие пользу от ингибирования активности ВТК.

Другие заболевания, имеющие пользу от ингибирования активности ВТК, включают, но ими не ограничиваются: опухоли головного мозга, рак мочевого пузыря, рак желудка, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, рак головы и шеи, рак шейки матки, рак эндометрия, рак толстой и прямой кишки, рак почки, рак пищевода, рак предстательной железы, рак щитовидной железы, рак костей, рак кожи, рак толстой кишки, опухоли женских половых органов, лимфому, множественную миелому (MM), рак яичка, и тому подобное.

Способ по настоящему изобретению включает введение пациенту эффективного количества соединения по любому из пп.1-12.

В соответствии со стандартной фармацевтической практикой, соединения (ингибиторы ВТК) по настоящему изобретению могут быть использованы отдельно в сочетании с одним или несколькими дополнительными лекарственными средствами, где фармацевтический состав, содержащий ингибиторы ВТК и дополнительные лекарственные средства, могут иметь одинаковые или различные пути введения, и одно и то же или разное время введения. Дополнительные лекарственные средства в настоящем изобретении включают (но ими не ограничиваются) ингибиторы тирозинкиназы (например, акситиниб, дазатиниб, икотиниб), ингибиторы топоизомеразы (например, топотекан), ингибиторы протеинкиназы С (например, АЕВ-071), агонист рецептора сфингозин-1-фосфата (например, финголимод, KRP-203, и тому подобное), иммуноглобулин анти-Т-лимфоцитарный (например, АТГАМ), антитело к рецептору интерлейкина-2 (например, даклизумаб), амиды (CTX), ифосфамид (IFO), адриамицина (ADM), даунорубицина (DNR),

винкристин (VCR), винбластин (VBL), этопозид (VP16), вермеер (вумон), карбоплатин (CBP) и метотрексат (MTX) циклоспорин А, такролимус, сиролимус, эверолимус, азатиоприн, бреквинар, лефлуномид, LEA-29Y, анти-CD3-антитело (например, OKT3), аспирин, B7-CD28 блокирующие молекулы (например, белатацепт, Абатасепт, и тому подобное), CD40-CD154 блокирующие молекулы (анти-CD40-антитела, и тому подобное), ацетаминофен, ибупрофен, напроксен, пироксикам и противовоспалительные стероиды (например, преднизолон или дексаметазон).

Носители, эксципиенты и другие добавки, обычно используемые в фармацевтических препаратах, могут быть использованы для получения фармацевтических композиций, содержащих один или два или несколько соединений формул (I) – (XIII) или их фармацевтически приемлемые соли в качестве активных компонентов.

Формами введения могут быть пероральные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли, капсулы, гранулы, порошки, эмульсии, сиропы, суспензии, жидкие препараты или лекарственные формы, не предназначенные для перорального применения, такие как внутривенная инъекция или внутримышечная инъекция, суппозитории, средства для подкожного введения, средство для чрескожного введения, назальное средство, ингаляция. Следует учитывать симптомы, возраст, пол и тому подобное каждого пациента, чтобы правильно определить дозу соединения. Как правило, в случае перорального введения, суточная доза соединения для взрослого пациента составляет приблизительно от 0,001 мг/кг до 100 мг/кг, в виде разовой дозы или разделенной на 2-4 раза в день. В случае внутривенного введения в соответствии с симптомами пациента, как правило, суточная доза для взрослого пациента составляет от 0,0001 мг/кг до 10 мг/кг, от одного раза до нескольких раз в сутки. Кроме того, в случае использования ингаляционного введения, как правило, суточная доза для взрослых пациентов составляет от 0,0001 мг/кг до 1 мг/кг, от одного раза до нескольких раз в сутки.

В настоящем изобретении, твердыми композициями для перорального введения могут быть таблетки, порошки, гранулы и

тому подобное. В таких твердых композициях смешивали одно или несколько активных веществ и по меньшей мере один инертный наполнитель (например, лактозу, маннит, глюкозу, гидроксипропилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, крахмал, поливинилпирролидон, алюмосиликат магния и тому подобное). В соответствии с обычным способом, композиция может содержать инертные добавки, такие как смазывающие вещества (например, стеарат магния), дезинтегрирующие средства (например, карбоксиметилкрахмал натрия) и растворители. При необходимости таблетки или пилюли могут быть покрыты сахарной оболочкой или оболочкой, растворимой в желудке, или кишечнорастворимой оболочкой.

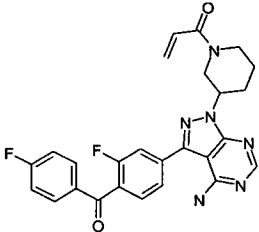
Жидкие композиции для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы, эликсиры и обычно используемый инертный разбавитель (например, очищенная вода, этанол). В дополнение к инертному разбавителю, композиция может также содержать добавки, такие как солюбилизующие средства, смачивающие средства, суспендирующие средства и подсластители, ароматизаторы, отдушки и консерванты.

Инъекции для парентерального введения включают стерильные водные или неводные жидкие препараты, суспензии и эмульсии. Разбавители для водного раствора могут включать (например) дистиллированную воду для инъекций и физиологический солевой раствор. Разбавители для неводного раствора могут включать (например) пропилентгликоль, полиэтиленгликоль, растительные масла (такие как оливковое масло), спирты (например, этанол) и полисорбат 80. Такие композиции могут дополнительно содержать добавки, такие как изотонические агенты, консерванты, увлажняющие средства, эмульгаторы, диспергирующие средства, стабилизирующие средства, способствующие растворению средства и тому подобное. Способы, такие как фильтрация через фильтр, задерживающий бактерии, добавление бактерицидов или облучение светом, могут быть использованы для стерилизации композиции. В дополнение, эти композиции могут быть получены в форме стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены

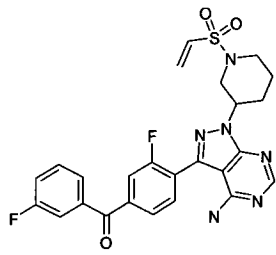
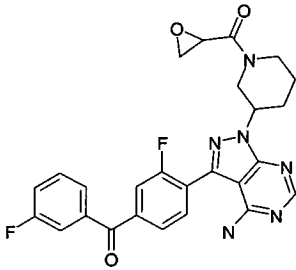
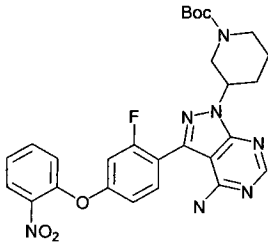
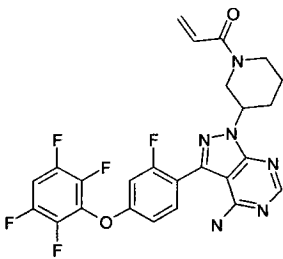
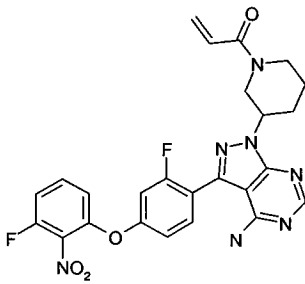
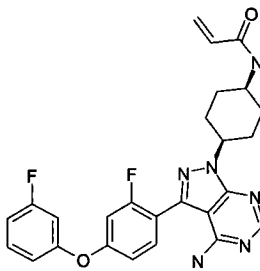
или суспендированы в стерильной воде или стерильном растворителе для инъекций перед использованием.

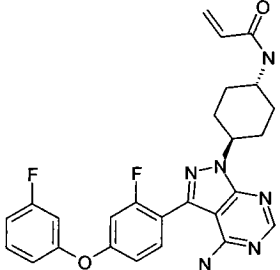
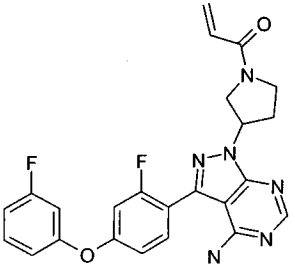
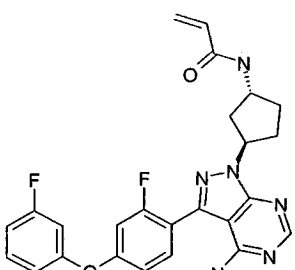
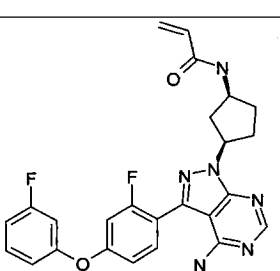
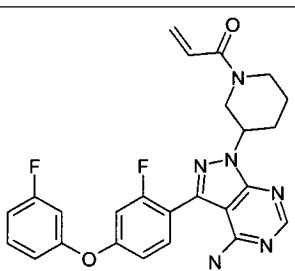
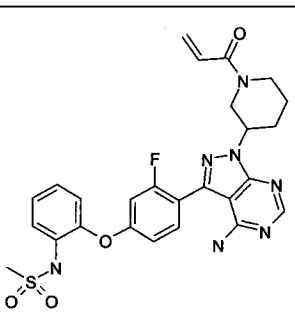
Средства для чрескожного введения, такие как ингаляторы и назальные средства и тому подобное, для использования могут быть в твердой, жидкой или полу-твердой форме, и могут быть получены согласно общеизвестным способам. Например, при необходимости может быть добавлен эксципиент (например, лактозы и крахмала), средства, регулирующие pH, консервант IJ, поверхностно-активные вещества, лубриканты IJ, стабилизаторы и загустители и тому подобное. Для введения могут быть использованы подходящие устройства для ингаляции или вдывания. Например, могут быть использованы известные устройства, такие как дозирующие ингаляторы и аэрозольные ингаляторы, такие, что для введения используется соединение отдельно или в виде сформулированной порошковой смеси соединения. Кроме того, соединение может быть объединено с фармацевтически приемлемым носителем, введено в виде раствора или суспензии. Порошковый ингалятор или тому подобное может быть использован для однократной дозы или многократных доз, и также могут использоваться сухой порошок или капсула, содержащая порошок. Кроме того, аэрозольный распылитель под давлением также может быть использован для введения путем использования подходящего пропеллента (например, хлорфторалкана, гидрофторалкана или подходящего газа, такого как диоксид углерода).

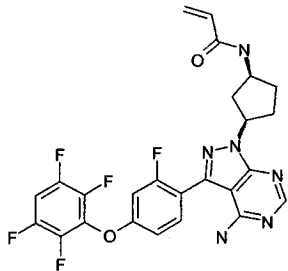
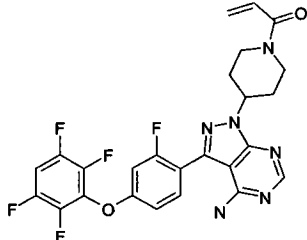
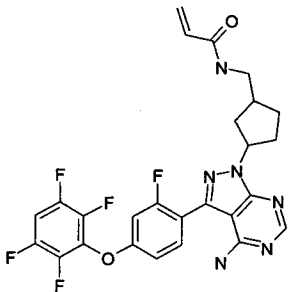
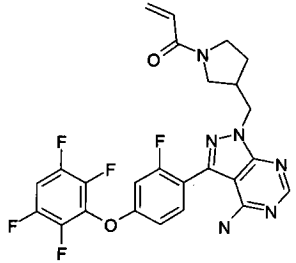
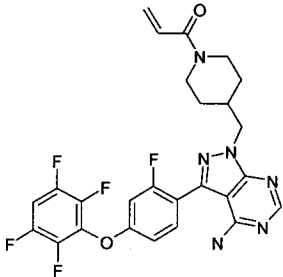
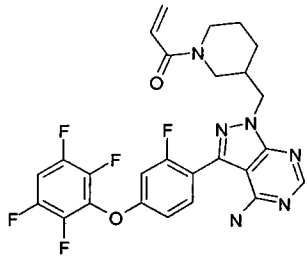
Соединения ингибиторов ВТК

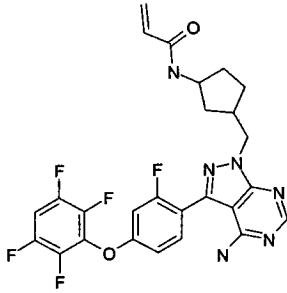
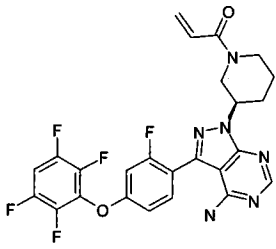
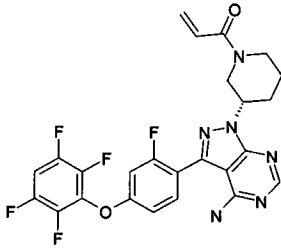
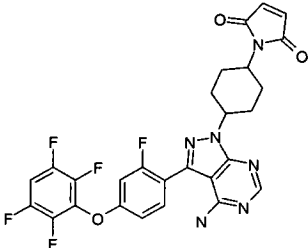
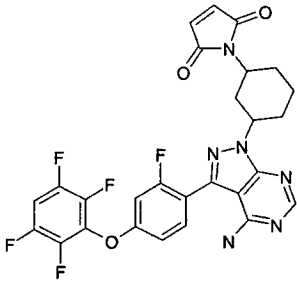
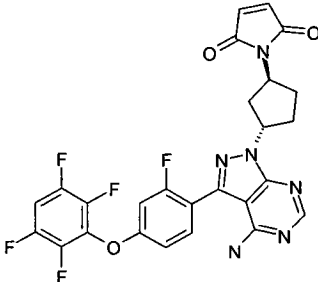
Пример	Молекулярная структура	Название	M+1
1		1-(3-(4-амино-3-(3-фтор-4-(4-фторбензоил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	489

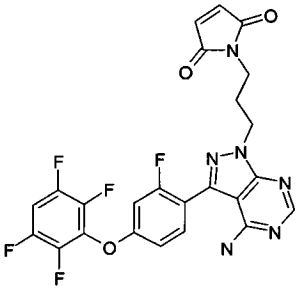
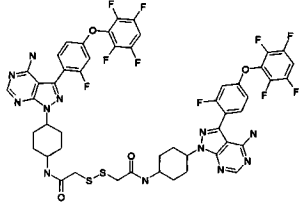
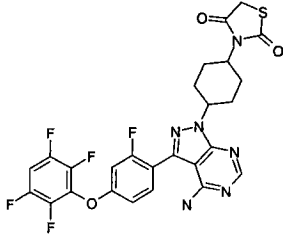
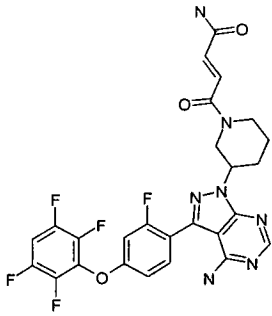
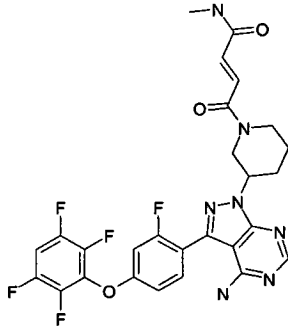
2		1-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(4-фторбензоил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	489
3		1-(3-(4-амино-3-(3-фтор-4-(3-фторбензоил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	489
4		1-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2-фторбензоил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	489
5		1-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фторбензоил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	489
6		(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фторбензоил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)(5-метилизоксазол-4-ил)метанон	544
7		(E)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фторбензоил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-2-гидрокси-бут-2-еннитрил	544

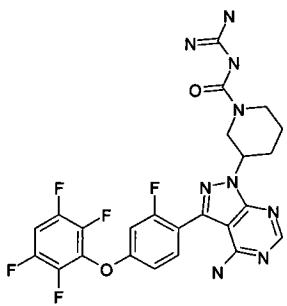
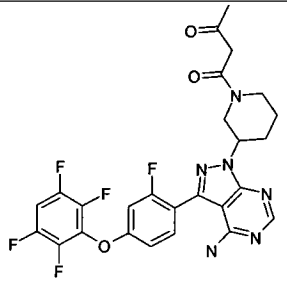
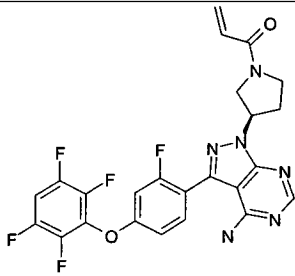
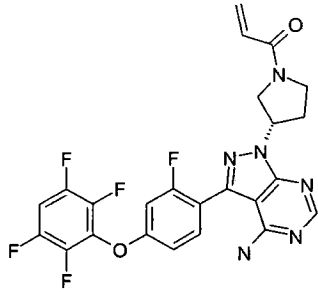
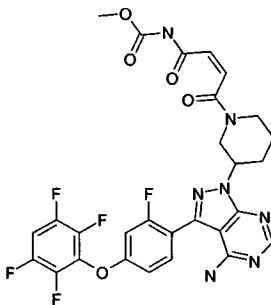
8		(4-(4-амино-1-(1-(винилсульфонил)пиперидин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-3-фторфенил)(3-фторфенил)метанон	525
9		(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фторбензоил)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)(оксиран-2-ил)метанон	505
10		трет-бутил 3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2-нитрофенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-формат	550
11		1-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	531
12		1-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фтор-2-нитрофенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	522
13		N-((1s,4s)-4-(4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)акриламид	491

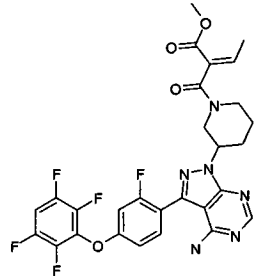
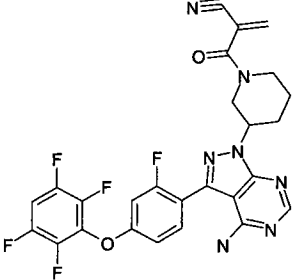
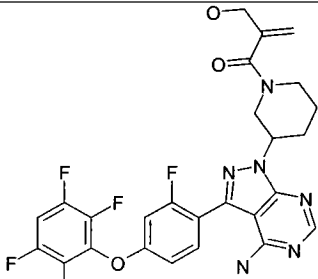
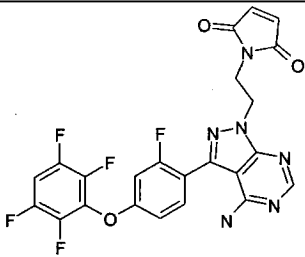
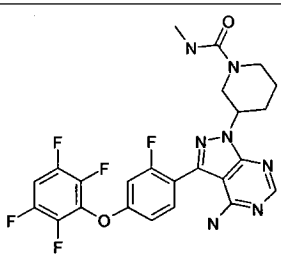
14		N-((1r,4r)-4-(4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)акриламид	491
15		1-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	463
16		N-((1r,3r)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклопентил)акриламид	476
17		N-((1s,3r)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклопентил)акриламид	476
18		1-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	476
19		N-(2-(4-(1-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-амино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-3-фторфенокси)фенил)метансульфонамид	552

26		N-((1s,3r)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пириимидин-1-ил)циклопентил)акриламид	531
27		1-(4-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пириимидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	531
28		N-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пириимидин-1-ил)циклопентил)метил)акриламид	544
29		1-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пириимидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	531
30		1-(4-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пириимидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	545
31		1-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пириимидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	545

32		N- (3- ((4-амино-3- (2-фтор-4- (2,3,5,6- тетрафторфенокси) фенил) -1H- пиразоло [3,4-d] пириимидин-1- ил) метил) циклопентил) - акриламид	545
33		1- ((R) -3- (4-амино-3- (2-фтор-4- (2,3,5,6- тетрафторфенокси) фенил) -1H- пиразоло [3,4-d] пириимидин-1- ил) пиперидин-1-ил) проп-2-ен- 1-он	531
34		1- ((S) -3- (4-амино-3- (2-фтор-4- (2,3,5,6- тетрафторфенокси) фенил) -1H- пиразоло [3,4-d] пириимидин-1- ил) пиперидин-1-ил) проп-2-ен- 1-он	531
35		1- (4- (4-амино-3- (2-фтор-4- (2,3,5,6- тетрафторфенокси) фенил) -1H- пиразоло [3,4-d] пириимидин-1- ил) циклогексил) -1H-пиррол- 2,5-дион	571
36		1- (3- (4-амино-3- (2-фтор-4- (2,3,5,6- тетрафторфенокси) фенил) -1H- пиразоло [3,4-d] пириимидин-1- ил) циклогексил) -1H-пиррол- 2,5-дион	571
37		1- ((1S,3S) -3- (4-амино-3- (2- фтор-4- (2,3,5,6- тетрафторфенокси) фенил) -1H- пиразоло [3,4-d] пириимидин-1- ил) циклопентил) -1H-пиррол- 2,5-дион	557

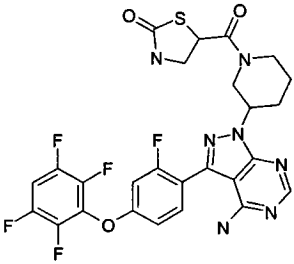
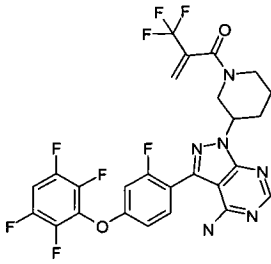
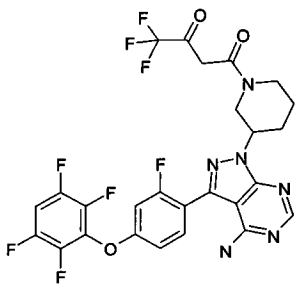
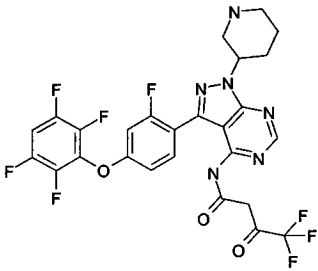
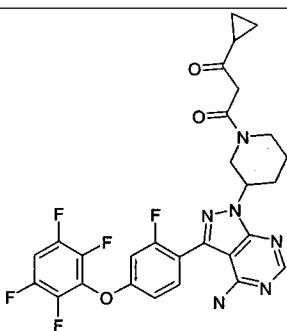
38		1-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пропил)-1H-пиррол-2,5-дион	531
39			1127
40		3-(4-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)тиазолидин-2,4-дион	591
41		(E)-4-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-4-оксо-бут-2-енамид	574
42		(E)-4-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-N-метил-4-оксо-бут-2-енамид	588

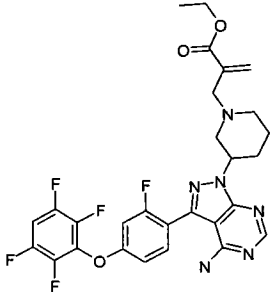
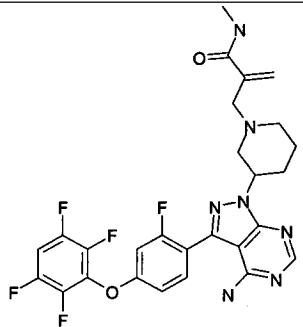
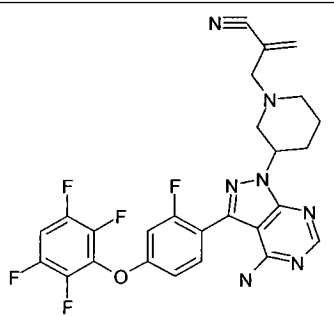
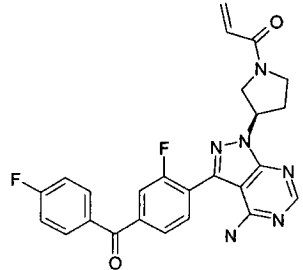
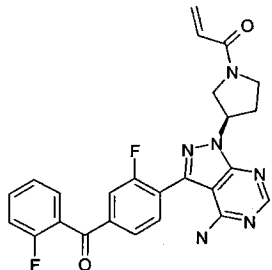
43		N-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-трифторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)формамидин	562
44		1-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)бутан-1,3-дион	561
45		1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	517
46		1-((S)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	517
47		метил 4-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-4-оксо-бут-2-еноилкарбамат	632

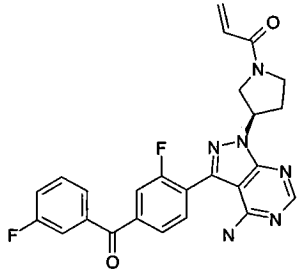
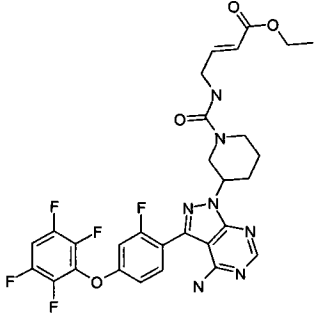
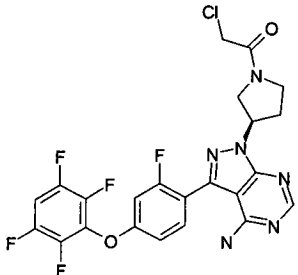
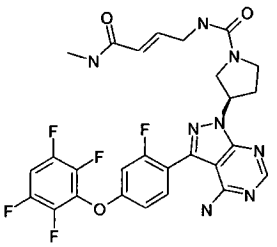
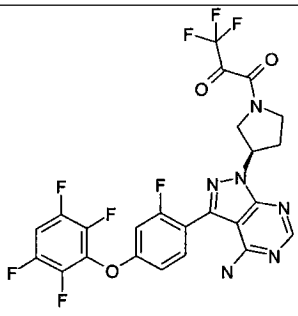
48		метил 2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)бут-2-еноат	603
49		2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)акрилонитрил	556
50		1-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-(гидроксиметил)проп-2-ен-1-он	561
51		1-(2-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-1H-пиррол-2,5-дион	517
52		3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-N-метилпиперидин-1-карбоксамид	534

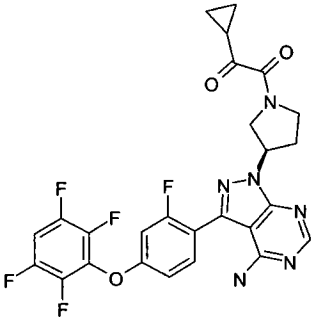
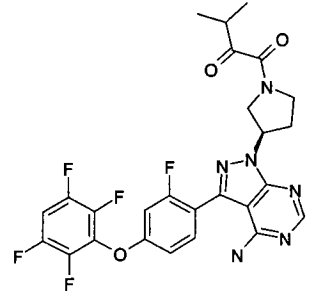
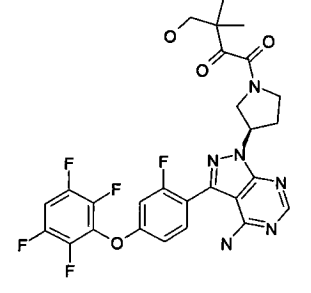
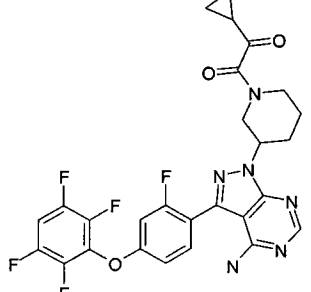
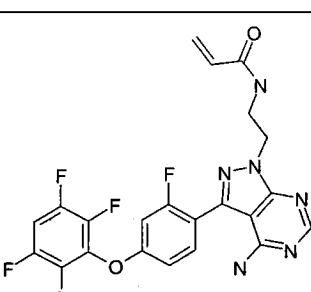
53		3-[4-амино-3-[2-фтор-4-(2,3,5,6-фторфенокси)фенил]-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-формамидин	533
54		3-[4-амино-3-[2-фтор-4-(2,3,5,6-фторфенокси)фенил]-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-N'-циано-N-метил-пиперидин-1-формамидин	558
55		1-[3-[4-амино-3-[2-фтор-4-(2,3,5,6-фторфенокси)фенил]-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидинил]-1-(метиламино)-2-нитро этилен	578
56		2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамид	548
57		2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-N-метил-2-оксоацетамид	562

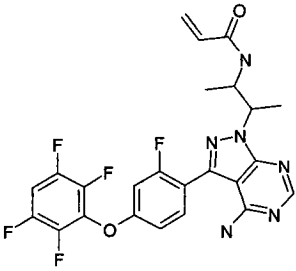
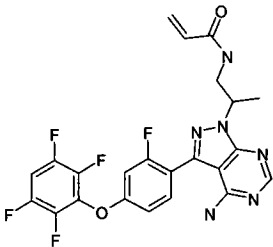
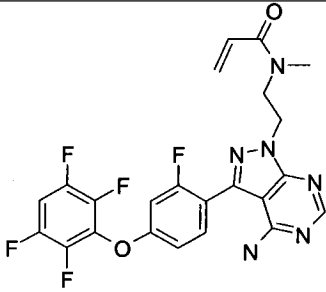
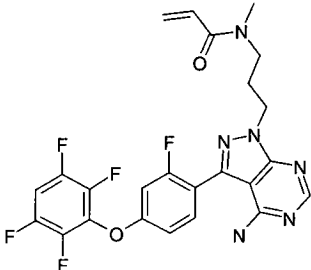
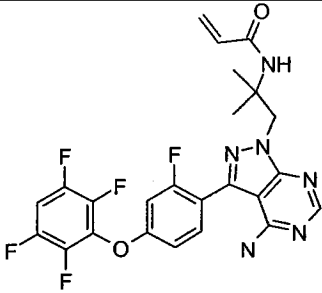
58		1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)-3-хлорпропан-1-он	553
59		(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)(1Н-имидазол-4-ил)метанон	571
60		(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)(пиридин-3-ил)метанон	582
61		1-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-хлорэтанон	553
62		1-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-(диметиламино)этанон	562

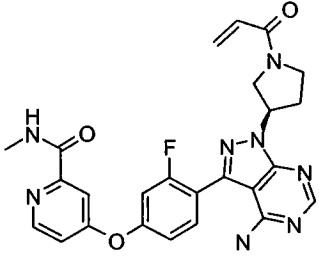
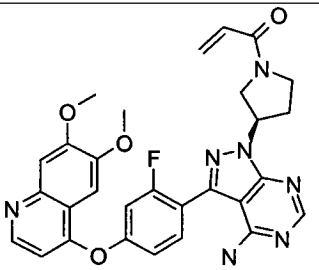
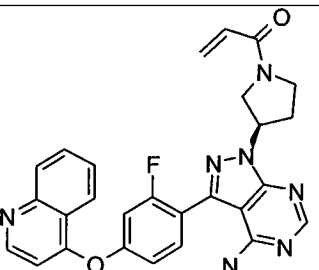
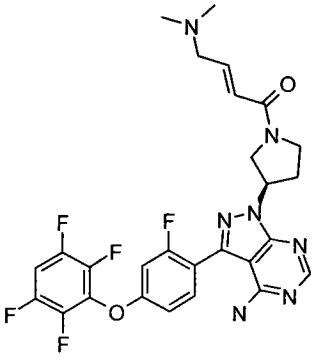
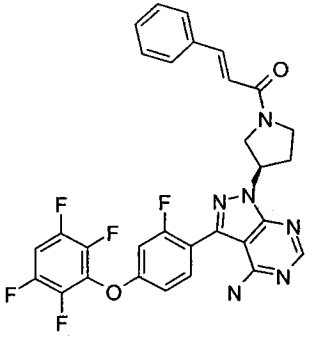
63		5-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)тиазолин-2-он	606
64		1-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)проп-2-ен-1-он	599
65		1-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-4,4,4-трифторбутан-1,3-дион	615
66		4,4,4-трифтор-N-(3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-(пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3-оксо-бутанамид	615
67		1-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-3-циклопропилпропан-1,3-дион	587

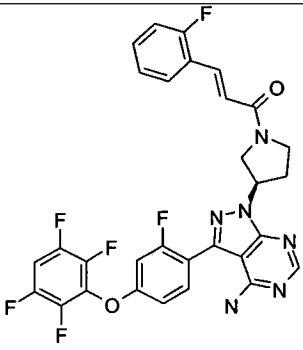
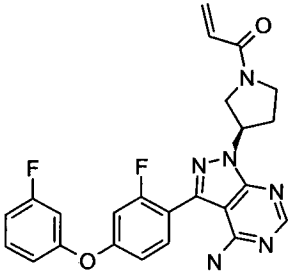
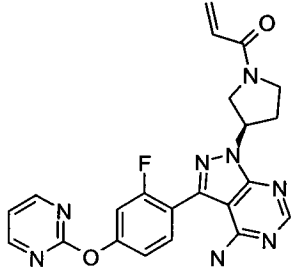
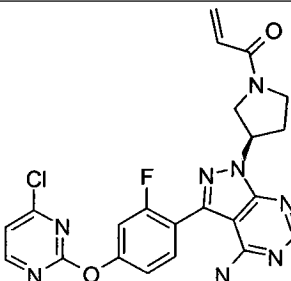
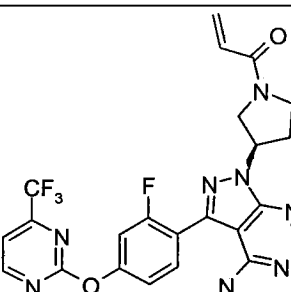
68		этил 2-((3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)акрилат	589
69		2-((3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-N-метилакриламид	574
70		2-((3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)акрилонитрил	542
71		1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(4-фторбензоил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	474
72		1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2-фторбензоил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	474

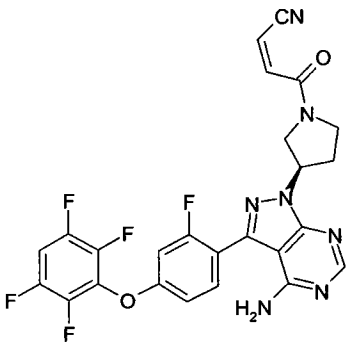
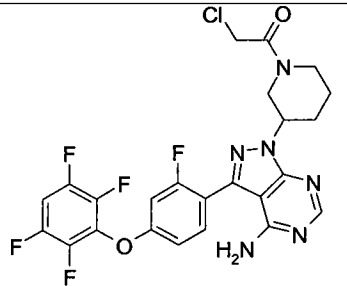
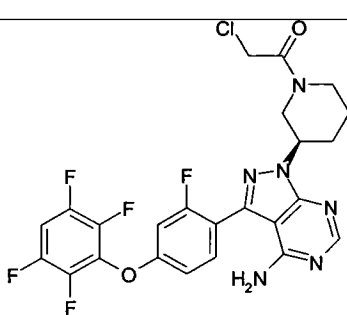
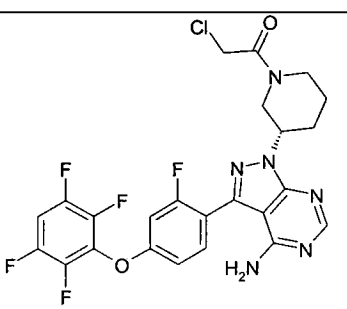
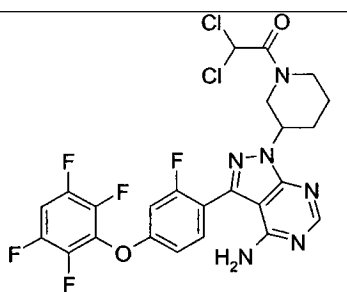
73		1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фторбензоил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	474
74		этил 4-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксамид)бут-2-еноат	632
75		1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)-2-хлорэтанон	539
76		(3R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-N-(4-(метиламино)-4-оксо-бут-2-енил)пирролидин-1-формамид	603
77		1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-дион	587

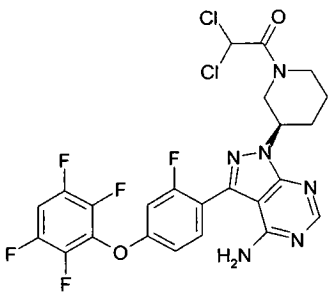
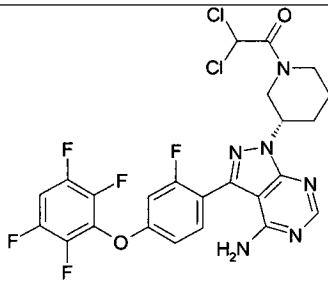
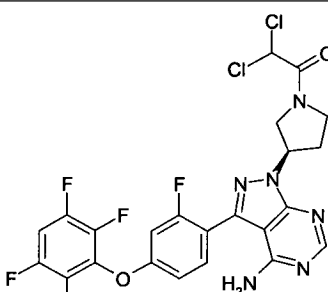
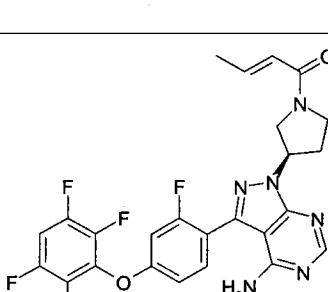
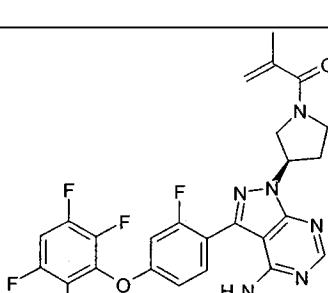
78		1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)-2-циклопропилэтан-1,2-дион	559
79		1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)-3-метилбутан-1,2-дион	561
80		1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)-4-гидрокси-3,3-диметилбутан-1,2-дион	591
81		1-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-циклопропилэтан-1,2-дион	573
82		N-(2-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)акриламид	491

83		N-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)бутан-2-ил)акриламид	519
84		N-(2-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пропил)акриламид	505
85		N-(2-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-N-метилакриламид	505
86		N-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пропил)-N-метилакриламид	519
87		N-(1-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ил)акриламид	519

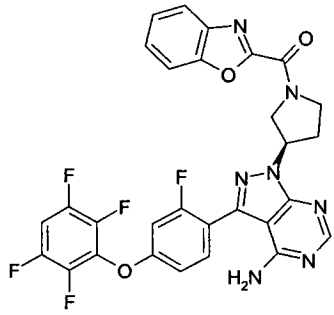
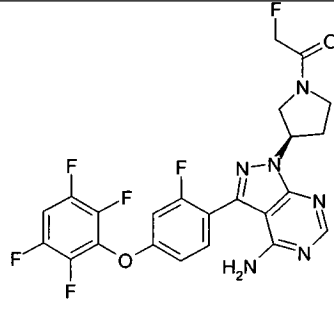
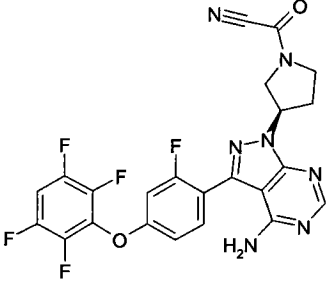
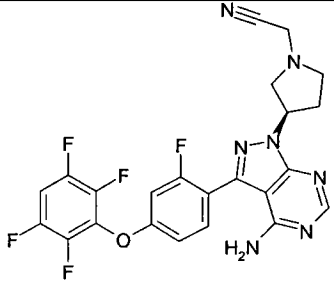
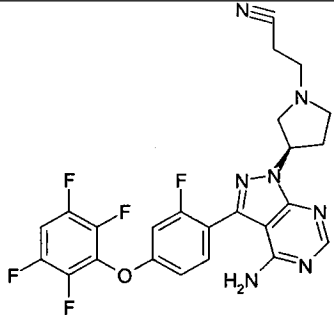
88		4-((R)-1-(4-((N-метилпиколинамид)фторфенокси)-4-амино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-3-фторфенокси)-N-метилпиколинамид	503
89		1-((R)-3-(4-амино-3-(4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	556
90		1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(хинолин-4-илокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	495
91		(E)-1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)-4-(диметиламино)бут-2-ен-1-он	574
92		(E)-1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)-3-фенилпроп-2-ен-1-он	593

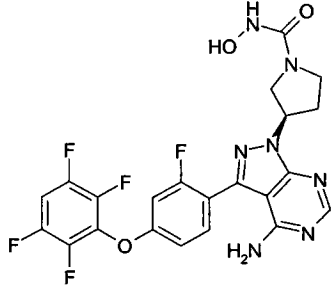
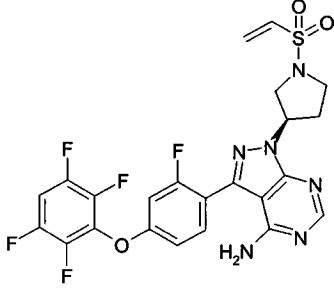
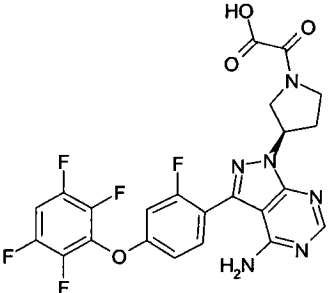
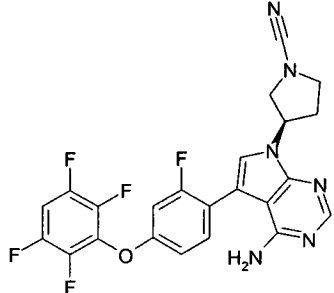
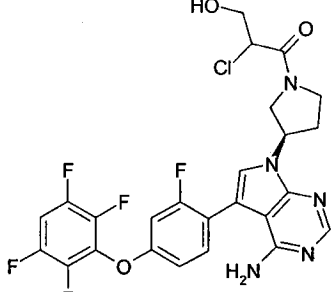
93		(E)-1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пириимидин-1-ил)пирролидин-1-ил)-3-(2-фторфенил)проп-2-ен-1-он	611
94		1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пириимидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	463
95		1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(пириимидин-2-илокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пириимидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	447
96		1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(4-хлорпириимидин-2-илокси)-1H-пиразоло[3,4-d]пириимидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	481
97		1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(4-(трифторметил)пириимидин-2-илокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пириимидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	515

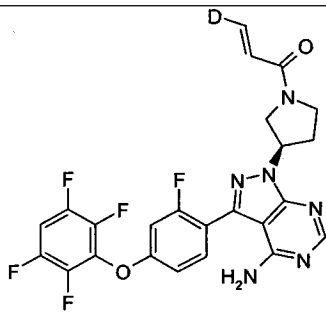
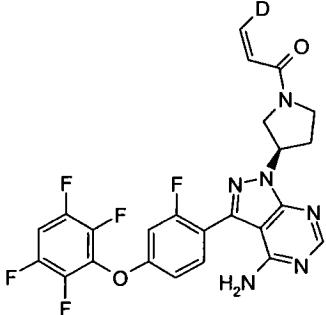
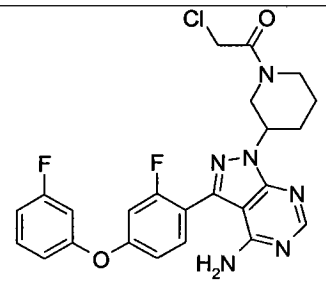
98		(Z)-4-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)-4-оксобут-2-еннитрил	542
99-A		1-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-хлорэтанон	553
99		1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-хлорэтанон	553
100		1-((S)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-хлорэтанон	553
101-A		1-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2,2-дихлорэтанон	587

101		1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2,2-дихлорэтанон	587
102		1-((S)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2,2-дихлорэтанон	587
103		1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)-2,2-дихлорэтанон	573
104		(E)-1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)бут-2-ен-1-он	531
105		1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)-2-метилпроп-2-ен-1-он	531

106		1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он	535
107-A		1-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-фторэтанон	537
107		1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-фторэтанон	537
108		1-((S)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-фторэтанон	537
109		((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)(оксазол-2-ил)метанон	558

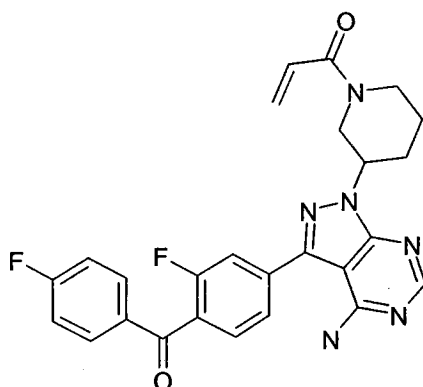
110		(R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил) (бензо[d]оксазол-2-ил) метанон	608
111		1-(R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил) пирролидин-1-ил)-2-фторэтанон	523
112		2-(R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил) пирролидин-1-ил)-2-оксоацетонитрил	516
113		2-(R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил) пирролидин-1-ил) ацетонитрил	502
114		3-(R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил) пирролидин-1-ил) пропаннитрил	516

115		(3R) -3- (4-амино-3- (2-фтор-4- (2,3,5,6-тетрафторфенокси) фенил) -1Н-пиразоло [3,4-d] пириимидин-1-ил) -N-гидроксипирролидин-1-амид	522
116		3- (2-фтор-4- (2,3,5,6-тетрафторфенокси) фенил) -1- ((R) -1- (винилсульфонил) пирролидин-3-ил) -1Н-пиразоло [3,4-d] пириимидин-4-амин	553
117		2- ((R) -3- (4-амино-3- (2-фтор-4- (2,3,5,6-тетрафторфенокси) фенил) -1Н-пиразоло [3,4-d] пириимидин-1-ил) пирролидин-1-ил) -2-оксоуксусная кислота	535
118		(3R) -3- (4-амино-3- (2-фтор-4- (2,3,5,6-тетрафторфенокси) фенил) -1Н-пирроло [2,3-d] пириимидин-1-ил) пирролидин-1-карбонитрил	488
119		1- ((R) -3- (4-амино-3- (2-фтор-4- (2,3,5,6-тетрафторфенокси) фенил) -1Н-пирроло [2,3-d] пириимидин-1-ил) пирролидин-1-ил) -2-хлор-3-гидроксипропан-1-он	569

120		(E)-1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-1-ил) пирролидин-1-ил)-3-дейтерий-проп-2-ен-1-он	518
121		(Z)-1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-1-ил) пирролидин-1-ил)-3-дейтерий-проп-2-ен-1-он	518
122		1-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фторфенокси)фенил)-1Н-пирразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-хлорэтанон	499

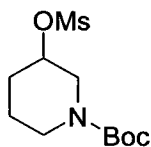
Примечание: Если существуют различия между структурой и названием, структура будет преобладать.

Пример 1



1-(3-(4-амино-3-(3-фтор-4-(4-фторбензоил)фенил)-1Н-пирразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А:

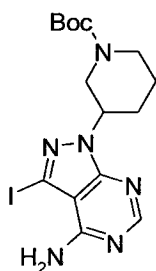


трет-бутил 3-(метилсульфонилокси)пиперидин-1-формиат

Способ получения:

Триэтиламин (15 г, 150 ммоль, 3,0 экв.) и метансульфонилхлорид (6,3 г, 55 ммоль, 1,1 экв.) последовательно добавляли по каплям к раствору трет-бутил 3-гидроксипиперидин-1-формиата (10,0 г, 50 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (100 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа, добавляли насыщенный NaHCO₃ (100 мл) и затем экстрагировали дихлорметаном (200 мл) 3 раза. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением целевого соединения (13 г, выход: 95%).

Стадия В:



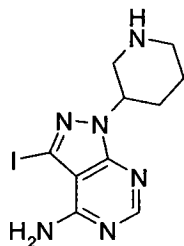
трет-бутил 3-(4-амино-3-иод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-формиат

Способ получения:

Карбонат цезия (20,2 г, 62 ммоль, 2,0 экв.) и трет-бутил 3-(метилсульфонилокси)пиперидин-1-формиат (13 г, 46,5 ммоль, 1,5 экв.) добавляли к раствору 3-иод-1Н-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-амин (8,1 г, 31 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (50 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи, фильтровали через целит, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат) с получением целевого соединения (5 г,

выход: 25%).

Стадия С:

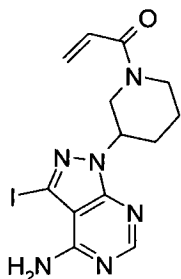


3-иод-1-(пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

Способ получения:

HCl/EA (20 мл, 4 моль/л) добавляли к раствору трет-бутил 3-(4-амино-3-иод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-формиата (5 г, 11,3 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при температуре 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением гидрохлорида целевого соединения (4 г, выход: 94%).

Стадия D:



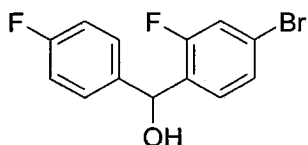
1-(3-(4-амино-3-иод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Способ получения:

Триэтиламин (3,2 г, 31,5 ммоль, 3,0 экв.) и акрилоилхлорид (950 мг, 10,5 ммоль, 1,0 экв.) последовательно добавляли к раствору 3-иод-1-(пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (4 г, 10,5 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (50 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, и гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия (30 мл). Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (50 мл) 2 раза. Объединенные

органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат) с получением целевого соединения (3,7 г, выход: 90%).

Стадия Е:

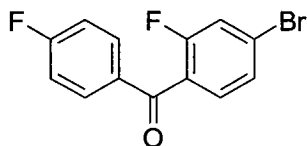


(2-фтор-4-бром-фенил) (4-фторфенил) метанол

Способ получения:

Раствор 4-фторфенил магний бромида в тетрагидрофуране (THF) (1 М, 6,0 мл, 6,0 ммоль, 1,2 экв.) добавляли по каплям к раствору 2-фтор-4-бромбензальдегида (1,0 г, 5,0 ммоль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (10 мл) при температуре -78°C . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем охлаждали до 0°C и гасили насыщенным раствором хлорида аммония. Смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир:этилацетат=1:0 до 1:1) с получением целевого соединения (420 мг, выход: 30%).

Стадия F:



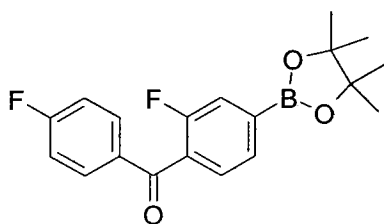
(2-фтор-4-бром-фенил) (4-фторфенил) метанон

Способ получения:

Перрутеноат тетрапропиламмония (80 мг, 0,22 ммоль, 0,15 экв.), N-метилморфолин оксид (346 мг, 2,96 ммоль, 2,0 экв.) и 4A молекулярные сита (300 мг) добавляли к раствору (2-фтор-4-

бром-фенил) (4-фторфенил)метанола (0,42 г, 1,48 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем концентрировали и сушили в центробежной сушилке. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир:этилацетат=1:0 до 1:1) с получением целевого соединения (0,4 г, выход:99%).

Стадия G:

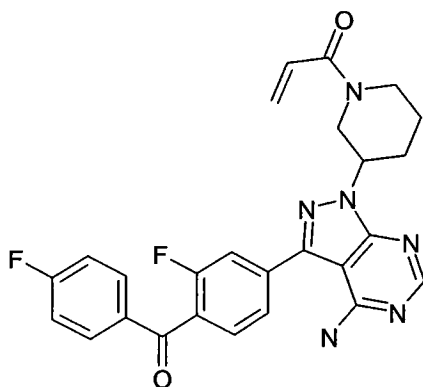


(2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил) (4-фторфенил)метанон

Способ получения:

(2-фтор-4-бром-фенил) (4-фторфенил)метанон (496 мг, 1,67 ммоль, 1,0 экв.), бис(пинаколято)диборон (468 мг, 1,84 ммоль, 1,1 экв.), ацетат калия (490 мг, 5,02 ммоль, 3,0 экв.) и (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)дихлорпалладий (71 мг, 0,1 ммоль, 0,058 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (3 мл), нагревали до 80°C и затем перемешивали в атмосфере азота в течение 4 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта (574 мг, выход: 100%), который использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия H:



1-(3-(4-амино-3-(3-фтор-4-(4-фторбензоил)фенил)-1Н-
пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Способ получения:

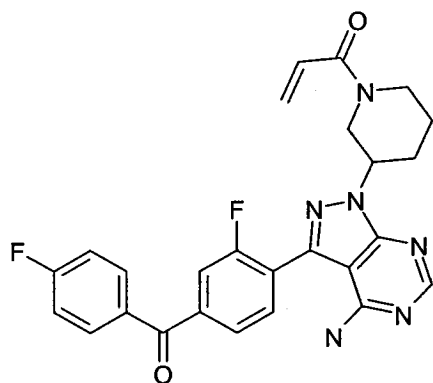
(2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)(4-фторфенил)метанон (574 мг, 1,67 ммоль, 1,0 экв.), 1-(3-(4-амино-3-иод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (448 мг, 1,12 ммоль, 1,0 экв.), карбонат натрия (356 мг, 3,36 ммоль, 3,0 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (127 мг, 0,11 ммоль, 0,1 экв.) растворяли в 1,4-диоксане/воде (5 мл, 1/1, об./об.). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 30 минут в атмосфере азота с использованием микроволнового излучения. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл), и затем экстрагировали этилацетатом (10 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью тонкослойной хроматографии (элюент: этилацетат) с получением целевого соединения (70 мг, выход: 12%).

Данные спектроскопии:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=4,223 мин; $m/z=489,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; Общее время анализа: 7 мин.

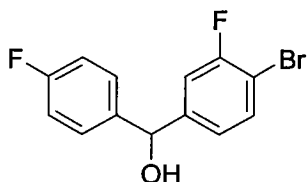
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,30 (с, 1H), 8,00-7,97 (м, 2H), 7,73-7,55 (м, 3H), 7,46-7,41 (м, 2H), 6,91-6,70 (м, 1H), 6,16-6,05 (м, 1H), 5,73-5,58 (м, 1H), 4,80-4,73 (м, 1H), 4,56-4,54 (м, 0,5H), 4,22-4,06 (м, 1,5H), 3,81-3,75 (м, 0,5H), 3,30-3,12 (м, 1,5H), 2,35-2,15 (м, 2H), 1,97-1,94 (м, 1H), 1,66-1,60 (м, 1H).

Пример 2



1-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(4-фторбензоил)фенил)-1H-
пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А:

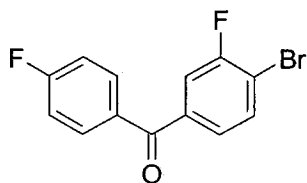


(3-фтор-4-бром-фенил) (4-фторфенил) метанол

Способ получения:

Раствор 4-фторфенил магний бромида в THF (1 М, 24,0 мл, 24,0 ммоль, 1,2 экв.) добавляли по каплям к раствору 3-фтор-4-бромбензальдегида (4,06 г, 20,0 ммоль, 1,0 экв.) в THF (20 мл) при температуре -78°C . Реакционную смесь подвергали взаимодействию при комнатной температуре в течение 2 часов, затем охлаждали до температуры 0°C и гасили насыщенным раствором хлорида аммония. Смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир:этилацетат=1:0-1:1) с получением целевого соединения (5,3 г, выход: 89%).

Стадия В:

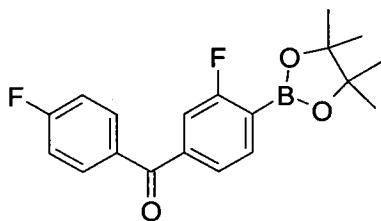


(3-фтор-4-бром-фенил) (4-фторфенил) метанон

Способ получения:

Перрутеноат тетрапропиламмония (580 мг, 1,66 ммоль, 0,15 экв.), N-метилморфолин оксид (2,6 г, 22,0 ммоль, 2,0 экв.) и 4А молекулярные сита (1,0 г) добавляли к раствору (3-фтор-4-бром-фенил) (4-фторфенил)метанола (3,3 г, 11,0 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (20 мл). Реакционную смесь подвергали взаимодействию при комнатной температуре в течение 2 часов, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир:этилацетат=1:0-1:1) с получением целевого соединения (3,0 г, выход: 92%).

Стадия С:



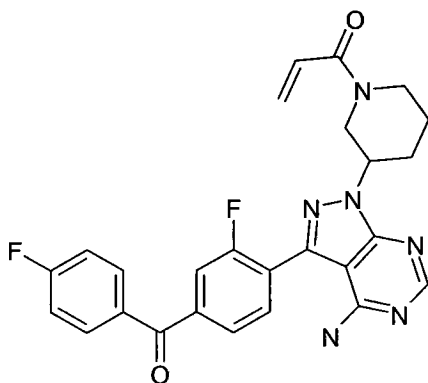
(3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) фенил) (4-фторфенил) метанон

Способ получения:

(3-фтор-4-бром-фенил) (4-фторфенил) метанон (1,0 г, 3,5 ммоль, 1,0 экв.), бис(пинаколято)диборон (980 мг, 3,9 ммоль, 1,1 экв.), ацетат калия (1,2 г, 12,3 ммоль, 3,5 экв.) и (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)дихлорпалладий (149 мг, 0,2 ммоль, 0,058 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (10 мл), нагревали до 80°C и перемешивали в атмосфере азота в течение 4 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта (1,2 г,

выход: 100%), который использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия D:



1-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(4-фторбензоил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Способ получения:

(3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)(4-фторфенил)метанон (306 мг, 0,89 ммоль, 1,0 экв.), 1-(3-(4-амино-3-иод-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (355 мг, 1,12 ммоль, 1,0 экв.), карбонат натрия (283 мг, 2,67 ммоль, 3,0 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (100 мг, 0,09 ммоль, 0,1 экв.) растворяли в 1,4-диоксане/воде (10 мл, 1/1, об./об.). Реакционную смесь подвергали взаимодействию при 85°C в течение 30 минут в атмосфере азота с помощью микроволнового излучения. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл), и затем экстрагировали этилацетатом (10 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который разделяли с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода, градиент 10%-100% (объемное соотношение)), получая целевое соединение (42 мг, выход: 10%).

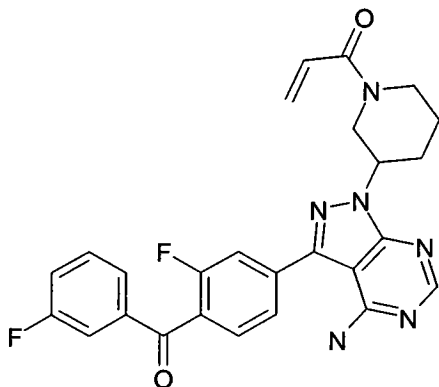
Данные спектроскопии:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=0,740 мин; $m/z=488,9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; Общее время анализа: 2 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,25 (с, 1H), 7,97-7,93 (м,

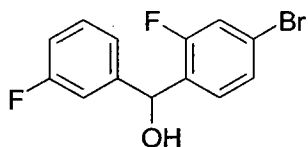
2H), 7,75-7,63 (м, 3H), 7,45-7,41 (м, 2H), 6,88-6,71 (м, 1H), 6,14-6,02 (м, 1H), 5,74-5,56 (м, 1H), 4,73-4,54 (м, 1,5H), 4,19-4,04 (м, 1,5H), 3,71-3,65 (м, 0,5H), 3,23-3,15 (м, 1H), 3,02-2,97 (м, 0,5H), 2,31-2,07 (м, 2H), 1,97-1,90 (м, 1H), 1,60-1,52 (м, 1H).

Пример 3



1-(3-(4-амино-3-(3-фтор-4-(3-фторбензоил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А:



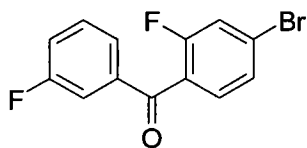
(2-фтор-4-бром-фенил) (3-фторфенил)метанол

Способ получения:

Раствор 3-фторфенил магний бромида в THF (1 М, 6,0 мл, 6,0 ммоль, 1,2 экв.) добавляли по каплям к раствору 2-фтор-4-бромбензальдегида (1,0 г, 5,0 ммоль, 1,0 экв.) в THF (10 мл) при -78°C . Реакционную смесь подвергали взаимодействию при комнатной температуре в течение 2 часов, затем охлаждали до 0°C и гасили насыщенным раствором хлорида аммония. Смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир:этилацетат=1:0-1:1) с получением целевого соединения (420

мг, выход: 30%).

Стадия В:

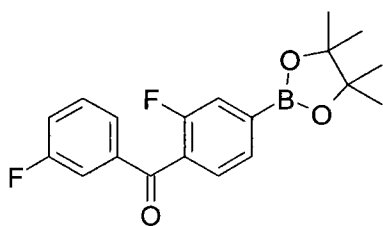


(2-фтор-4-бром-фенил) (3-фторфенил)метанон

Способ получения:

Перрутеноат тетрапропиламмония (80 мг, 0,22 ммоль, 0,15 экв.), N-метилморфолин оксид (346 мг, 2,96 ммоль, 2,0 экв.) и 4А молекулярные сита (300 мг) добавляли к раствору (2-фтор-4-бром-фенил) (3-фторфенил)метанола (0,42 г, 1,48 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (10 мл). Реакционную смесь подвергали взаимодействию при комнатной температуре в течение 2 часов, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир:этилацетат=1:0-1:1) с получением целевого соединения (0,4 г, выход: 99%).

Стадия С:



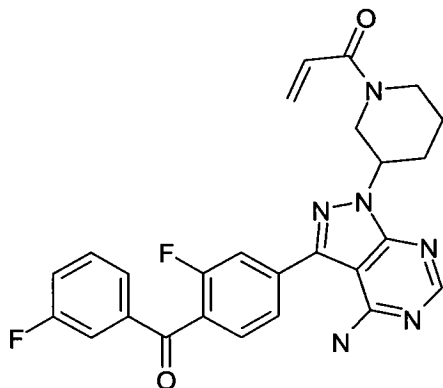
(2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил) (3-фторфенил)метанон

Способ получения:

(2-фтор-4-бром-фенил) (3-фторфенил)метанон (200 мг, 0,67 ммоль, 1,0 экв.), бис(пинаколято)диборон (188 мг, 0,73 ммоль, 1,1 экв.), ацетат калия (200 мг, 2,01 ммоль, 3,0 экв.) и (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)дихлорпалладий (28 мг, 0,039 ммоль, 0,058 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (10 мл), нагревали до 80°C и перемешивали в атмосфере азота в течение 12 часов.

Реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта (240 мг, выход: 100%), который использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия D:



1-(3-(4-амино-3-(3-фтор-4-(3-фторбензоил)фенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Способ получения:

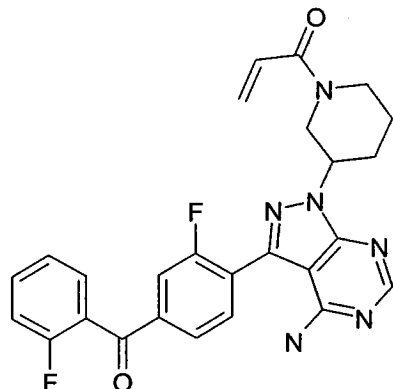
(2-Фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)(3-фторфенил)метанон (192 мг, 0,48 ммоль, 1,0 экв.), 1-(3-(4-амино-3-иод-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (300 мг, 0,87 ммоль, 1,8 экв.), карбонат натрия (51 мг, 1,45 ммоль, 3,0 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (56 мг, 0,05 ммоль, 0,1 экв.) растворяли в 1,4-диоксане/воде (10 мл, 1/1, об./об.). Реакционную смесь подвергали взаимодействию при 85°C в течение 30 минут в атмосфере азота с помощью микроволнового излучения. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл), и затем экстрагировали этилацетатом (10 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,5% HCl, градиент 10%-100% (объемное соотношение)) с получением гидрохлорида целевого соединения (10 мг, выход: 4%).

Данные спектроскопии:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная

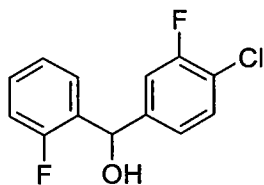
хроматография): Время удерживания=2,969 мин; $m/z=489,1$ $[M+H]^+$;
Общее время анализа: 7 мин.

Пример 4



1-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2-фторбензоил)фенил)-1H-
пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А:

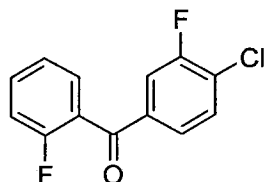


(3-фтор-4-хлорфенил) (2-фторфенил) метанол

Способ получения:

Раствор 3-фтор-4-хлорфенил магний бромида в THF (2 М, 19,3 мл, 38,6 ммоль, 1,2 экв.) добавляли по каплям к раствору 2-фторбензальдегида (3,6 г, 32,0 ммоль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (10 мл) при -78°C . Реакционную смесь подвергали взаимодействию при комнатной температуре в течение 2 часов, затем охлаждали до 0°C и гасили насыщенным раствором хлорида аммония. Смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир:этилацетат=1:0-1:1) с получением целевого соединения (2,2 г, выход: 25%).

Стадия В:

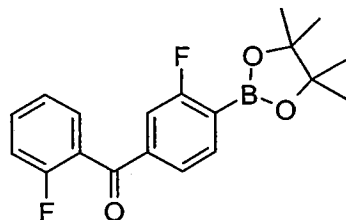


(3-фтор-4-хлорфенил) (2-фторфенил) метанон

Способ получения:

Перрутеноат тетрапропиламмония (455 мг, 1,3 ммоль, 0,15 экв.), N-метилморфолин оксид (2,0 г, 17,3 ммоль, 2,0 экв.) и 4А молекулярные сита (1,0 г) добавляли к раствору (3-фтор-4-хлорфенил) (2-фторфенил) метанола (2,2 г, 8,66 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир:этилацетат=1:0-1:1) с получением целевого соединения (2,0 г, выход: 92%).

Стадия С:



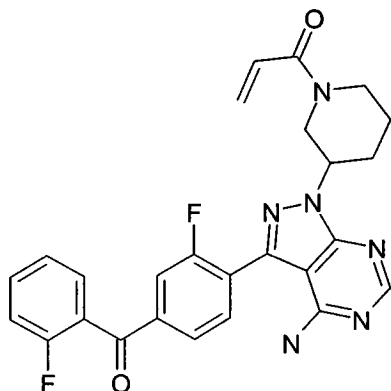
(3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил) (2-фторфенил) метанон

Способ получения:

(3-фтор-4-хлорфенил) (2-фторфенил) метанон (1,5 г, 5,94 ммоль, 1,0 экв.), бис(пинаколято)диборон (3,3 г, 13,08 ммоль, 2,2 экв.), ацетат калия (1,74 г, 17,8 ммоль, 3,0 экв.), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (540 мг, 0,59 ммоль, 0,1 экв.) и 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (1,14 г, 2,37 ммоль, 0,4 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (10 мл), и затем перемешивали при 110°C при микроволновом излучении в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта (2,0 г, выход: 100%), который использовали

непосредственно на следующей стадии.

Стадия D:



1-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2-фторбензоил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

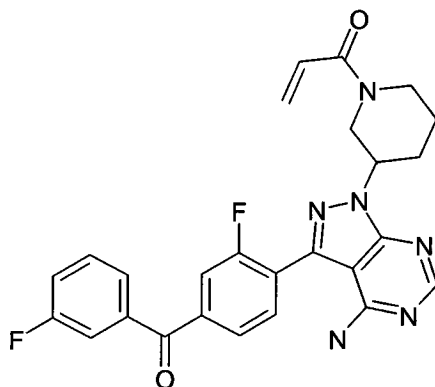
Способ получения:

(3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)(2-фторфенил)метанон (2,0 г, 5,81 ммоль, 2,3 экв.), 1-(3-(4-амино-3-иод-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (1,0 г, 2,51 ммоль, 1,0 экв.), карбонат натрия (798 мг, 7,53 ммоль, 3,0 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (300 мг, 0,25 ммоль, 0,1 экв.) растворяли в 1,4-диоксане/воде (20 мл, 1/1, об./об.). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 30 минут в атмосфере азота с использованием микроволнового излучения. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл), и затем экстрагировали этилацетатом (20 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,5% HCl, градиент 10%-100% (объемное соотношение)) с получением гидрохлорида целевого соединения (70 мг, выход: 6%).

Данные спектроскопии:

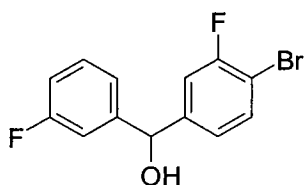
ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=2,156 мин; $m/z=489,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; Общее время анализа: 4 мин.

Пример 5



1-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фторбензоил)фенил)-1H-
пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А:

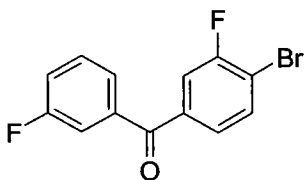


(3-фтор-4-бром-фенил) (3-фторфенил) метанол

Способ получения:

Раствор 3-фторфенил магний бромида в THF (1 М, 75 мл, 75 ммоль, 1,5 экв.) добавляли по каплям к раствору 3-фтор-4-бромбензальдегида (10,0 г, 49,2 ммоль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (100 мл) при -78°C . Реакционную смесь подвергали взаимодействию при комнатной температуре в течение 2 часов, затем охлаждали до 0°C и гасили насыщенным раствором хлорида аммония. Смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элкент: петролейный эфир:этилацетат=1:0 до 1:1) с получением целевого соединения (2,0 г, выход: 13%).

Стадия В:

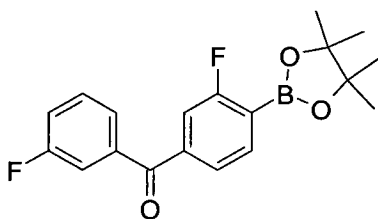


(3-фтор-4-бром-фенил) (3-фторфенил)метанон

Способ получения:

Перрутеноат тетрапропиламмония (350 мг, 1,0 ммоль, 0,15 экв.), N-метилморфолин оксид (1,56 г, 13,4 ммоль, 2,0 экв.) и 4А молекулярные сита (1,0 г) добавляли к раствору (3-фтор-4-бром-фенил) (3-фторфенил)метанола (2,0 г, 6,69 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир:этилацетат=1:0-1:1) с получением целевого соединения (1,95 г, выход: 98%).

Стадия С:



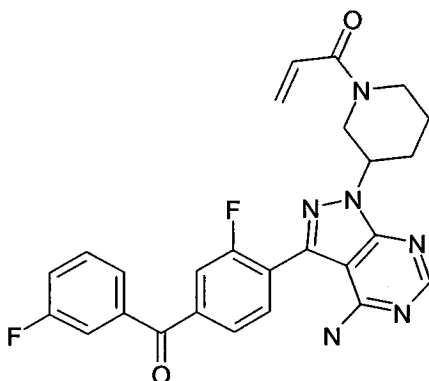
(3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил) (3-фторфенил)метанон

Способ получения:

(3-фтор-4-бром-фенил) (3-фторфенил)метанон (1,9 г, 6,4 ммоль, 1,0 экв.), бис(пинаколято)диборон (2,1 г, 8,3 ммоль, 1,2 экв.), ацетат калия (1,9 г, 19,2 ммоль, 3,0 экв.), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (585 мг, 0,64 ммоль, 0,1 экв.) и 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (1,21 г, 2,56 ммоль, 0,4 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (10 мл), и затем перемешивали при 110°C при микроволновом излучении в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат сушили в центробежной сушилке с получением сырого

продукта (2,2 г, выход: 100%), который использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия D:



1-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фторбензоил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Способ получения:

(3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)(3-фторфенил)метанон (2,5 г, 7,3 ммоль, 2,0 экв.), 1-(3-(4-амино-3-иод-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (1,4 г, 3,6 ммоль, 1,0 экв.), карбонат натрия (1,14 г, 10,8 ммоль, 3,0 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (416 мг, 0,36 ммоль, 0,1 экв.) растворяли в 1,4-диоксане/воде (20 мл, 1/1, об./об.). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 30 минут в атмосфере азота с помощью микроволнового излучения. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), и затем экстрагировали этилацетатом (50 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,5% HCl, градиент 10%-100% (объемное соотношение)) с получением гидрохлорида целевого соединения (150 мг, выход: 4%).

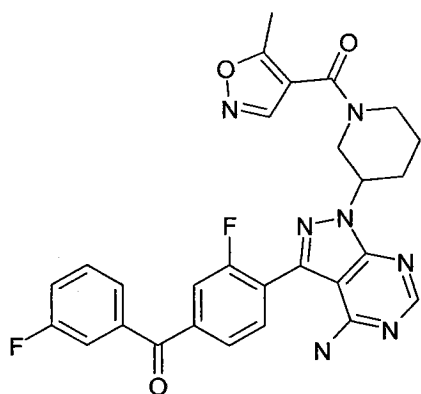
Данные спектроскопии:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=0,787 мин; $m/z=489,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; Общее время анализа: 1,5 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,43 (с, 1H), 7,78-7,73 (м, 3H),

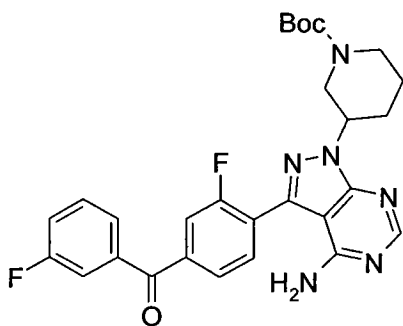
7,65-7,53 (м, 3H), 7,35-7,25 (м, 1H), 6,64-6,57 (м, 1H), 6,35-6,28 (м, 1H), 5,76-5,66 (м, 1H), 5,48 (ушир., 2H), 4,99-4,90 (м, 1,5H), 4,60-4,56 (м, 0,5H), 4,25-4,22 (м, 0,5H), 4,07-4,05 (м, 0,5H), 3,81-3,77 (м, 0,5H), 3,45-3,41 (м, 0,5H), 3,28-3,20 (м, 0,5H), 2,99-2,94 (м, 0,5H), 2,44-2,32 (м, 2H), 2,06-2,01 (м, 1H), 1,80-1,76 (м, 1H).

Пример 6



(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фторбензоил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)(5-метилизоксазол-4-ил)метанон

Стадия А:



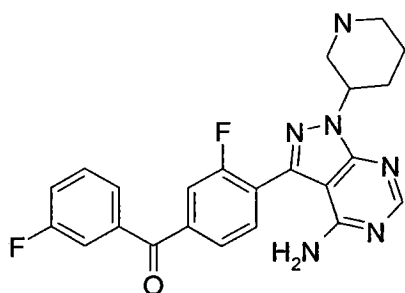
трет-бутил 3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фторбензоил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-формиат

Способ получения:

(3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)(3-фторфенил)метанон (1,16 г, 3,38 ммоль, 2,0 экв.), трет-бутил 3-(4-амино-3-иод-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-формиат (0,75 г, 1,69 ммоль, 1,0 экв.), карбонат натрия (358 мг, 3,38 ммоль, 2,0 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (196 мг, 0,17 ммоль, 0,1 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (10 мл). Реакционную

смесь перемешивали при 85°C в течение 30 минут, в атмосфере азота с помощью микроволнового излучения. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), и затем экстрагировали этилацетатом (50 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат:петролейный эфир=1:1) с получением целевого соединения (500 мг, выход: 55%).

Стадия В:

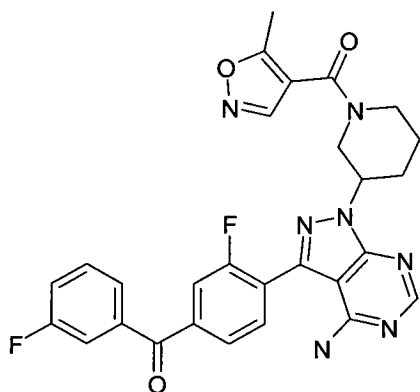


(4-(4-амино-1-(пиперидин-3-ил)-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-3-фторфенил) (3-фторфенил) метанон

Способ получения:

4М HCl/EA (5 мл) добавляли к раствору трет-бутил 3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фторбензоил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-формиата (500 мг, 0,94 моль) в дихлорметане (5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением гидрохлорида целевого соединения (440 мг, выход: 99%).

Стадия С:



(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фторбензоил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)(5-метилизоксазол-4-ил)метанон

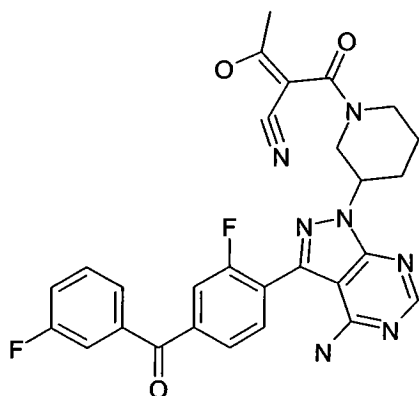
Способ получения:

5-метилизоксазол-4-карбоновую кислоту (15 мг, 0,11 ммоль, 1,1 экв.), НАТУ (60 мг, 0,15 ммоль, 1,5 экв.) и DIPEA (38 мг, 0,3 ммоль, 3,0 экв.) добавляли к раствору (4-(4-амино-1-(пиперидин-3-ил)-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-3-фторфенил)(3-фторфенил)метанона (45 мг, 0,1 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,5% HCl, градиент элюента 10%-100% (объемное соотношение)) гидрохлорида целевого соединения (44 мг, выход: 81%).

Данные спектроскопии:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=2,976 мин; $m/z=544,3$ $[M+H]^+$; Общее время анализа: 7 мин.

Пример 7



(Е)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фторбензоил)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-2-гидрокси-бут-2-еннитрил

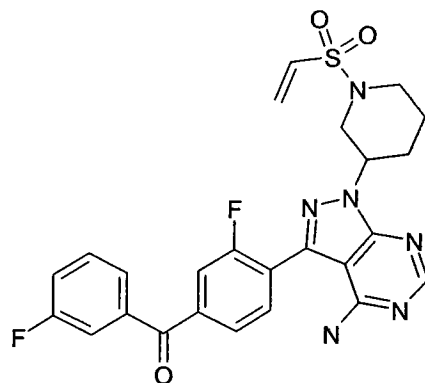
Способ получения:

Триэтиламин (17 мг, 0,16 ммоль, 3,0 экв.) добавляли к раствору (3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фторбензоил)фенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)(5-метилизоксазол-4-ил)метанона (30 мг, 0,055 ммоль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением целевого соединения (26 мг, выход: 83%).

Данные спектроскопии:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=1,089 мин; $m/z=544,3$ $[M+H]^+$; Общее время анализа: 2 мин.

Пример 8



(4-(4-амино-1-(1-(винилсульфонил)пиперидин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-3-фторфенил)(3-фторфенил)метанон

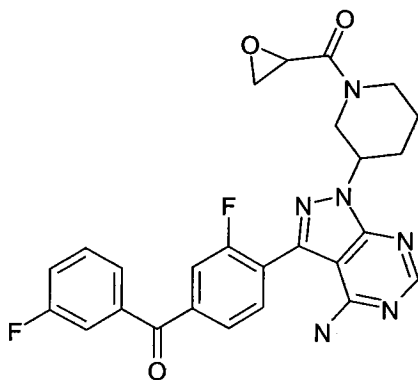
Способ получения:

2-хлорэтансульфонил хлорид (16 мг, 0,1 ммоль, 1,0 экв.) и триэтиламин (50 мг, 0,5 ммоль, 5,0 экв.) добавляли к раствору (4-(4-амино-1-(пиперидин-3-ил)-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-3-фторфенил)(3-фторфенил)метанона (45 мг, 0,1 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода, градиент элюента 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали при пониженном давлении для удаления летучих компонентов и лиофилизировали с получением целевого соединения (2 мг, выход: 4%).

Данные спектроскопии:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=2,030 мин; $m/z=525,1$ $[M+H]^+$; Общее время анализа: 3 мин.

Пример 9



(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фторбензоил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)(оксиран-2-ил)метанон

Способ получения:

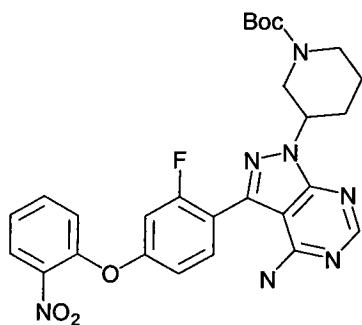
Оксиран-2-формиат калия (19 мг, 0,15 ммоль, 1,0 экв.), PyBrop (84 мг, 0,18 ммоль, 1,2 экв.) и DIPEA (38 мг, 0,3 ммоль, 2,0 экв.) добавляли к раствору (4-(4-амино-1-(пиперидин-3-ил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-3-фторфенил)(3-фторфенил)метанона (65 мг, 0,15 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (2 мл). Реакционную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 12

часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли насыщенным соевым раствором (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл) 2 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,5% HCl, градиент элюента 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали при пониженном давлении для удаления летучих компонентов и лиофилизировали с получением гидрохлорида целевого соединения (38 мг, выход: 51%).

Данные спектроскопии:

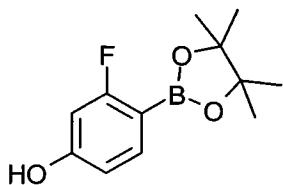
ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=4,157 мин; $m/z=505,2$ $[M+H]^+$; Общее время анализа: 7 мин.

Пример 10



трет-бутил 3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2-нитрофенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-формат

Стадия А:



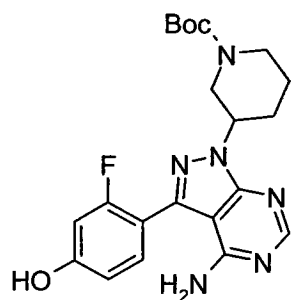
3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенол

Способ получения:

3-фтор-4-бромфенол (0,5 г, 2,62 ммоль, 1,0 экв.), бис(пинаколято)диборон (0,86 г, 3,41 ммоль, 1,3 экв.), ацетат

калия (490 мг, 5,02 ммоль, 3,0 экв.), X-phos (125 мг, 0,26 ммоль, 0,1 экв.) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,24 г, 0,26 ммоль, 0,1 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (10 мл). Полученную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в атмосфере азота в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта (0,62 г, выход: 99%), который использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия В:

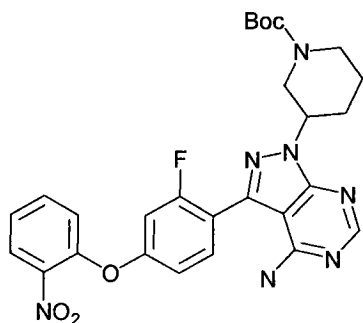


трет-бутил 3-(4-амино-3-(2-фтор-4-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-формиат

Способ получения:

3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенол (268 мг, 1,13 ммоль, 2,0 экв.), трет-бутил 3-(4-амино-3-иод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-формиат (250 мг, 0,56 ммоль, 1,0 экв.), фосфат калия (239 мг, 1,13 ммоль, 2,0 экв.) и Pd-118 (18 мг, 0,028 ммоль, 0,05 экв.) растворяли в 1,4-диоксане/воде (11 мл, 10/1, об./об.). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 14 минут в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой со льдом (10 мл), и затем экстрагировали этилацетатом (10 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью тонкослойной хроматографии (элюент: этилацетат) с получением целевого соединения (150 мг, выход: 62%).

Стадия С:



трет-бутил 3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2-нитрофенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-формиат

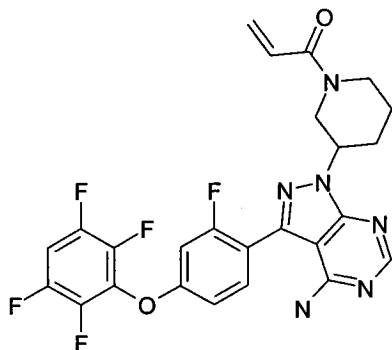
Способ получения:

2-фтор-нитробензол (20 мг, 0,14 ммоль, 1,2 экв.) и карбонат калия (32 мг, 0,233 ммоль, 2,0 экв.) добавляли к раствору трет-бутил 3-(4-амино-3-(2-фтор-4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-формиата (50 мг, 0,117 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 14 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который разделяли с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,7% NH₄НСО₃, градиент 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали при пониженном давлении для удаления летучих компонентов и лиофилизировали с получением целевого соединения (8 мг, выход: 12%).

Данные спектроскопии:

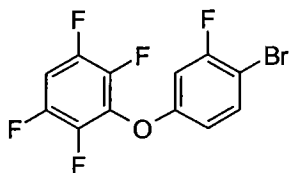
ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=3,320 мин; m/z=550,4 [M+H]⁺; Общее время анализа: 7 мин.

Пример 11



1-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А:

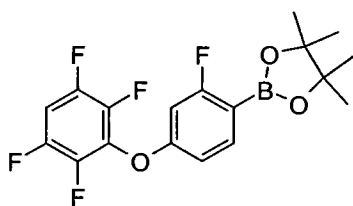


3-(3-фтор-4-бромфенокси)-1,2,4,5-тетрафторбензол

Способ получения:

Карбонат калия (68,0 г, 492,1 ммоль, 2,0 экв.) и 1,2,3,4,5-пентафторфенил (49,6 г, 295,3 ммоль, 1,2 экв.) добавляли к раствору 3-фтор-4-бромфенола (47,0 г, 246,1 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (500 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 часов при 100°C, и упаривали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток растворяли в этилацетате (300 мл), промывали водой (100 мл) 2 раза и насыщенным соевым раствором (100 мл) 1 раз. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением целевого соединения (78 г, выход: 93%).

Стадия В:



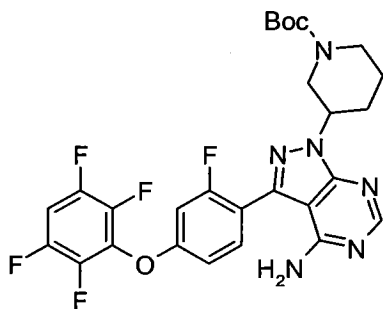
2-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан

Способ получения:

3-(3-фтор-4-бромфенокси)-1,2,4,5-тетрафторбензол (73 г, 215,3 ммоль, 1,0 экв.), бис(пинаколято)диборон (65,6 г, 258,4 ммоль, 1,2 экв.), ацетат калия (31,6 г, 322,9 ммоль, 1,5 экв.) и (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)дихлорпалладий (9,4 г, 12,8 ммоль, 0,06 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (1 л). Полученную

смесь перемешивали при 80°C в атмосфере азота в течение 14 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элluent: петролейный эфир) с получением целевого соединения (60 г, выход: 72%).

Стадия С:

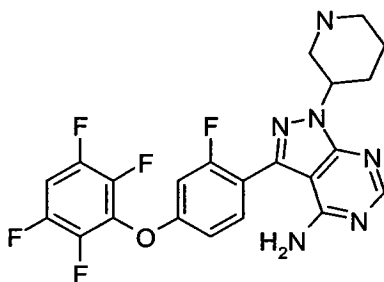


трет-бутил 3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-формиат

Способ получения:

трет-бутил 3-(4-амино-3-иод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-формиат (7,6 г, 17,1 ммоль, 1,0 экв.), 2-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (8,6 г, 22,3 ммоль, 1,3 экв.), фосфат калия (7,3 г, 34,2 ммоль, 2,0 экв.) и Pd-118 (0,56 г, 0,855 ммоль, 0,05 экв.) растворяли в 1,4-диоксане/воде (240 мл, 5/1, об./об.). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 12 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь выливали в воду со льдом (300 мл) после охлаждения до комнатной температуры, и затем экстрагировали этилацетатом (100 мл) 4 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элluent: этилацетат) с получением целевого соединения (6,8 г, выход: 69%).

Стадия D:

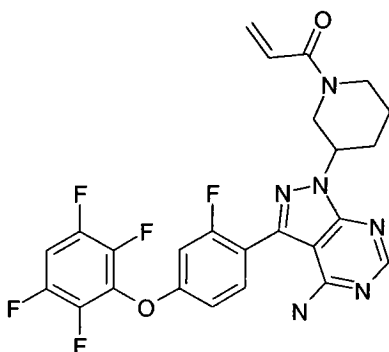


3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-(пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

Способ получения:

4М HCl/EA (20 мл) добавляли к раствору трет-бутил 3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-формиата (6,8 г, 11,8 ммоль) в этилацетате (50 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением гидрохлорида целевого соединения (5,2 г, выход: 86%).

Стадия Е:



1-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Способ получения:

Триэтиламин (887 мг, 8,7 ммоль, 3,0 экв.) и акрилоилхлорид (0,26 г, 2,9 ммоль, 1,0 экв.) добавляли последовательно к раствору 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-(пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (1,5 г, 2,9 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, и затем гасили водой (5 мл), разбавляли дихлорметаном (50 мл), промывали водой (30 мл)

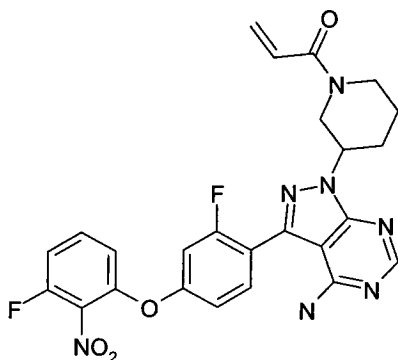
2 раза и насыщенным соевым раствором (30 мл) 1 раз. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир:этилацетат=1:0-1:1) с получением целевого соединения (0,94 г, выход: 64%).

Данные спектроскопии:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=3,130 мин; $m/z=531,1$ $[M+H]^+$; Общее время анализа: 7 мин.

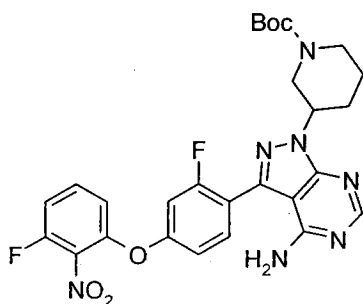
^1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,22 (с, 1H), 8,00-7,91 (м, 1H), 7,55-7,46 (м, 1H), 7,27 (дд, $J=2,4, 10,8$ Гц, 1H), 7,12 (дд, $J=2,4, 8,8$ Гц, 1H), 6,88-6,65 (м, 1H), 6,13-6,02 (м, 1H), 5,70-5,56 (м, 1H), 4,71-4,65 (м, 1H), 4,54-4,51 (м, 0,5H), 4,20-4,17 (м, 1H), 4,07-4,04 (м, 0,5H), 3,67-3,60 (м, 0,5H), 3,17-3,12 (м, 1H), 2,98-2,94 (м, 0,5H), 2,26-2,21 (м, 1H), 2,11-2,06 (м, 1H), 1,92-1,89 (м, 1H), 1,58-1,54 (м, 1H).

Пример 12



1-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фтор-2-нитрофенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А:

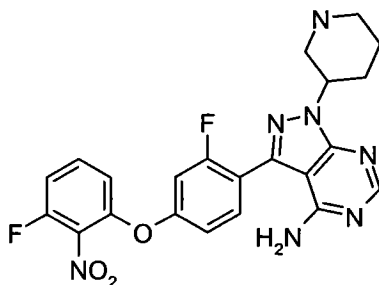


трет-бутил 3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фтор-2-нитрофенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-формиат

Способ получения:

1,3-дифтор-2-нитробензол (222,8 мг, 1,4 ммоль, 3,0 экв.) и карбонат калия (96,8 мг, 0,7 ммоль, 1,5 экв.) добавляли к раствору трет-бутил 3-(4-амино-3-(2-фтор-4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-формиата (200 мг, 0,467 ммоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 12 часов. После охлаждения до комнатной температуры, смесь выливали в воду (10 мл), и затем экстрагировали этилацетатом (10 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью тонкослойной хроматографии (элюент: этилацетат) с получением целевого соединения (90 мг, выход: 34%).

Стадия В:

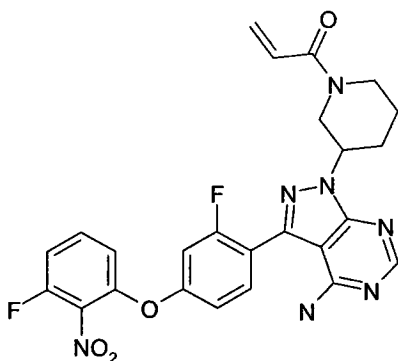


3-(2-фтор-4-(3-фтор-2-нитрофенокси)фенил)-1-(пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

Способ получения:

4M HCl/EA (1 мл) добавляли к раствору трет-бутил 3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фтор-2-нитрофенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-формиата (90 мг, 0,16 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением гидрохлорида целевого соединения (75 мг, выход: 94%).

Стадия С:



1-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фтор-2-нитрофенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Способ получения:

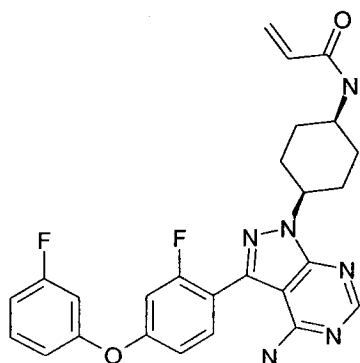
Триэтиламин (45 мг, 0,45 ммоль, 3,0 экв.) и акрилоилхлорид (13 мг, 0,15 ммоль, 1,0 экв.) добавляли последовательно к раствору 3-(2-фтор-4-(3-фтор-2-нитрофенокси)фенил)-1-(пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (75 мг, 0,15 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, и затем гасили водой (5 мл), разбавляли дихлорметаном (10 мл), промывали водой (5 мл) 2 раза и насыщенным солевым раствором (5 мл) 1 раз. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элluent: дихлорметан:метанол=5:1) с получением целевого соединения (19 мг, выход: 24%).

Данные спектроскопии:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=2,538 мин; $m/z=522,3$ $[M+H]^+$; Общее время анализа: 7 мин.

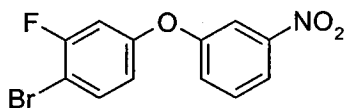
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,21 (с, 1H), 7,71-7,55 (м, 2H), 7,43 (т, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,22 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,14 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,88-6,67 (м, 1H), 6,13-6,02 (м, 1H), 5,70-5,56 (м, 1H), 4,69-4,53 (м, 1,5H), 4,21-4,05 (м, 1,5H), 3,68-3,61 (м, 0,5H), 3,21-3,18 (м, 1H), 3,05-2,99 (м, 0,5H), 2,24-2,13 (м, 2H), 1,92-1,89 (м, 1H), 1,59-1,54 (м, 1H).

Пример 13



N-((1s,4s)-4-(4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)акриламид

Стадия А:

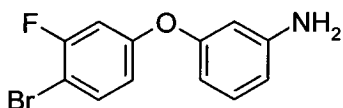


1-(3-фтор-4-бромфенокси)-3-нитробензол

Способ получения:

Карбонат калия (58 г, 420 ммоль, 2,0 экв.) и 1-фтор-3-нитробензол (29,6 г, 210 ммоль, 1,0 экв.) добавляли к раствору 3-фтор-4-бромфенола (40 г, 210 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (400 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 часов при 90°C, и упаривали для удаления растворителя при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (300 мл), экстрагировали этилацетатом (300 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением целевого соединения (65 г, выход: 100%).

Стадия В:



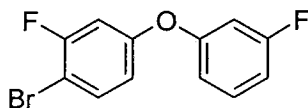
3-(3-фтор-4-бромфенокси)бензенамин

Способ получения:

Хлорид аммония (28 г, 525 ммоль, 2,5 экв.) и порошок железа (58,8 г, 1,05 моль, 5,0 экв.) добавляли к раствору 1-(3-фтор-4-бромфенокси)-3-нитробензола (65 г, 210 ммоль, 1,0 экв.)

в этаноле (300 мл) и воде (60 мл). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 12 часов. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,7% NH_4HCO_3 , градиент: 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением целевого соединения (19 г, выход: 23%).

Стадия С:

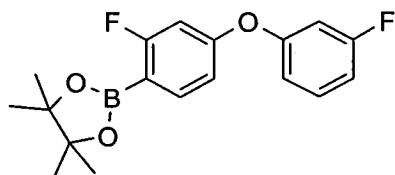


1-бром-2-фтор-4-(3-фторфенокси)бензол

Способ получения:

3-(3-фтор-4-бромфенокси)анилин (9 г, 32 ммоль, 1,0 экв.) добавляли порциями к раствору пиридина и фтористого водорода (30 мл) при -10°C . Полученную реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут, и затем нитрит натрия (2,42 г, 35 ммоль, 1,1 экв.) добавляли порциями при -10°C . Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 30 минут, затем при 60°C в течение 14 часов. После охлаждения до комнатной температуры, реакционный раствор выливали в смесь лед-этанол (50 мл), в которую добавляли насыщенный раствор NaHCO_3 (50 мл), и затем экстрагировали этилацетатом (50 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элuent: петролейный эфир) с получением целевого соединения (5,8 г, выход: 64%).

Стадия D:

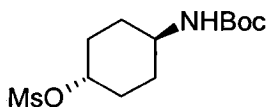


2-(2-фтор-4-(3-фторфенокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан

Способ получения:

1-бром-2-фтор-4-(3-фторфенокси)бензол (5,8 г, 20 ммоль, 1,0 экв.), бис(пинаколято)дифторборон (6,1 г, 24 ммоль, 1,2 экв.), ацетат калия (3,9 г, 40 ммоль, 2,0 экв.) и (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)дихлорпалладий (0,89 г, 1,2 ммоль, 0,06 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (100 мл). Полученную смесь перемешивали при 85°C в атмосфере азота в течение 14 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элluent: петролейный эфир) с получением целевого соединения (6,5 г, выход: 100%).

Стадия Е:

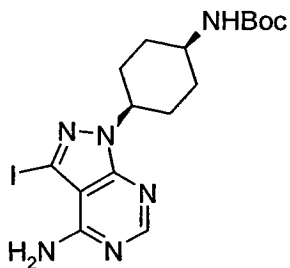


(1r,4r)-4-(трет-бутоксикарбонил)циклогексил метансульфонат

Способ получения:

Триэтиламин (7 г, 70 ммоль, 3,0 экв.) и метансульфонилхлорид (2,9 г, 25,5 ммоль, 1,1 экв.) последовательно добавляли к раствору трет-бутил (1r,4r)-4-гидроксициклогексилкарбамата (5,0 г, 23,2 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (100 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа, гасили насыщенным NaHCO₃ (100 мл), и затем экстрагировали дихлорметаном (200 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением целевого соединения (6,0 г, выход: 88%).

Стадия F:

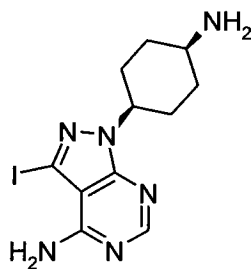


трет-бутил (1s,4s)-4-(4-амино-3-иод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексилкарбамат

Способ получения:

Карбонат цезия (8,8 г, 27,6 ммоль, 2,0 экв.) и (1r,4r)-4-(трет-бутоксикарбонил)циклогексил метансульфонат (6,0 г, 20,5 ммоль, 1,5 экв.) добавляли к раствору 3-иод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (3,6 г, 13,6 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (50 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи, фильтровали через целит, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат) с получением целевого соединения (4 г, выход: 64%).

Стадия G:

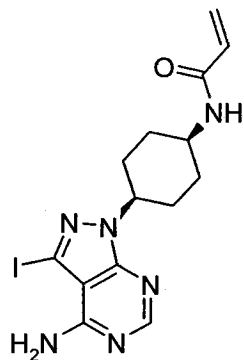


1-((1s,4s)-4-аминоциклогексил)-3-йод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

Способ получения:

4М HCl/EA (20 мл) добавляли к раствору трет-бутил (1s,4s)-4-(4-амино-3-иод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексилкарбамата (4 г, 8,73 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением гидрохлорида целевого соединения (2,5 г, выход: 73%).

Стадия Н:

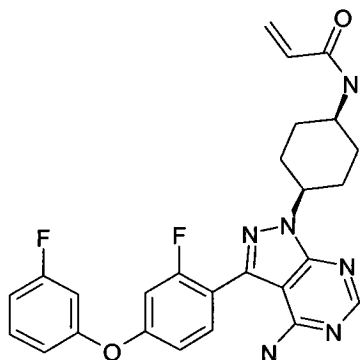


N-((1s,4s)-4-(4-амино-3-иод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)акриламид

Способ получения:

Триэтиламин (1,9 г, 19 ммоль, 3,0 экв.) и акрилоилхлорид (570 мг, 6,3 ммоль, 1,0 экв.) последовательно добавляли к раствору 1-((1s,4s)-4-аминоциклогексил)-3-иод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (2,5 г, 6,3 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (50 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, и затем гасили насыщенным NaHCO₃ (30 мл). Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (50 мл) 2 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат) с получением целевого соединения (2,0 г, выход: 77%).

Стадия I:



N-((1s,4s)-4-(4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)акриламид

Способ получения:

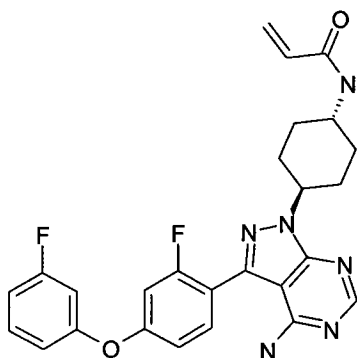
Соединение N-((1s,4s)-4-(4-амино-3-иод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)акриламид (250 мг, 0,6 ммоль, 1,0 экв.), 2-(2-фтор-4-(3-фторфенокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (400 мг, 1,2 ммоль, 2, экв.), карбонат натрия (200 мг, 1,8 ммоль, 3,0 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (70 мг, 0,06 ммоль, 0,1 экв.) растворяли в 1,4-диоксане/воде (10 мл, 1/1, об./об.). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 40 минут, в атмосфере азота с помощью микроволнового излучения. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью тонкослойной хроматографии (элюент: этилацетат) с получением целевого соединения (75 мг, выход: 23%).

Данные спектроскопии:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=2,856 мин; m/z=491,3 [M+H]⁺; Общее время анализа: 7 мин.

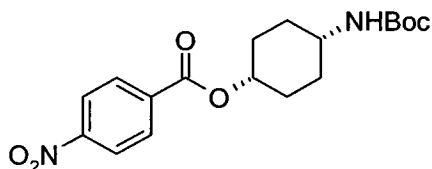
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,22 (с, 1H), 8,14 (д, 1H), 7,58-7,44 (м, 2H), 7,14-6,96 (м, 6H), 6,42-6,35 (м, 1H), 6,09-6,04 (м, 1H), 5,56-5,52 (м, 1H), 4,77-4,73 (м, 1H), 3,99-3,95 (м, 1H), 2,25-2,15 (м, 2H), 1,88-1,72 (м, 6H).

Пример 14



N-((1r,4r)-4-(4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)акриламид

Стадия А:

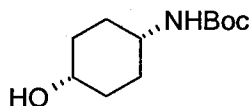


(1s,4s)-4-(трет-бутоксикарбонил)циклогексил 4-нитробензоат

Способ получения:

Трет-бутил (1r,4r)-4-гидроксициклогексилкарбамат (4,4 г, 20,4 ммоль, 1,0 экв.), 4-нитробензойную кислоту (8,4 г, 50,3 ммоль, 2,5 экв.) и трифенилфосфин (8,0 г, 30,5 ммоль, 1,5 экв.) растворяли в толуоле (240 мл) и тетрагидрофуране (20 мл). Диэтил азодиформиат (7,1 г, 40,8 ммоль, 2,0 экв.) добавляли к полученной смеси. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов в атмосфере азота, упаривали для удаления растворителей при пониженном давлении, в который добавляли дихлорметан (500 мл), перемешивали в течение 30 минут, и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир:этилацетат=10:1-1:1) с получением целевого соединения (4,0 г, выход: 54%).

Стадия В:

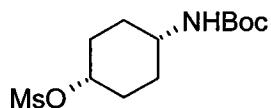


трет-бутил (1s,4s)-4-гидроксициклогексилкарбамат

Способ получения:

(1s,4s)-4-(трет-бутоксикарбонил)циклогексил 4-нитробензоат (4,0 г, 11,0 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (50 мл) и растворе NaOH (2 н, 100 мл), и затем кипятили с обратным холодильником в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), и экстрагировали метил трет-бутиловым эфиром (50 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением целевого соединения (1,0 г, выход: 40%).

Стадия С:

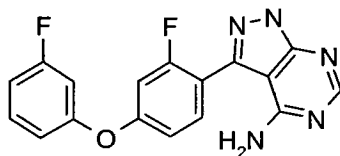


(1s,4s)-4-(трет-бутоксикарбонил)циклогексил метансульфонат

Способ получения:

Триэтиламин (1,4 г, 14,0 ммоль, 3,0 экв.) и метансульфонилхлорид (0,8 г, 7,0 ммоль, 1,5 экв.) последовательно добавляли к раствору трет-бутил (1s,4s)-4-гидроксициклогексилкарбамата (1,0 г, 4,6 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (30 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, гасили водой (5 мл), промывали водой (30 мл) 2 раза и насыщенным соевым раствором (30 мл) 1 раз. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением целевого соединения (860 мг, выход: 64%).

Стадия D:



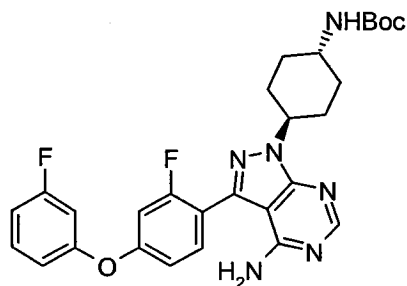
3-(2-фтор-4-(3-фторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

Способ получения:

3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (2,3 г, 8,8 ммоль, 1,0 экв.), 2-(2-фтор-4-(3-фторфенокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (5,8 г, 17,6 ммоль, 2,0 экв.), фосфат калия (3,7 г, 17,6 ммоль, 2,0 экв.) и Pd-118 (570 мг, 0,88 ммоль, 0,1 экв.) растворяли в 1,4-диоксане/H₂O (40 мл, 1/1, об./об.). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 40 минут в атмосфере азота с помощью микроволнового излучения. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью

колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат) с получением целевого соединения (700 мг, выход: 23%).

Стадия Е:

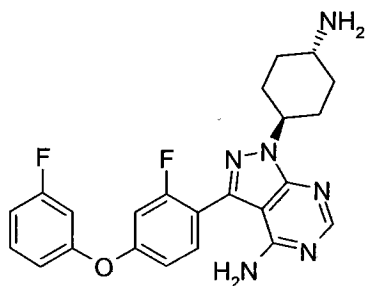


трет-бутил (1r,4r)-4-(4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил) циклогексилкарбамат

Способ получения:

Карбонат цезия (385 мг, 1,18 ммоль, 2,0 экв.) и (1s,4s)-4-(трет-бутоксикарбонил)циклогексил метансульфонат (346 мг, 1,18 ммоль, 2,0 экв.) добавляли к раствору 3-(2-фтор-4-(3-фторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (200 мг, 0,59 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 часов, охлаждают до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью тонкослойной хроматографии (элюент: этилацетат) с получением целевого соединения (70 мг, выход: 23%).

Стадия F:

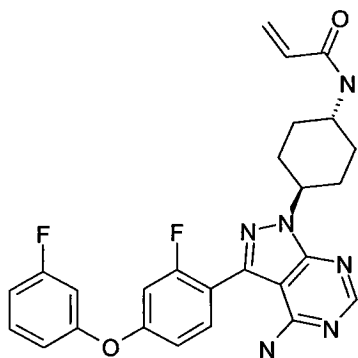


1-((1r,4r)-4-аминоциклогексил)-3-(2-фтор-4-(3-фторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

Способ получения:

4М HCl/EA (1,0 мл) добавляли к раствору трет-бутил (1r,4r)-4-(4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексилкарбамата (70 мг, 0,13 ммоль) в этилацетате (10 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением гидрохлорида целевого соединения (61 мг, выход: 100%).

Стадия G:



N-((1r,4r)-4-(4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)акриламид

Способ получения:

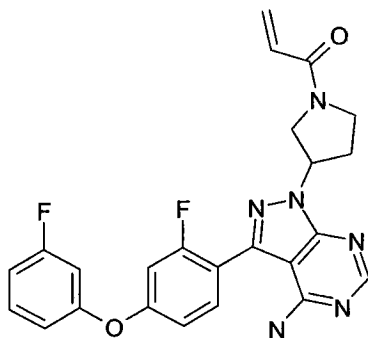
Триэтиламин (40 мг, 0,39 ммоль, 3,0 экв.) и акрилоилхлорид (23 мг, 0,26 ммоль, 2,0 экв.) добавляли последовательно к раствору 1-((1r,4r)-4-аминоциклогексил)-3-(2-фтор-4-(3-фторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (61,5 мг, 0,13 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, и затем гасили водой (5 мл), разбавляли дихлорметаном (10 мл), промывали водой (5 мл) 2 раза и насыщенным соевым раствором (5 мл) 1 раз. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,5% HCl, градиент: 10%-100% (объемное соотношение)) с получением гидрохлорида целевого соединения (6,3 мг, выход: 10%).

Данные спектроскопии:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная

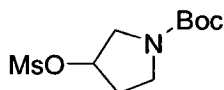
хроматография): Время удерживания=0,811 мин; $m/z=491,1$ $[M+H]^+$;
Общее время анализа: 1,5 мин.

Пример 15



1-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фторфенокси)фенил)-1H-
пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А:

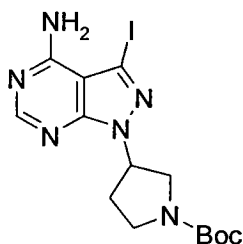


трет-бутил 3-(метилсульфонилокси)пирролидин-1-формиат

Способ получения:

Триэтиламин (35 г, 346 ммоль, 2,1 экв.) и метансульфонилхлорид (36,6 г, 321 ммоль, 1,9 экв.) добавляли последовательно к раствору трет-бутил 3-гидрокси-пирролидин-1-формиата (30,0 г, 163 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (200 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 часов, гасили водой (20 мл), промывали водой (100 мл) 2 раза и насыщенным соевым раствором (100 мл) 1 раз. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением целевого соединения (45,6 г, выход: 100%).

Стадия В:



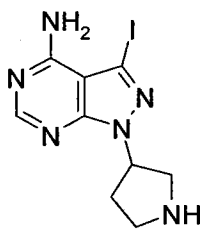
трет-бутил 3-(4-амино-3-иод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-

ил) пирролидин-1-формиат

Способ получения:

Карбонат цезия (37 г, 115 ммоль, 3,0 экв.) и 3-иод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (10 г, 38 ммоль, 1,0 экв.) добавляли к раствору 3-(метилсульфонилокси)пирролидин-1-формиата (35 г, 134 ммоль, 3,5 экв.) в DMF (300 мл). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 12 часов, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир:этилацетат=1:1) с получением целевого соединения (7,0 г, выход: 44%).

Стадия С:

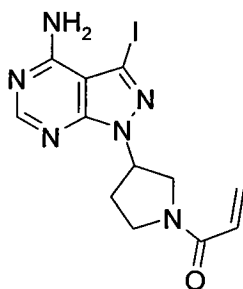


3-иод-1-(пирролидин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

Способ получения:

4М HCl/EA (10,0 мл) добавляли к раствору трет-бутил 3-(4-амино-3-иод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-формиата (7,0 г, 16 ммоль) в дихлорметане (100 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением гидрохлорида целевого соединения (5,3 г, выход:100%).

Стадия D:

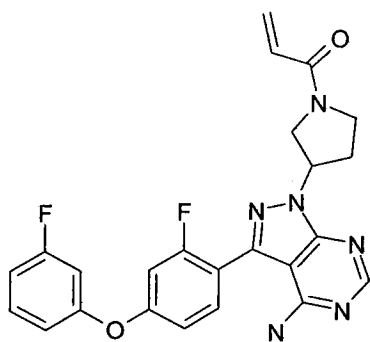


1-(3-(4-амино-3-иод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Способ получения:

Триэтиламин (4,8 г, 48 ммоль, 3,0 экв.) и акрилоилхлорид (750 мг, 8,0 ммоль, 0,5 экв.) последовательно добавляли к раствору 3-иод-1-(пирролидин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (5,3 г, 16 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (50 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, и затем гасили насыщенным NaHCO₃ (10 мл), промывали водой (30 мл) 2 раза и насыщенным соевым раствором (30 мл) 1 раз. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат) с получением целевого соединения (1,5 г, выход: 50%).

Стадия Е:



1-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Способ получения:

1-(3-(4-амино-3-иод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (250 мг, 0,65 ммоль, 1,0 экв.), 2-(2-фтор-4-(3-фторфенокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-

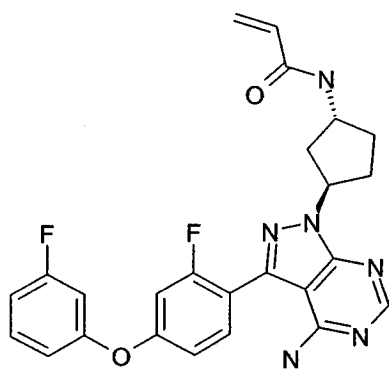
1,3,2-диоксаборолан (420 мг, 1,25 ммоль, 2, экв.), карбонат натрия (200 мг, 1,88 ммоль, 3,0 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (72 мг, 0,06 ммоль, 0,1 экв.) растворяли в 1,4-диоксане/воде (10 мл, 1/1, об./об.). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 40 минут в атмосфере азота с помощью микроволнового излучения. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию смесь разбавляли водой (10 мл), и затем экстрагировали этилацетатом (10 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат) с получением целевого соединения (65 мг, выход: 24%).

Данные спектроскопии:

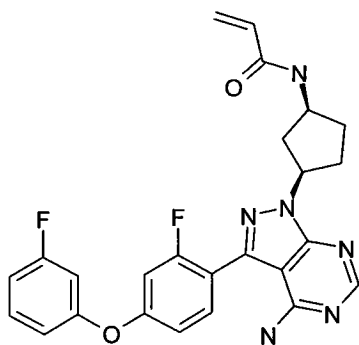
ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=2,754 мин; $m/z=463,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; Общее время анализа: 7 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,25 (с, 1H), 7,56-7,43 (м, 2H), 7,13-6,98 (м, 6H), 6,68-6,52 (м, 1H), 6,16-6,08 (м, 1H), 5,68-5,64 (м, 1H), 5,55-5,43 (м, 1H), 4,14-4,09 (м, 0,5H), 3,97-3,56 (м, 4,5H), 2,55-2,34 (м, 2H).

Примеры 16 и 17

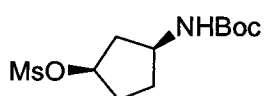


N-((1r,3r)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фторфенокси)фенил)-1H-пирозоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклопентил)акриламид



N-((1s,3r)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклопентил)акриламид

Стадия А:

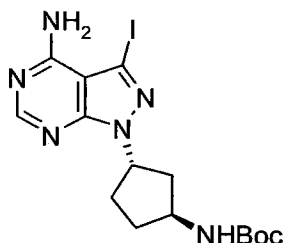


(1r,3s)-3-(трет-бутоксикарбонил)циклопентил метансульфонат

Способ получения:

Триэтиламин (3,14 г, 31,05 ммоль, 2,5 экв.) и метансульфонилхлорид (3,5 г, 24,84 ммоль, 1,2 экв.) последовательно добавляли к раствору трет-бутил (1s,3r)-3-гидроксициклопентилкарбамата (2,5 г, 12,42 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (25 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов, гасили водой (20 мл), и затем экстрагировали дихлорметаном (25 мл) 2 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением целевого соединения (2,5 г, выход: 72%).

Стадия В:



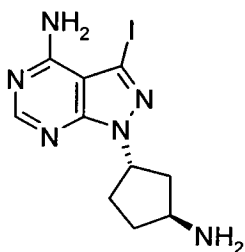
трет-бутил (1S,3S)-3-(4-амино-3-иод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклопентилкарбамат

Способ получения:

Карбонат цезия (8,75 г, 26,85 ммоль, 3,0 экв.) и 3-иод-1H-

пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (1,87 г, 7,16 ммоль, 0,8 экв.) добавляли к раствору (1*r*,3*s*)-3-(трет-бутоксикарбонил)циклопентил метансульфоната (2,5 г, 8,95 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (30 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 12 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали и сушили в центробежной сушилке, и остаток растворяли в этилацетате (100 мл), промывали водой (50 мл) 2 раза и насыщенным соевым раствором (50 мл) 1 раз. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир:этилацетат=1:1) с получением целевого соединения (500 мг, выход: 13%).

Стадия С:

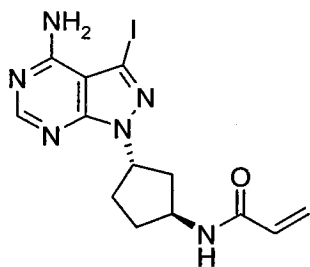


1-((1*s*,3*s*)-3-аминоциклопентил)-3-иод-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амин

Способ получения:

4*M* HCl/EA (10,0 мл) добавляли к раствору трет-бутил (1*s*,3*s*)-3-(4-амино-3-иод-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)циклопентилкарбамата (500 мг, 1,13 ммоль) в этилацетате (20 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением гидрохлорида целевого соединения (500 мг, выход:100%).

Стадия D:

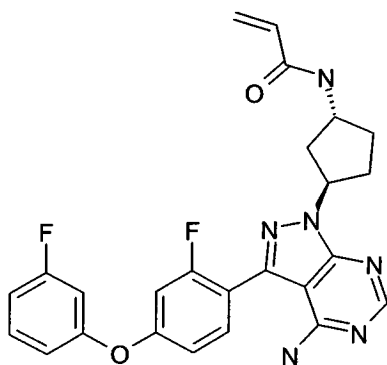


N-((1s,3s)-3-(4-амино-3-иод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклопентил)акриламид

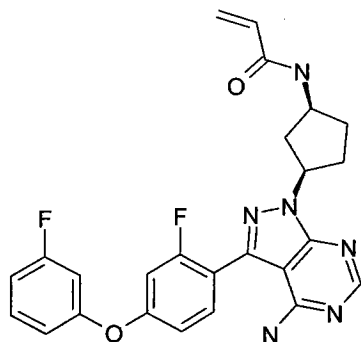
Способ получения:

Триэтиламин (170 мг, 1,7 ммоль, 3,0 экв.) и акрилоилхлорид (51 мг, 0,56 ммоль, 1,1 экв.) добавляли последовательно к раствору 1-((1s,3s)-3-аминоциклопентил)-3-иод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (215 мг, 0,56 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (15 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, и затем гасили насыщенным NaHCO₃ (10 мл). Органическую фазу экстрагировали дихлорметаном (5 мл) 2 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элluent: петролейный эфир:этилацетат=1:1) с получением целевого соединения (100 мг, выход: 45%).

Стадия Е:



N-((1s,3s)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклопентил)акриламид



N-((1s,3r)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклопентил)акриламид

Способ получения:

N-((1s,3s)-3-(4-амино-3-иод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклопентил)акриламид (70 мг, 0,175 ммоль, 1,0 экв.), 2-(2-фтор-4-(3-фторфенокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (116,8 мг, 0,35 ммоль, 1,1 экв.), карбонат натрия (93 мг, 0,875 ммоль, 3,0 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (20 мг, 0,017 ммоль, 0,1 экв.) растворяли в 1,4-диоксане/воде (10 мл, 1/1, об./об.). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 40 минут в атмосфере азота с помощью микроволнового излучения. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл), и затем экстрагировали этилацетатом (10 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,5% HCl, градиент: 10%-100% (объемное соотношение)) с получением гидрохлорида соединения примера 16 (11 мг, выход: 5%) и гидрохлорида соединения примера 17 (3,8 мг, выход: 2%).

Данные спектроскопии:

Пример 16:

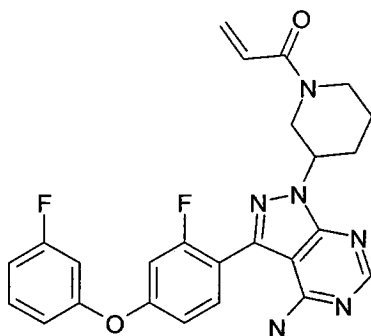
ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=3,693 мин; m/z=477,1 [M+H]⁺; Общее время анализа: 7 мин.

Пример 17:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=3,766 мин; m/z=477,1 [M+H]⁺;

Общее время анализа: 7 мин.

Пример 18



1-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Способ получения:

1-(3-(4-амино-3-иод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (250 мг, 0,63 ммоль, 1,0 экв.), 2-(2-фтор-4-(3-фторфенокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (417 мг, 1,26 ммоль, 2,0 экв.), карбонат натрия (200 мг, 1,88 ммоль, 3,0 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (37 мг, 0,032 ммоль, 0,05 экв.) растворяли в 1,4-диоксане/воде (3 мл, 5:1, об./об.). Реакционную смесь подвергали взаимодействию при 85°C в течение 40 минут в атмосфере азота с помощью микроволнового излучения. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл), и затем экстрагировали этилацетатом (10 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью тонкослойной хроматографии (элюент: этилацетат) с получением целевого соединения (25 мг, выход: 4,3%).

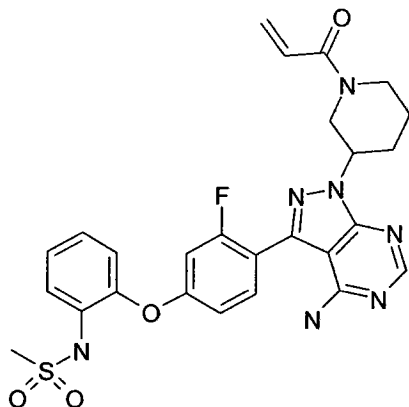
Данные спектроскопии:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=3,693 мин; $m/z=477,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; Общее время анализа: 7 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,23 (с, 1H), 7,55-7,45 (м, 2H), 7,14-7,00 (м, 5H), 6,85-6,69 (м, 2H), 6,09-6,02 (м, 1H), 6,13-6,02 (м, 1H), 5,70-5,56 (м, 1H), 4,69-4,53 (м, 1,5H), 4,21-4,04 (м, 1,5H), 3,69-3,66 (м, 0,5H), 3,20-3,14 (м, 1H),

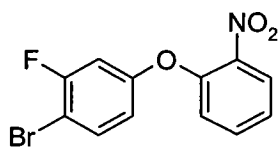
2,99-2,94 (м, 0,5H), 2,27-2,12 (м, 2H), 1,92-1,89 (м, 1H), 1,59-1,53 (м, 1H).

Пример 19



N-(2-(4-(1-(1-(3-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-амино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-3-фторфенокси)фенил)метансульфонамид

Стадия А:

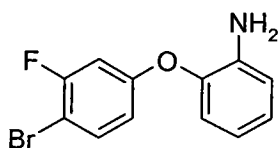


1-(3-фтор-4-бромфенокси)-2-нитробензол

Способ получения:

2-фторнитробензол (44,33 г, 314,14 ммоль, 1,2 экв.) и карбонат калия (72,36 г, 523,57 ммоль, 2,0 экв.) добавляли к раствору 3-фтор-4-бромфенола (50 г, 261,78 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (500 мл). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 14 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали. Осадок на фильтре тщательно промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением целевого соединения (81,7 г, выход: 100%).

Стадия В:

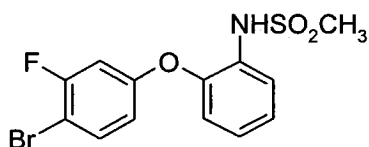


2-(3-фтор-4-бромфенокси)бензенамин

Способ получения:

1-(3-фтор-4-бромфенокси)-2-нитробензол (40 г, 128,17 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в этаноле (500 мл). Полученную смесь дегазировали азотом три раза. 5% Pt/C (4 г, 10%, масс/масс) добавляли к указанному выше раствору, и затем дегазировали водородом три раза. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (50 фунтов на квадратный дюйм) при комнатной температуре в течение 12 часов, затем фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением целевого соединения (36 г, выход: 99%).

Стадия С:

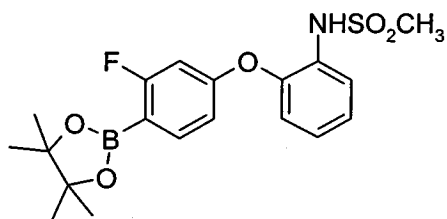


N-(2-(3-фтор-4-бромфенокси) фенил) метансульфонамид

Способ получения:

Триэтиламин (1,35 г, 13,29 ммоль, 2,5 экв.) и метилсульфонил хлорид (1,22 г, 10,65 ммоль, 1,0 экв.) последовательно добавляли к раствору 2-(3-фтор-4-бромфенокси)анилина (1,5 г, 5,32 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (25 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов, гасили водой (20 мл) и затем экстрагировали дихлорметаном (25 мл) 2 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир:этилацетат=3:1) с получением целевого соединения (1,0 г, выход: 52%).

Стадия D:

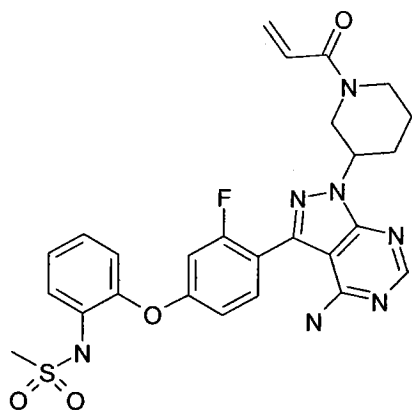


N-(2-(3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) фенокси) фенил) метансульфонамид

Способ получения:

N-(2-(4-бром-3-фторфенокси) фенил) метансульфонамид (1,0 г, 2,78 ммоль, 1,0 экв.), бис(пинаколято)диборон (0,85 г, 3,33 ммоль, 1,2 экв.), ацетат калия (0,95 г, 9,72 ммоль, 3,5 экв.) и (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)дихлорпалладий (121 мг, 0,16 ммоль, 0,06 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (10 мл). Полученную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 12 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта (1,13 г, выход: 100%), который использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия Е:



N-(2-(4-(1-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-амино-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-3-фторфенокси) фенил) метансульфонамид

Способ получения:

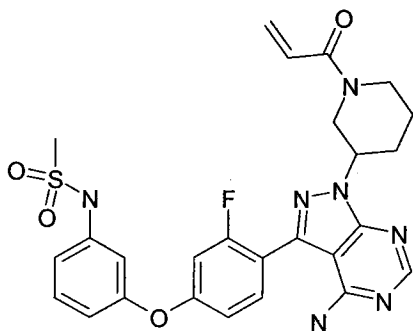
1-(3-(4-амино-3-иод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (100 мг, 0,251 ммоль, 1,0 экв.), N-(2-(3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) фенокси) фенил) метансульфонамид (205 мг, 0,502 ммоль, 2,0

экв.), карбонат натрия (2 н, 0,25 мл, 0,502 ммоль, 2,0 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (29 мг, 0,025 ммоль, 0,1 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 40 минут в атмосфере азота с помощью микроволнового излучения. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл), и затем экстрагировали этилацетатом (10 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/7% NH_4HCO_3 , градиент: 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением целевого соединения (5 мг, выход: 4%).

Данные спектроскопии:

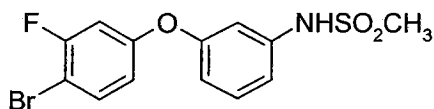
ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=2,452 мин; $m/z=552,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; Общее время анализа: 7 мин.

Пример 20



N-(3-(4-(1-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-амино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-3-фторфенокси)фенил)метансульфонамид

Стадия А:

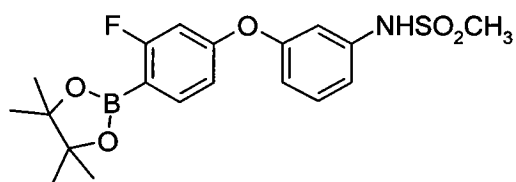


N-(3-(3-фтор-4-бромфенокси)фенил)метансульфонамид

Способ получения:

Триэтиламин (2,02 г, 20 ммоль, 6,0 экв.) и метилсульфонил хлорид (1,2 г, 10,6 ммоль, 3,0 экв.) последовательно добавляли к раствору 3-(3-фтор-4-бромфенокси)анилина (1,0 г, 3,54 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (25 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов, гасили водой (20 мл) и затем экстрагировали дихлорметаном (25 мл) 2 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элluent: петролейный эфир:этилацетат=10:1) с получением целевого соединения (1,0 г, выход: 78%).

Стадия В:

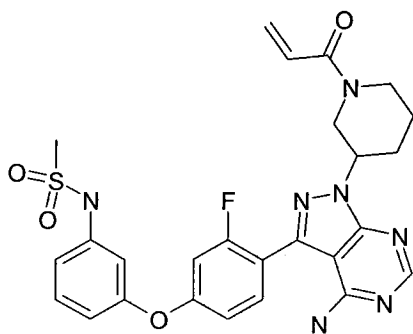


N-(3-(3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)фенил)метансульфонамид

Способ получения:

N-(3-(3-фтор-4-бромфенокси)фенил)метансульфонамид (640 мг, 1,78 ммоль, 1,0 экв.), бис(пинаколято)дифторид (496 мг, 1,95 ммоль, 1,1 экв.), ацетат калия (523 мг, 5,33 ммоль, 3,0 экв.) и (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)дихлорпалладий (126 мг, 0,178 ммоль, 0,1 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (10 мл). Полученную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 12 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта (0,8 г, выход:100%), который использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия С:



N-(3-(4-(1-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-амино-1H-
пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-3-
фторфенокси)фенил)метансульфонамид

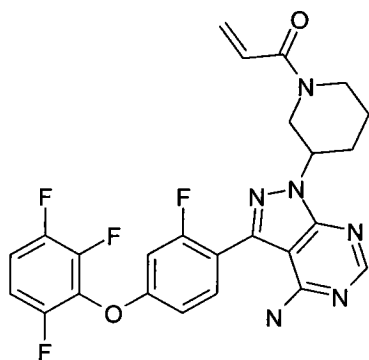
Способ получения:

1-(3-(4-амино-3-иод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-
ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (60 мг, 0,150 ммоль, 1,0
экв.), N-(3-(3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-
2-ил)фенокси)фенил)метансульфонамид (122 мг, 0,30 ммоль, 2,0
экв.), карбонат натрия (64 мг, 0,6 ммоль, 4,0 экв.) и Pd(PPh₃)₄
(17 мг, 0,015 ммоль, 0,1 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (6 мл,
1/1, об./об.). Реакционную смесь подвергали взаимодействию при
85°C в течение 40 минут в атмосфере азота с помощью
микроволнового излучения. Реакционную смесь разбавляли водой
(10 мл), и затем экстрагировали этилацетатом (10 мл) 3 раза.
Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом
натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с
получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с
колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза:
ацетонитрил/вода/0,5% HCl, градиент: 10%-100% (объемное
соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при
пониженном давлении и лиофилизировали с получением гидрохлорида
целевого соединения (16 мг, выход: 22%).

Данные спектроскопии:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная
хроматография): Время удерживания=0,775 мин; m/z=552,1 [M+H]⁺;
Общее время анализа: 1,5 мин.

Пример 21



1-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,6-трифторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

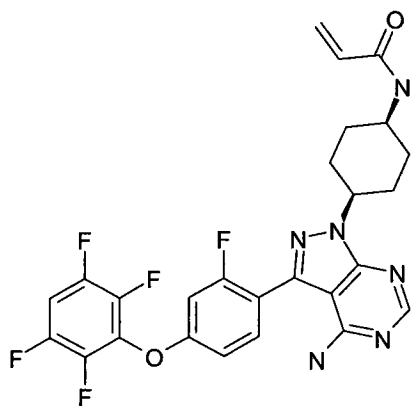
Способ получения:

1,2,3,4-фторбензол (20 мг, 0,13 ммоль, 1,0 экв.) и карбонат калия (35 мг, 0,26 ммоль, 2,0 экв.) добавляли к раствору 1-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (50 мг, 0,13 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (5 мл). Полученную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (10 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода, градиент: 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением целевого соединения (10 мг, выход: 15%).

Данные спектроскопии:

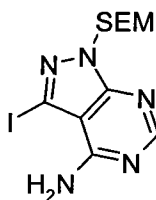
ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=2,993 мин; $m/z=513,2$ $[M+H]^+$; Общее время анализа: 7 мин.

Пример 22



N-((1s, 4s)-4-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2, 3, 5, 6-тетрафторфенокси) фенил) -1Н-пиразоло[3, 4-d]пиримидин-1-ил) циклогексил) акриламид

Стадия А:

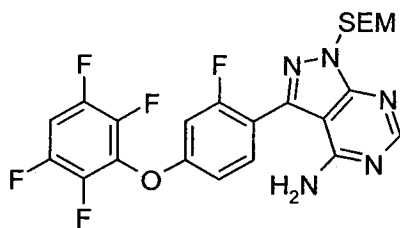


3-иод-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразоло[3, 4-d]пиримидин-4-амин

Способ получения:

NaH (13,8 г, 345 ммоль, 1,5 экв.) добавляли к раствору 3-иод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (60 г, 230 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (1,24 л) и (180 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут, затем добавляли SEMCl (42 г, 253 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, выливали в ледяную воду (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (500 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир:этилацетат= 10:1-1:1) с получением целевого соединения (10 г, выход: 44%).

Стадия В:

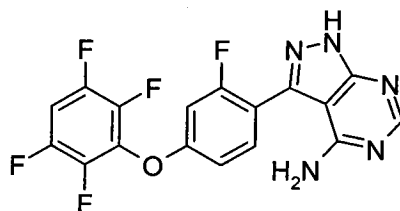


3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-((2-(триметилсилил)этокс)иметил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

Способ получения:

3-иод-1-((2-(триметилсилил)этокс)иметил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (40 г, 102 ммоль, 1,0 экв.), 2-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (50 г, 129 ммоль, 1,3 экв.), фосфат калия (40 г, 189 ммоль, 1,8 экв.) и Pd-118 (3,0 г, 5,0 ммоль, 0,05 экв.) растворяли в 1,4-диоксане/воде (1400 мл, 5/1, об./об.). Реакционный раствор перемешивали при 60°C в течение 12 часов в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат экстрагировали этилацетатом (500 мл) 4 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир:этилацетат= 10:1-1:1) с получением целевого соединения (25 г, выход: 46%).

Стадия С:



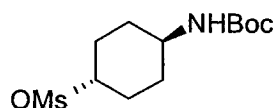
3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

Способ получения:

4М HCl/EtOAc (200 мл) добавляли к раствору 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-((2-

(триметилсилил)этоксид)метил)-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амин (25 г, 48 ммоль, 1,0 экв.) в этилацетате (50 мл) при температуре 0°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре 60°C в течение 14 часов, и затем упаривали для удаления растворителя при пониженном давлении. Воду (100 мл) и насыщенный NaHCO₃ (100 мл) добавляли к остатку, и затем смесь экстрагировали этилацетатом (300 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением целевого соединения (13 г, выход: 69%).

Стадия D:

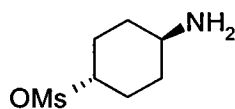


(1*r*,4*r*)-4-(трет-бутоксикарбонил)циклогексил метансульфонат

Способ получения:

Триэтиламин (7,16 г, 70,7 ммоль, 3,0 экв.) и метансульфонилхлорид (5,4 г, 45 ммоль, 2,05 экв.) последовательно добавляли к раствору трет-бутил (1*r*,4*r*)-4-гидроксициклогексилкарбамата (5,08 г, 23,6 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (50 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов, гасили водой (60 мл), и затем экстрагировали дихлорметаном (50 мл) 2 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением целевого соединения (6,0 г, выход: 87%).

Стадия E:



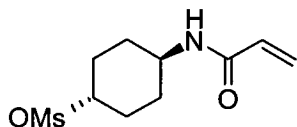
(1*r*,4*r*)-4-аминоциклогексил метансульфонат

Способ получения:

4М HCl/EtOAc (10 мл) добавляли к раствору (1*r*,4*r*)-4-(трет-бутоксикарбонил)циклогексил метансульфоната (4 г, 13,63 ммоль) в этилацетате (40 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали

при комнатной температуре в течение 1 часа, упаривали для удаления растворителя с получением гидрохлорида целевого соединения (3,2 г, выход: 100%).

Стадия F:

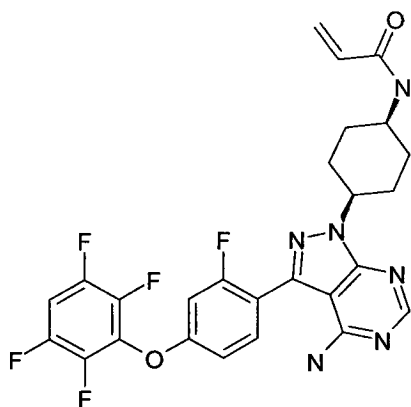


(1r,4r)-4-акриламидоциклогексил метансульфонат

Способ получения:

Триэтиламин (1,03 г, 10,19 ммоль, 3,0 экв.) и акрилоилхлорид (307 мг, 3,4 ммоль, 1,0 экв.) последовательно добавляли к раствору (1r,4r)-4-аминоциклогексил метансульфоната (780 мг, 3,4 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (15 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, и затем гасили насыщенным NaHCO₃ (10 мл). Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (5 мл) 2 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением целевого соединения (780 мг, выход: 93%).

Стадия G:



N-((1s,4s)-4-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил) циклогексил) акриламид

Способ получения:

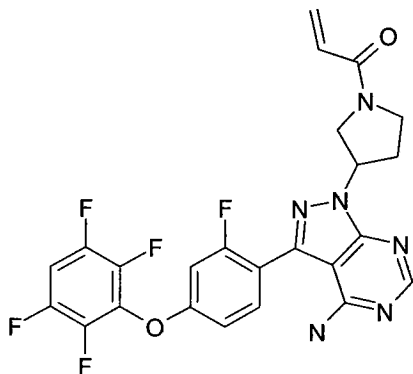
(1r,4r)-4-акриламидоциклогексил метансульфонат (49 мг, 0,198 ммоль, 1,3 экв.) и карбонат цезия (130,5 мг, 0,305 ммоль,

2,0 экв.) добавляли к раствору 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-фторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (60 мг, 0,152 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 4 часов, разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,5% HCl, градиент 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением гидрохлорида целевого соединения (2 мг, выход: 2%).

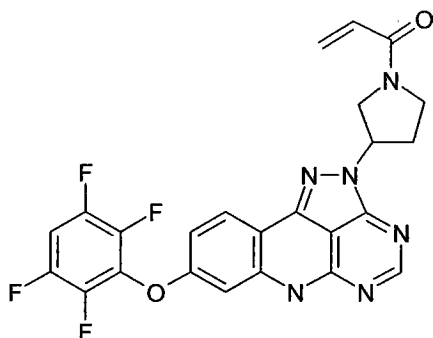
Данные спектроскопии:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=0,816 мин; $m/z=544,9$ $[M+H]^+$; Общее время анализа: 1,5 мин.

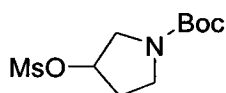
Примеры 23 и 24



1-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Стадия А:

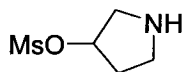


трет-бутил 3-(метилсульфонилокси)пирролидин-1-формиат

Способ получения:

Триэтиламин (4,8 г, 48 ммоль, 3,0 экв.) и метансульфонилхлорид (3,7 г, 32 ммоль, 2,0 экв.) последовательно добавляли к раствору трет-бутил 3-гидроксипирролидин-1-формиата (3,0 г, 16 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (50 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, гасили водой (60 мл), и затем экстрагировали дихлорметаном (50 мл) 2 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением целевого соединения (4,0 г, выход: 95%).

Стадия В:

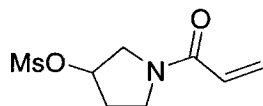


пирролидин-3-ил метансульфонат

Способ получения:

4М HCl/EtOAc (10 мл) добавляли к раствору трет-бутил 3-(метилсульфонилокси)пирролидин-1-формиата (4,0 г, 15 ммоль) в этилацетате (40 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, упаривали для удаления растворителя при пониженном давлении с получением гидрохлорида целевого соединения (2,5 г, выход: 100%).

Стадия С:

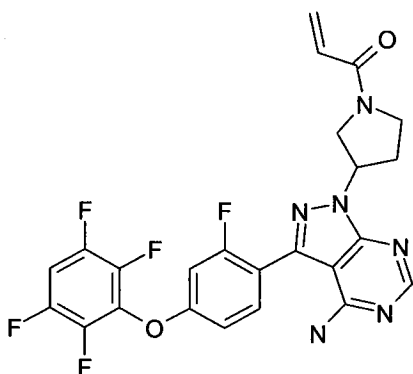


1-акрилоилпирролидин-3-ил метансульфонат

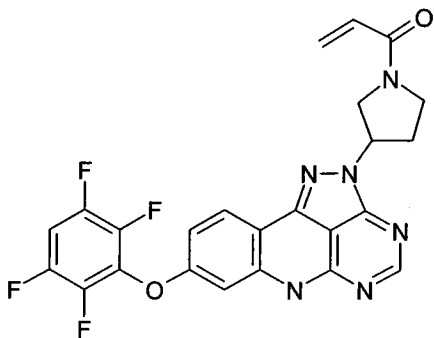
Способ получения:

Триэтиламин (4,5 г, 45 ммоль, 3,0 экв.) и акрилоилхлорид (1,01 г, 12 ммоль, 0,8 экв.) добавляли последовательно к раствору пирролидин-3-ил метансульфоната (2,5 г, 15 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (30 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, и затем гасили насыщенным NaHCO_3 (10 мл). Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (5 мл) 2 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением целевого соединения (2,5 г, выход: 83%).

Стадия D:



1-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



Способ получения:

1-акрилоилпирролидин-3-ил метансульфонат (62 мг, 0,306 ммоль, 2,0 экв.) и карбонат цезия (149 мг, 0,459 ммоль, 3,0 экв.) добавляли к раствору 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-фторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (60 мг, 0,152 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 4 часов, разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода, градиент 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением соединения примера 23 (18 мг, выход: 11%) и соединения примера 24 (3,5 мг, выход: 2%).

Данные спектроскопии:

Пример 23:

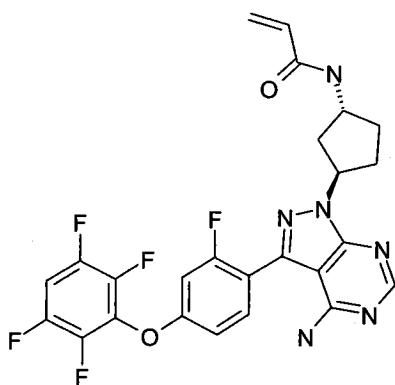
ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=2,780 мин; $m/z=517,1$ $[M+H]^+$; Общее время анализа: 7 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,35 (с, 1H), 7,55-7,48 (м, 1H), 7,10-7,03 (м, 1H), 6,93-6,88 (м, 2H), 6,43-6,39 (м, 1H), 5,73-5,57 (м, 2H), 5,47-5,43 (м, 1H), 4,15-3,96 (м, 3H), 3,82-3,73 (м, 1H), 2,70-2,42 (м, 2H).

Пример 24:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=0,813 мин; $m/z=497,0$ $[M+H]^+$; Общее время анализа: 1,5 мин.

Пример 25



N-((1r,3r)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклопентил)акриламид

Способ получения:

N-((1r,3r)-3-(4-амино-3-иод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклопентил)акриламид (70 мг, 0,17 ммоль, 1,0 экв.), 2-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (135 мг, 0,35 ммоль, 2,0 экв.), карбонат натрия (56 мг, 0,52 ммоль, 3,0 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (20 мг, 0,0175 ммоль, 0,1 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (10 мл, 1/1, об./об.). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 40 минут с использованием микроволнового излучения в атмосфере азота, разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,5% HCl, градиент: 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением гидрохлорида целевого соединения (4 мг, выход: 4%).

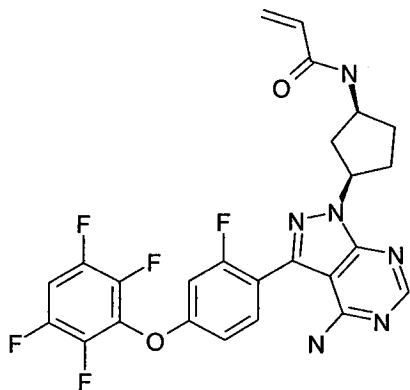
Данные спектроскопии:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=3,935 мин; $m/z=531,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; Общее время анализа: 7 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,33 (с, 1H), 8,30 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,99-7,90 (м, 1H), 7,60 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,30 (дд,

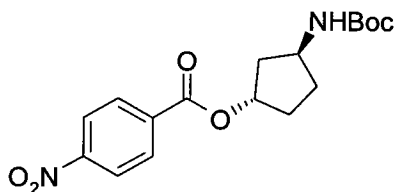
$J=2,4$, 10,8 Гц, 1H), 7,14 (дд, $J=2,8$, 8,4 Гц, 1H), 6,21-6,17 (м, 1H), 6,08-6,04 (м, 1H), 5,58-5,55 (м, 1H), 5,49-5,41 (м, 1H), 4,47-4,42 (м, 1H), 2,34-2,25 (м, 3,5H), 2,04-1,96 (м, 1,5H), 1,62-1,59 (м, 1H).

Пример 26



N-((1s,3r)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклопентил)акриламид

Стадия А:



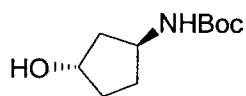
(1s,3s)-3-(трет-бутоксикарбонил)циклопентил 4-нитробензоат

Способ получения:

Трет-бутил (1s,3r)-3-гидроксициклопентилкарбамат (2,25 г, 11,2 ммоль, 1,0 экв.), 4-нитробензойную кислоту (4,67 г, 28,0 ммоль, 2,5 экв.) и трифенилфосфин (4,4 г, 16,8 ммоль, 1,5 экв.) растворяли в толуоле (50 мл) и тетрагидрофуране (12 мл). Диэтил азодиформиат (3,0 г, 16,8 ммоль, 1,5 экв.) добавляли к полученной смеси. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов в атмосфере азота, и упаривали для удаления растворителя при пониженном давлении. Дихлорметан (500 мл) добавляли к остатку и перемешивали в течение 30 минут, затем фильтровали. Фильтрат концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле

(элюент: петролейный эфир:этилацетат=10:1-1:1) с получением целевого соединения (0,6 г, выход: 15%).

Стадия В:

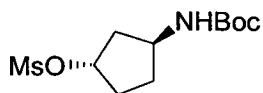


трет-бутил (1s,3s)-3-гидроксициклопентилкарбамат

Способ получения:

Карбонат калия (177 мг, 1,28 ммоль, 1,5 экв.) добавляли к раствору (1s,3s)-3-(трет-бутоксикарбонил)циклопентил-4-нитробензоата (300 мг, 0,86 ммоль) в метаноле (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (10 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением целевого соединения (180 мг, выход: 90%).

Стадия С:

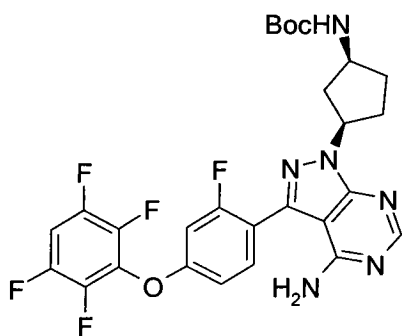


(1s,3s)-3-(трет-бутоксикарбонил)циклопентил метансульфонат

Способ получения:

Триэтиламин (180 мг, 1,79 ммоль, 2,0 экв.) и метансульфонилхлорид (204 мг, 1,79 ммоль, 2,0 экв.) последовательно добавляли к раствору трет-бутил (1s,3s)-3-гидроксициклопентилкарбамата (180 мг, 0,895 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (3 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, гасили водой (5 мл). Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (5 мл) 2 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением целевого соединения (200 мг, выход: 80%).

Стадия D:

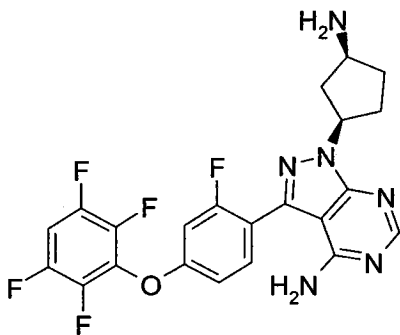


трет-бутил (1s,3r)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклопентилкарбамат

Способ получения:

Карбонат цезия (66 мг, 0,202 ммоль, 2,0 экв.) и 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (40 мг, 0,101 ммоль, 1,0 экв.) добавляли к раствору (1s,3s)-3-(трет-бутоксикарбонил)циклопентил метансульфоната (56 мг, 0,202 ммоль, 2,0 экв.) в DMF (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 12 часов, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир:этилацетат=1:1) с получением целевого соединения (9 мг, выход: 15%).

Стадия E:



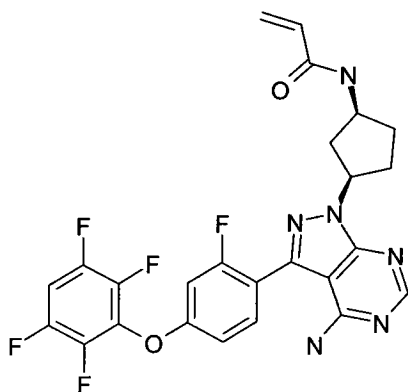
1-((1r,3s)-3-аминоциклопентил)-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

Способ получения:

4M HCl/EA (1,0 мл) добавляли к раствору трет-бутил (1s,3r)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-

тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексилкарбамата (9 мг, 0,015 ммоль) в этилацетате (1 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением гидрохлорида целевого соединения (8 мг, выход:100%).

Стадия F:



N-((1s,3r)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклопентил)акриламид

Способ получения:

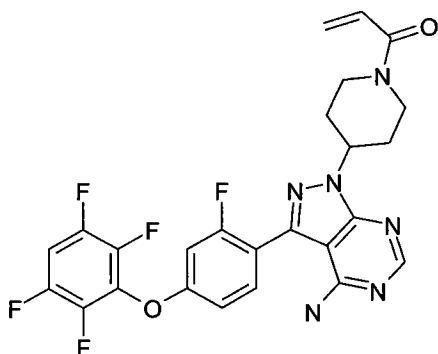
Триэтиламин (3,0 мг, 0,03 ммоль, 2,0 экв.) и акрилоилхлорид (1,5 мг, 0,017 ммоль, 1,1 экв.) добавляли по каплям к раствору 1-((1r,3s)-3-аминоциклопентил)-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (8 мг, 0,015 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (1 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, гасили водой (5 мл), и затем экстрагировали дихлорметаном (5 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,5% HCl, градиент: 10%-100% (объемное соотношение)) с получением гидрохлорида целевого соединения (1,0 мг, выход: 12%).

Данные спектроскопии:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=2,424 мин; m/z=531,2 [M+H]⁺;

Общее время анализа: 3min.

Пример 27



1-(4-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил) пиперидин-1-ил) проп-2-ен-1-он

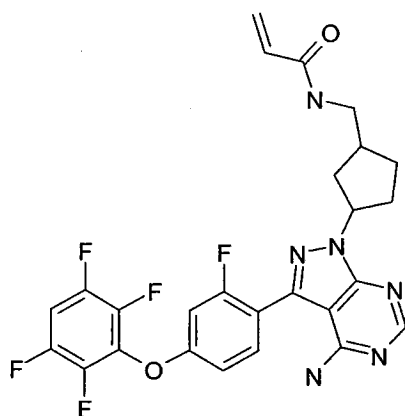
Способ получения:

Карбонат калия (42 мг, 0,304 ммоль, 2,0 экв.) и 1-акрилоилпиперидин-4-ил метансульфонат (71 мг, 0,304 ммоль, 2,0 экв.) добавляли к раствору 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (60 мг, 0,152 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре 85°C в течение 3 часов, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,5% HCl, градиент: 10%-100% (объемное соотношение)) с получением гидрохлорида целевого соединения (1,1 мг, выход: 1,3%).

Данные спектроскопии:

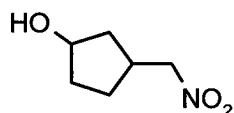
ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=2,834 мин; m/z=531,1 [M+H]⁺; Общее время анализа: 7 мин.

Пример 28



N-((3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил) циклопентил) метил) акриламид

Стадия А:

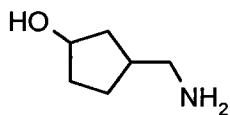


3-(нитрометил) циклопентанол

Способ получения:

NaBH₄ (1,06 г, 27,94 ммоль, 2,0 экв.) добавляли к раствору 3-(нитрометил)циклопентанона (2,0 г, 14,0 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (20 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов, гасили водой (2 мл), концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением целевого соединения (2,0 г, выход: 98%).

Стадия В:



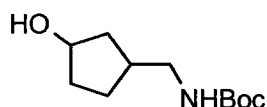
3-(аминометил) циклопентанол

Способ получения:

Никель Ренея (200 мг, 10%) добавляли к раствору 3-(нитрометил)циклопентанола (2,0 г, 13,8 ммоль, 1,0 экв.) в этаноле (30 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь дегазировали водородом три раза, и затем перемешивали при 50°C в атмосфере водорода (50 фунтов на квадратный дюйм) в течение

12 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением целевого соединения (1,5 г, выход: 94%).

Стадия С:

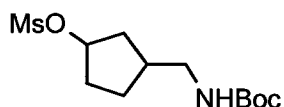


трет-бутил (3-гидроксициклопентил)метилкарбамат

Способ получения:

(Boc)₂O (3,1 г, 14,33 ммоль, 1,1 экв.) и триэтиламин (3,95 г, 39,07 ммоль, 3,0 экв.) добавляли к раствору 3-(аминометил)циклопентанола (1,5 г, 13,0 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (20 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 часов при 20°C, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элluent: петролейный эфир:этилацетат=1:0 7:3) с получением целевого соединения (0,7 г, выход: 25%).

Стадия D:

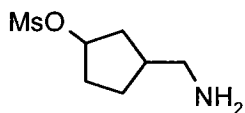


3-((трет-бутоксикарбонил)метил)циклопентил метансульфонат

Способ получения:

Триэтиламин (0,98 г, 9,75 ммоль, 3,0 экв.) и метансульфонилхлорид (0,74 г, 6,5 ммоль, 2,0 экв.) последовательно добавляли к раствору трет-бутил (3-гидроксициклопентил)метилкарбамата (0,7 г, 3,25 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (25 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 14 часов, гасили насыщенным NaHCO₃ (20 мл), затем экстрагировали дихлорметаном (20 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением целевого соединения (0,76 г, выход: 80%).

Стадия E:

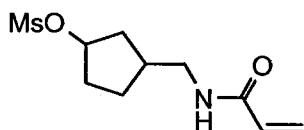


3-(аминометил)циклопентил метансульфонат

Способ получения:

4М HCl/EA (10 мл) добавляли к раствору 3-((трет-бутоксикарбонил)метил)циклопентил метансульфоната (760 мг, 2,59 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением гидрохлорида целевого соединения (590 мг, выход:100%).

Стадия F:

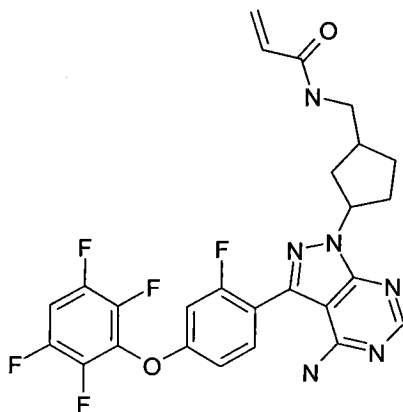


3-(акриламидометил)циклопентил метансульфонат

Способ получения:

Триэтиламин (530 мг, 5,3 ммоль, 2,0 экв.) и акрилоилхлорид (280 мг, 3,2 ммоль, 1,2 экв.) последовательно добавляли к раствору 3-(аминометил)циклопентил метансульфоната (590 мг, 2,6 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (15 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов, и затем гасили насыщенным NaHCO₃ (10 мл). Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (10 мл) 2 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением целевого соединения (400 мг, выход: 60%).

Стадия G:



N-((3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил) циклопентил) метил) акриламид

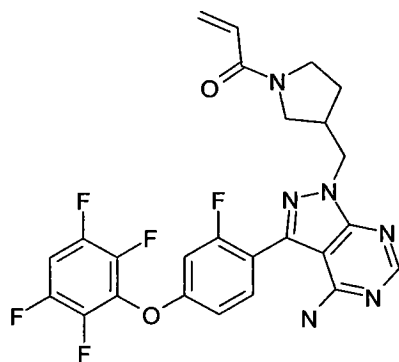
Способ получения:

Карбонат калия (98 мг, 0,712 ммоль, 4,0 экв.) и 3-(акриламидометил)циклопентил метансульфонат (131 мг, 0,534 ммоль, 3,0 экв.) добавляли к раствору 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (70 мг, 0,178 ммоль, 1,0 экв.) in DMF (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 12 часов, охлаждают до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,5% HCl, градиент: 10%-100% (объемное соотношение)) с получением гидрохлорида целевого соединения (1,6 мг, выход: 0,6%).

Данные спектроскопии:

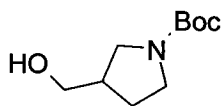
ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=2,920 мин; m/z=545,1 [M+H]⁺; Общее время анализа: 7 мин.

Пример 29



1-(3-((4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А:

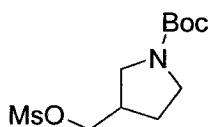


трет-бутил 3-(гидроксиметил)пирролидин-1-формиат

Способ получения:

ВНЗ (1 М, 90 мл, 90 ммоль, 3,0 экв.) добавляли по каплям к раствору 1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (6,45 г, 30 ммоль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (30 мл) при 0°C. После завершения добавления реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры, нагревали до 45°C и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили HCl (3 н, 5 мл) при 0°C, разбавляли водой (100 мл), и затем экстрагировали этилацетатом (200 мл) 2 раза. Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором NaHCO₃ (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением целевого соединения (4,0 г, выход: 67%).

Стадия В:

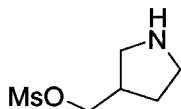


трет-бутил 3-((метилсульфонилокси)метил)пирролидин-1-формиат

Способ получения:

Триэтиламин (3,02 г, 30,0 ммоль, 3,0 экв.) и метансульфонилхлорид (2,28 г, 20 ммоль, 2,0 экв.) последовательно добавляли к раствору трет-бутил 3-(гидроксиметил)пирролидин-1-формиата (0,7 г, 3,25 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (20 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, гасили водой (20 мл), и разделяли, при этом водную фазу экстрагировали дихлорметаном (10 мл) 2 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением целевого соединения (2,5 г, выход: 90%).

Стадия С:

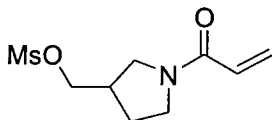


пирролидин-3-илметил метансульфонат

Способ получения:

4М HCl/EA (10 мл) добавляли к раствору трет-бутил 3-((метилсульфонилокси)метил)пирролидин-1-формиата (2,5 г, 8,9 ммоль) в этилацетате (40 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением гидрохлорида целевого соединения (1,9 г, выход:100%).

Стадия D:



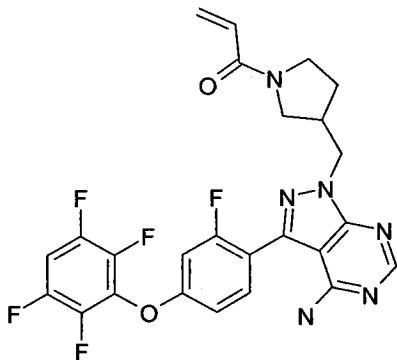
(1-акрилоилпирролидин-3-ил)метил метансульфонат

Способ получения:

Триэтиламин (2,7 г, 26,7 ммоль, 3,0 экв.) и акрилоилхлорид (0,97 г, 10,7 ммоль, 1,1 экв.) последовательно добавляли к раствору пирролидин-3-илметил метансульфоната (1,9 г, 8,9 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (30 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, и затем гасили

насыщенным NaHCO_3 (10 мл), и разделяли, при этом водную фазу экстрагировали дихлорметаном (10 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением целевого соединения (1,5 г, выход: 65%).

Стадия Е:



1-(3-((4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

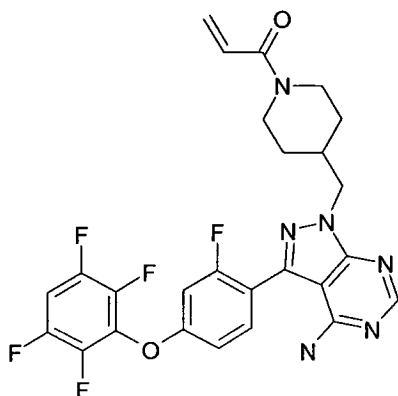
Способ получения:

Карбонат калия (42 мг, 0,305 ммоль, 2,0 экв.) и 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (60 мг, 0,152 ммоль, 1,0 экв.) добавляли к раствору DEV-007-032-I5 (46 мг, 0,198 ммоль, 1,3 экв.) в DMF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 4 часов, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,5% HCl, градиент: 10%-100% (объемное соотношение)) с получением гидрохлорида целевого соединения (6 мг, выход: 7%).

Данные спектроскопии:

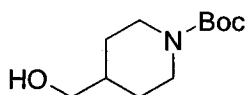
ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=3,891 мин; $m/z=531,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; Общее время анализа: 7 мин.

Пример 30



1-(4-((4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А:

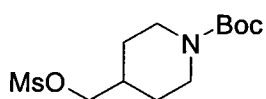


трет-бутил 4-(гидроксиметил)пиперидин-1-формиат

Способ получения:

Раствор LiAlH_4 (520 мг, 0,013 ммоль, 0,7 экв.) в тетрагидрофуране (15 мл) добавляли по каплям к раствору 1-трет-бутил 4-этил пиперидин-1,4-диформиата (5,0 г, 19,0 ммоль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (15 мл) при 0°C . После завершения добавления, реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили водой (1 мл), и затем добавляли 15% NaOH (1 мл). После перемешивания в течение 10 минут, добавляли воду (1 мл) к полученной смеси, и сушили над безводным сульфатом магния в течение 30 минут. Смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением целевого соединения (4,0 г, выход: 96%).

Стадия В:

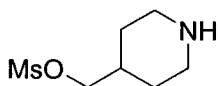


трет-бутил 4-((метилсульфонилокси)метил)пиперидин-1-формиат

Способ получения:

Триэтиламин (3,76 г, 37,2 ммоль, 2,0 экв.) и метансульфонилхлорид (3,19 г, 27,9 ммоль, 1,5 экв.) последовательно добавляли к раствору трет-бутил 4-(гидроксиметил)пиперидин-1-формиата (4,0 г, 18,6 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (25 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 14 часов, гасили водой (20 мл), затем экстрагировали дихлорметаном (50 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением целевого соединения (4,5 г, выход: 83%).

Стадия С:

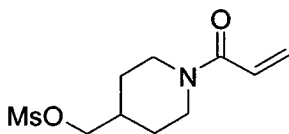


пиперидин-4-илметил метансульфонат

Способ получения:

4М HCl/EA (20 мл) добавляли к раствору трет-бутил 4-((метилсульфонилокси)метил)пиперидин-1-формиата (4,5 г, 13,5 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением гидрохлорида целевого соединения (3,5 г, выход: 95%).

Стадия D:



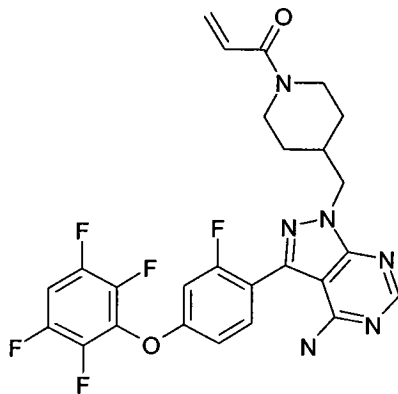
(1-акрилоилпиперидин-4-ил)метил метансульфонат

Способ получения:

Триэтиламин (4,63 г, 45,7 ммоль, 3,0 экв.) и акрилоилхлорид (1,38 г, 15,2 ммоль, 1,0 экв.) последовательно добавляли к раствору пиперидин-4-илметил метансульфоната (3,5 г, 15,2 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (15 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов, и

затем гасили водой (60 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (100 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением целевого соединения (2,5 г, выход: 66%).

Стадия Е:



1-(4-((4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

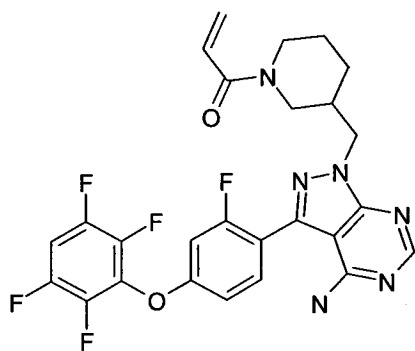
Способ получения:

Карбонат калия (42 мг, 0,304 ммоль, 2,0 экв.) и 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (60 мг, 0,152 ммоль, 1,0 экв.) добавляли к раствору (1-акрилоилпиперидин-4-ил)метил метансульфоната (75 мг, 0,304 ммоль, 2,0 экв.) в DMF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 часов, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,5% HCl, градиент: 10%-100% (объемное соотношение)) с получением гидрохлорида целевого соединения (5 мг, выход: 6%).

Данные спектроскопии:

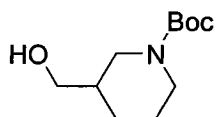
ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=2,820 мин; $m/z=545,1$ $[M+H]^+$; Общее время анализа: 7 мин.

Пример 31



1-(3-((4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А:

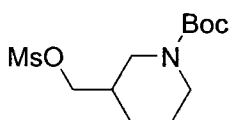


трет-бутил 3-(гидроксиметил)пиперидин-1-формиат

Способ получения:

LiAlH_4 (580 мг, 15,3 ммоль, 0,7 экв.) добавляли к раствору 1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-3-карбоновой кислоты (5,0 г, 21,8 ммоль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (30 мл) при 0°C. После завершения добавления, реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 12 часов. Реакцию гасили водой (1 мл), и затем добавляли 15% NaOH (1 мл). После перемешивания в течение 10 минут при комнатной температуре, воду (1 мл) добавляли к полученной смеси, и полученную смесь сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали через целит, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением целевого соединения (3,9 г, выход: 93%).

Стадия В:

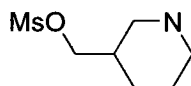


трет-бутил 3-((метилсульфонилокси)метил)пиперидин-1-формиат

Способ получения:

Триэтиламин (1,9 г, 18,6 ммоль, 2,0 экв.) и метансульфонилхлорид (2,12 г, 18,6 ммоль, 2,0 экв.) последовательно добавляли к раствору трет-бутил 3-(гидроксиметил)пиперидин-1-формиата (2,0 г, 18,6 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (20 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, гасили водой (20 мл), разделяли, и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (10 мл) 2 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением целевого соединения (2,5 г, выход: 92%).

Стадия С:

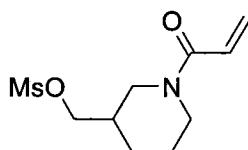


пиперидин-3-илметил метансульфонат

Способ получения:

4М HCl/EA (10 мл) добавляли к раствору трет-бутил 3-((метилсульфонилокси)метил)пиперидин-1-формиата (2,5 г, 8,5 ммоль) в этилацетате (40 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением гидрохлорида целевого соединения (1,93 г, выход: 98%).

Стадия D:



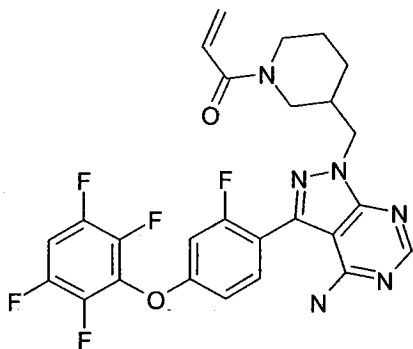
(1-акрилоилпиперидин-3-ил)метил метансульфонат

Способ получения:

Триэтиламин (1,67 г, 16,6 ммоль, 2,0 экв.) и акрилоилхлорид (0,82 г, 9,1 ммоль, 1,1 экв.) последовательно добавляли к раствору пиперидин-3-илметил метансульфоната (1,93 г, 8,3 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (30 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, и затем гасили насыщенным NaHCO₃ (10 мл). Водную фазу

экстрагировали дихлорметаном (10 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением целевого соединения (1,5 г, выход: 71%).

Стадия Е:



1-(3-((4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

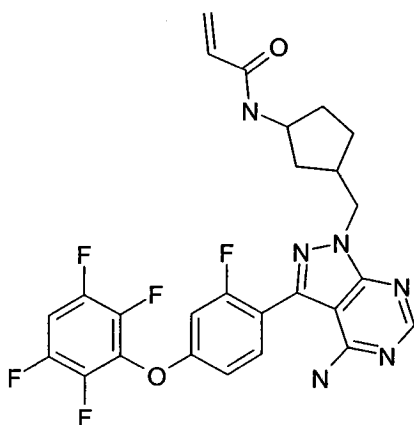
Способ получения:

Карбонат цезия (99 мг, 0,304 ммоль, 2,0 экв.) и 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (60 мг, 0,152 ммоль, 1,0 экв.) добавляли к раствору (1-акрилоилпиперидин-3-ил)метил метансульфоната (75 мг, 0,304 ммоль, 2,0 экв.) в DMF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 часов, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Осадок на фильтре промывали этилацетатом. Фильтрат, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,5% HCl, градиент 10%-100% (объемное соотношение)) с получением гидрохлорида целевого соединения (2 мг, выход: 2%).

Данные спектроскопии:

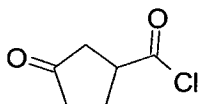
ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=2,947 мин; m/z=545,1 [M+H]⁺; Общее время анализа: 7 мин.

Пример 32



N-(3-((4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)циклопентил)акриламид

Стадия А:

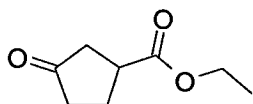


3-оксоциклопентанкарбонил хлорид

Способ получения:

DMF (3 капли) и оксалилхлорид (3,8 г, 30 ммоль, 3,0 экв.) добавляли по каплям к 3-оксо-1-циклопентанкарбоновой кислоте (1,28 г, 10 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (30 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением целевого соединения (1,2 г, выход: 82%).

Стадия В:



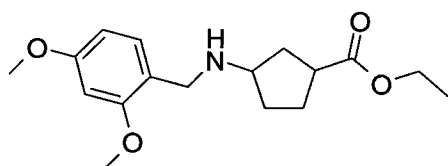
этил 3-оксоциклопентанформиат

Способ получения:

Триэтиламин (3,8 г, 30 ммоль, 2,0 экв.) и этанол (754 мг, 16,37 ммоль, 2,0 экв.) последовательно добавляли по каплям к раствору 3-оксоциклопентанкарбонил хлорида (1,28 г, 8,2 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (20 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов,

гасили водой (20 мл) и разделяли. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (10 мл) 2 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир:этилацетат=1:1) с получением целевого соединения (0,6 г, выход: 47%).

Стадия С:

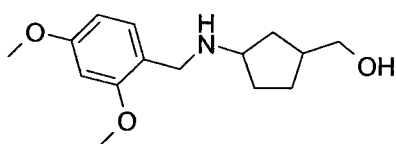


этил 3-(2,4-диметоксибензиламино)циклопентанформиат

Способ получения:

2,4-диметоксибензил амин (556 мг, 4,66 ммоль, 1,0 экв.), триацетоксиборгидрид натрия (446 мг, 3,32 ммоль, 1,4 экв.) и уксусную кислоту (200 мг, 3,32 ммоль, 1,0 экв.) добавляли к раствору этил 3-оксоциклопентанформиата (520 мг, 3,32 ммоль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов, гасили насыщенным NaHCO_3 (10 мл) и разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (10 мл) 2 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир:этилацетат=1:1) с получением целевого соединения (250 мг, выход: 44%).

Стадия D:

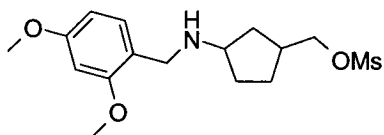


(3-(2,4-диметоксибензиламино)циклопентил)метанол

Способ получения:

LiAlH₄ (17 мг, 0,445 ммоль, 0,7 экв.) добавляли к раствору этил 3-(2,4-диметоксибензиламино)циклопентанформиата (200 мг, 0,65 ммоль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов, гасили водой (0,2 мл), и затем добавляли 15% NaOH (0,2 мл). После перемешивания в течение 10 минут при комнатной температуре, воду (0,6 мл) добавляли к полученной смеси. Полученную смесь сушили над безводным сульфатом магния, затем фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением целевого соединения (150 мг, выход: 87%).

Стадия Е:

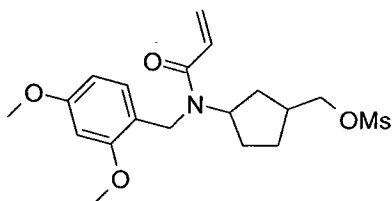


(3-(2,4-диметоксибензиламино)циклопентил)метил метансульфонат

Способ получения:

Триэтиламин (171 мг, 1,7 ммоль, 3,0 экв.) и метансульфонилхлорид (129 мг, 1,13 ммоль, 2,0 экв.) последовательно добавляли к раствору (3-(2,4-диметоксибензиламино)циклопентил)метанола (150 мг, 0,566 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (20 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов, гасили водой (10 мл), и затем экстрагировали дихлорметаном (10 мл) 2 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением целевого соединения (194 мг, выход: 100%).

Стадия F:



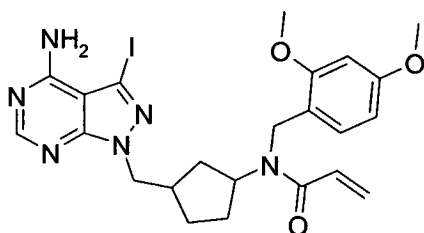
(3-(N-(2,4-диметоксибензил)акриламидо)циклопентил)метил

метансульфонат

Способ получения:

Триэтиламин (220 мг, 2,18 ммоль, 3,0 экв.) и акрилоилхлорид (79 мг, 0,873 ммоль, 1,2 экв.) последовательно добавляли к раствору (3-(2,4-диметоксибензиламино)циклопентил)метил метансульфоната (250 мг, 0,727 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (10 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, и затем гасили насыщенным NaHCO₃ (10 мл) и разделяли. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (10 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением целевого соединения (200 мг, выход: 69%).

Стадия G:

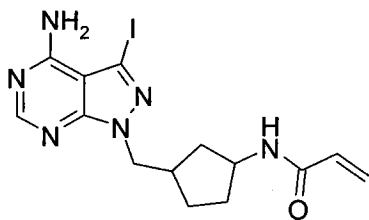


N-(2,4-диметоксибензил)-N-(3-((4-амино-3-иод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)циклопентил)акриламид

Способ получения:

Карбонат калия (79 мг, 0,57 ммоль, 2,5 экв.) и 3-иод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (60 мг, 0,23 ммоль, 1,0 экв.) добавляли к раствору (3-(N-(2,4-диметоксибензил)акриламидо)циклопентил)метил метансульфоната (137 мг, 0,34 ммоль, 1,5 экв.) в DMF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 12 часов, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Осадок на фильтре промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали и сушили в центробежной сушилке, получая сырой продукт, который очищали с помощью тонкослойной хроматографии (элюент: петролейный эфир:этилацетат=1:3) с получением целевого соединения (60 мг, выход: 62%).

Стадия H:

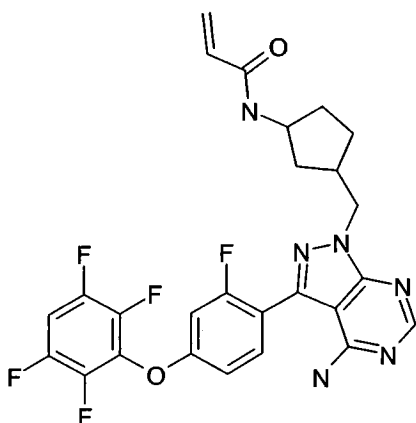


N-(3-((4-амино-3-иод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)циклопентил)акриламид

Способ получения:

Et₃SiH (0,5 мл) добавляли к раствору N-(2,4-диметоксибензил)-N-(3-((4-амино-3-иод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)циклопентил)акриламида (60 мг, 0,14 ммоль, 1,0 экв.) в трифторуксусной кислоте (3 мл). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником и перемешивали в течение 3 часов, и затем упаривали для удаления растворителя при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате (10 мл), промывали насыщенным NaHCO₃ (10 мл) и насыщенным соевым раствором (10 мл), соответственно, один раз, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью тонкослойной хроматографии (элюент: петролейный эфир:этилацетат=1:3) с получением целевого соединения (15 мг, выход: 35%).

Стадия I:



N-(3-((4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)циклопентил)акриламид

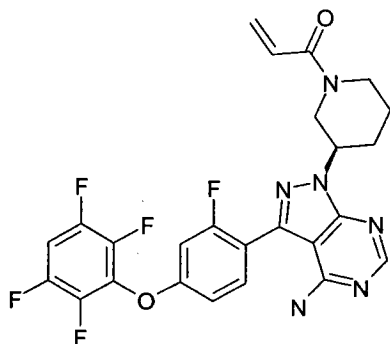
Способ получения:

N-(3-((4-амино-3-иод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)циклопентил)акриламид (15 мг, 0,036 ммоль, 1,0 экв.), 2-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (21 мг, 0,054 ммоль, 1,5 экв.), карбонат калия (17 мг, 0,127 ммоль, 3,0 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (4 мг, 0,0036 ммоль, 0,1 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (8 мл, 3/1, об./об.). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 30 мин. с использованием микроволнового излучения в атмосфере азота, разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью тонкослойной хроматографии (элюент: петролейный эфир:этилацетат=1:3) с получением целевого соединения (5 мг, выход: 40%).

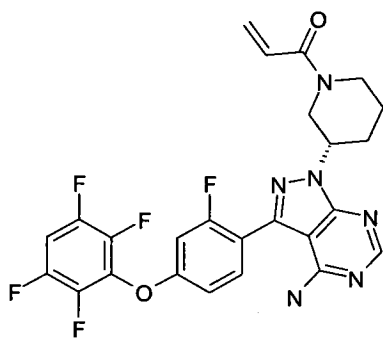
Данные спектроскопии:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=0,810 мин; $m/z=545,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; Общее время анализа: 1,5 мин.

Примеры 33 и 34



1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



1-((S)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Способ получения:

1-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (750 мг) хирально разделяли с помощью СФХ (Chiralcel OJ, 20 мкм; сверхкритическая CO₂:C₂H₅OH (0,2%DEA), об./об., 200 мл/мин) с получением 1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (280 мг, эи: 100%) и 1-((S)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (330 мг, эи: 98%).

Данные спектроскопии:

Пример 33:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=3,002 мин; m/z=531,1 [M+H]⁺; Общее время анализа: 7 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,36 (с, 1H), 7,58 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,09-7,04 (м, 1H), 6,94-6,88 (м, 2H), 6,62-6,54 (м, 1H), 6,32-6,25 (м, 1H), 5,73-5,63 (м, 1H), 5,56-5,51 (м, 1H), 4,90-4,85 (м, 1,5H), 4,59-4,56 (м, 0,5H), 4,21-4,17 (м, 0,5H), 4,04-4,01 (м, 0,5H), 3,76-3,71 (м, 0,5H), 3,40-3,35 (м, 0,5H), 3,22-3,15 (м, 0,5H), 2,93-2,87 (м, 0,5H), 2,39-2,27 (м, 2H), 2,04-1,68 (м, 2H).

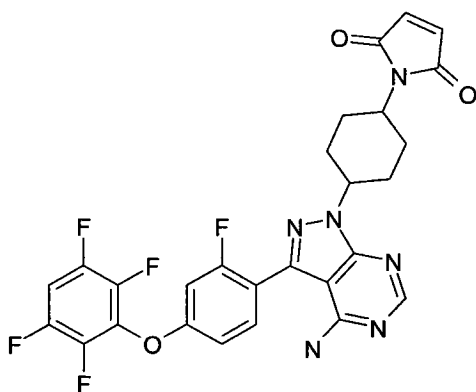
Пример 34:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная

хроматография): Время удерживания=3,006 мин; $m/z=531,1$ $[M+H]^+$; Общее время анализа: 7 мин.

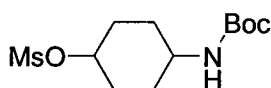
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,24 (с, 1H), 7,62 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,50-7,45 (м, 1H), 7,09-7,01 (м, 2H), 6,85-6,63 (м, 1H), 6,21-6,09 (м, 1H), 5,77-5,61 (м, 1H), 4,63-4,59 (м, 1H), 4,23-4,07 (м, 1,5H), 3,90-3,85 (м, 0,5H), 3,51-3,45 (м, 0,5H), 3,34-3,17 (м, 1,5H), 2,40-2,23 (м, 2H), 2,08-2,05 (м, 1H), 1,75-1,71 (м, 1H).

Пример 35



1-(4-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)-1H-пиррол-2,5-дион

Стадия А:



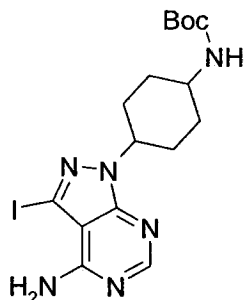
4-(трет-бутоксикарбонил)циклогексил метансульфонат

Способ получения:

Триэтиламин (9,4 г, 92 ммоль, 2,0 экв.) и метансульфонилхлорид (10,5 г, 92 ммоль, 2,0 экв.) последовательно добавляли к раствору трет-бутил 4-гидроксициклогексилкарбамата (10 г, 46 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (100 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов, гасили насыщенным $NaHCO_3$ (50 мл) и разделяли. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (30 мл) 2 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили

в центробежной сушилке с получением целевого соединения (11 г, выход: 80%).

Стадия В:

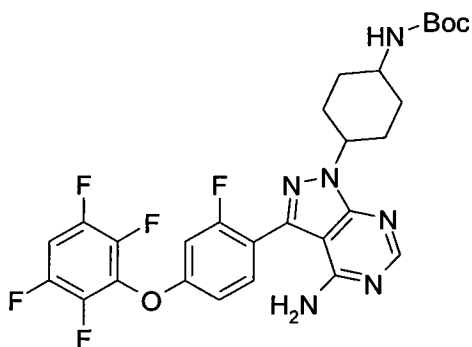


трет-бутил 4-(4-амино-3-иод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексилкарбамат

Способ получения:

Карбонат цезия (5,0 г, 15,3 ммоль, 2,0 экв.) и 4-(трет-бутоксикарбонил)циклогексил метансульфонат (4,5 г, 15,3 ммоль, 2,0 экв.) добавляли к раствору 3-иод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (2,0 г, 7,66 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 часов. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали и сушили в центробежной сушилке, получая сырой продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир:этилацетат=1:1) с получением целевого соединения (1,1 г, выход: 31%).

Стадия С:

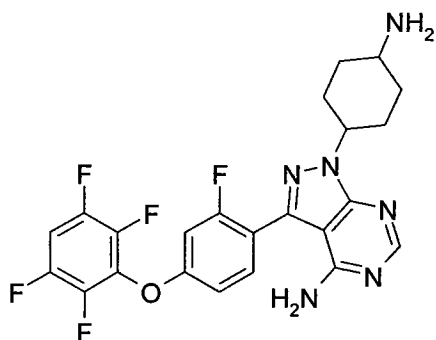


трет-бутил 4-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексилкарбамат

Способ получения:

Трет-бутил 4-(4-амино-3-иод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексилкарбамат (0,82 г, 1,79 ммоль, 1,0 экв.), 2-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (1,0 г, 2,69 ммоль, 1,5 экв.), фосфат калия (0,76 г, 3,68 ммоль, 2,0 экв.) и Pd-118 (58 мг, 0,089 ммоль, 0,05 экв.) растворяли в 1,4-диоксане/воде (10 мл, 5/1, об./об.). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 часов в атмосфере азота. Реакционный раствор разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью тонкослойной хроматографии (элюент: петролейный эфир:этилацетат=1:3), с получением целевого соединения (800 мг, выход: 80%).

Стадия D:

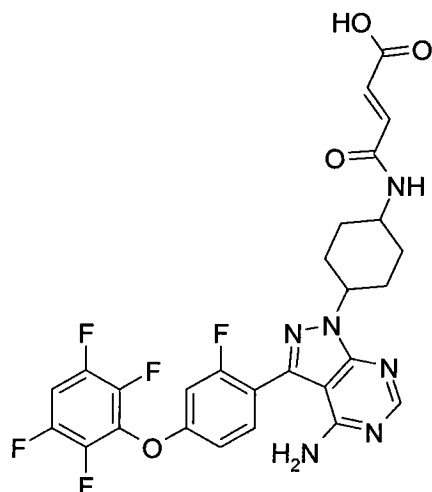


1-(4-аминоциклогексил)-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

Способ получения:

4M HCl/EA (5 мл) добавляли к раствору трет-бутил 4-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексилкарбамата (800 мг, 1,35 ммоль) в этилацетате (10 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением гидрохлорида целевого соединения (600 мг, выход: 90%).

Стадия E:

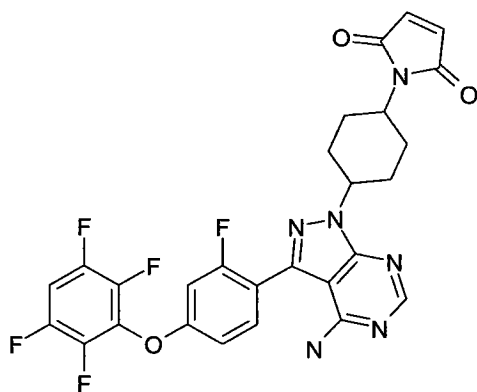


4-(4-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексиламино)-4-оксо-бут-2-еновая кислота

Способ получения:

Смесь триэтиламина (41 мг, 0,408 ммоль, 2,0 экв.) и малеинового ангидрида (20 мг, 204 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (0,2 мл) добавляли по каплям к раствору 1-(4-аминоциклогексил)-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (100 мг, 0,204 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (1 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов, гасили водой (10 мл) и затем экстрагировали дихлорметаном (10 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением целевого соединения (100 мг, выход: 83%).

Стадия F:



1-(4-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)-2-пирролидон

ил) циклогексил) -1H-пиррол-2,5-дион

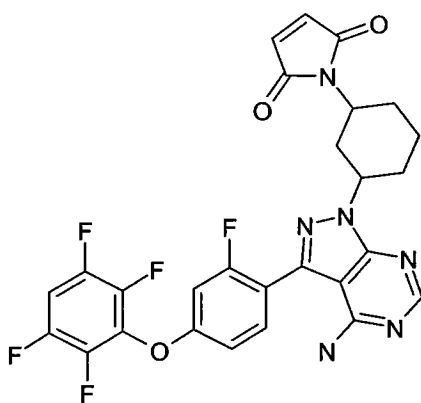
Способ получения:

4-(4-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексиламино)-4-оксо-бут-2-еновую кислоту (50 мг, 0,085 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в РРА (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 4 часов, и затем выливали в ледяную воду (5 мл) для гашения реакции. Смесь экстрагировали этилацетатом (5 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,5% HCl, градиент элюента 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении с получением целевого соединения (1,5 мг, выход: 3%).

Данные спектроскопии:

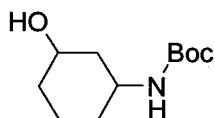
ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=4,399 мин; $m/z=571,1$ $[M+H]^+$; Общее время анализа: 7 мин.

Пример 36



1-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)-1H-пиррол-2,5-дион

Стадия А:

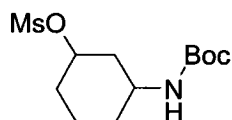


трет-бутил 3-гидроксициклогексилкарбамат

Способ получения:

Боргидрид натрия (710 мг, 18,8 ммоль, 2,0 экв.) добавляли к раствору трет-бутил 3-оксоциклогексилкарбамата (2,0 г, 9,38 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (20 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов, гасили водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали с получением целевого соединения (2,0 г, выход: 100%).

Стадия В:

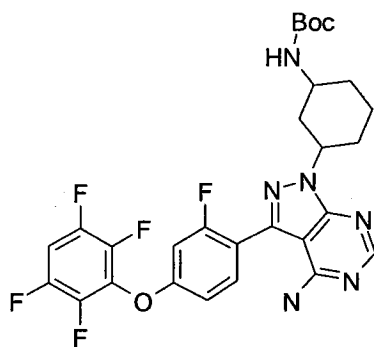


3-(трет-бутоксикарбонил)циклогексил метансульфонат

Способ получения:

Триэтиламин (1,41 г, 13,9 ммоль, 3,0 экв.) и метансульфонилхлорид (798 мг, 6,97 ммоль, 1,5 экв.) последовательно добавляли к раствору трет-бутил 3-гидроксициклогексилкарбамата (1,0 г, 4,64 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (10 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов, гасили насыщенным NaHCO_3 (10 мл), затем экстрагировали дихлорметаном (10 мл) 2 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением целевого соединения (1,36 г, выход: 100%).

Стадия С:

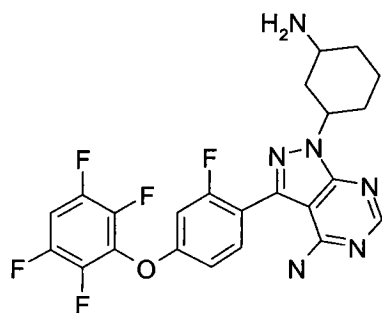


трет-бутил 3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексилкарбамат

Способ получения:

Карбонат цезия (116 мг, 0,356 ммоль, 2,0 экв.) и 3-(трет-бутоксикарбонил)циклогексил метансульфонат (105 мг, 0,356 ммоль, 2,0 экв.) добавляли к раствору 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (70 мг, 0,178 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 часов, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Осадок на фильтре промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью тонкослойной хроматографии (элюент: петролейный эфир:этилацетат=1:1) с получением целевого соединения (35 мг, выход: 33%).

Стадия D:



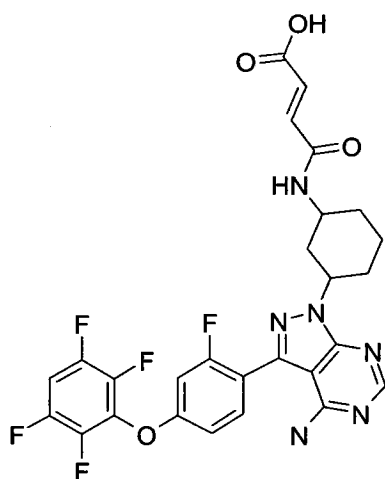
1-(3-аминоциклогексил)-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

Способ получения:

4M HCl/EA (2 мл) добавляли к раствору трет-бутил 3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-

пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил) циклогексилкарбамата (34 мг, 0,058 ммоль, 1,0 экв.) в этилацетате (5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением гидрохлорида целевого соединения (30 мг, выход: 100%).

Стадия Е:

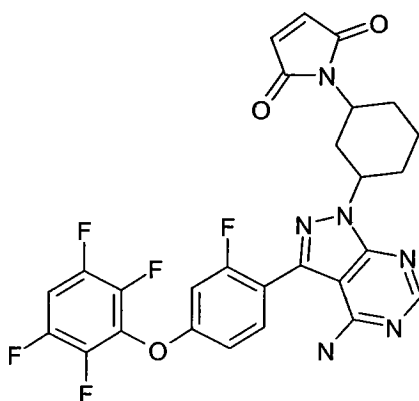


4-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил) циклогексиламино)-4-оксо-бут-2-еновая кислота

Способ получения:

Смесь триэтиламина (29,3 мг, 0,29 ммоль, 5,0 экв.) и малеинового ангидрида (5,69 мг, 0,058 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (0,2 мл) добавляли по каплям к раствору 1-(3-аминоциклогексил)-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (30 мг, 0,058 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (3 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов, гасили водой (10 мл) и затем экстрагировали дихлорметаном (10 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением целевого соединения (16 мг, выход: 47%).

Стадия F:



1-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)-1Н-пиррол-2,5-дион

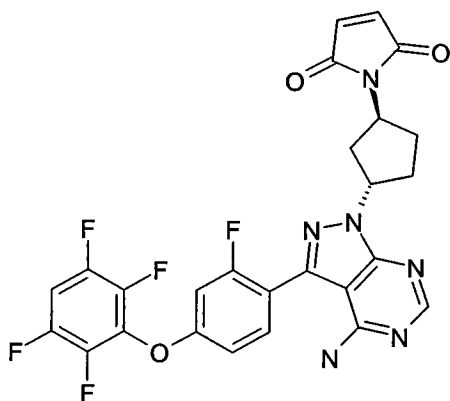
Способ получения:

4-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексиламино)-4-оксо-бут-2-еновую кислоту (16 мг, 0,028 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в РРА (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 часов, и затем выливали в ледяную воду (10 мл) для гашения реакции. Смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода, градиент элюента 10%-100% (объемное соотношение)) с получением целевого соединения (0,8 мг, выход: 5%).

Данные спектроскопии:

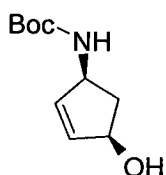
ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=4,429 мин; $m/z=571,1$ $[M+H]^+$; Общее время анализа: 7 мин.

Пример 37



1-((1s,3s)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1Н-пирразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклопентил)-1Н-пиррол-2,5-дион

Стадия А:

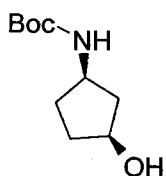


трет-бутил (1s,4r)-4-гидроксициклопент-2-енилкарбамат

Способ получения:

Mo(Co)₆ (1,6 г, 6,08 ммоль, 1,0 экв.) добавляли к раствору трет-бутил 3-окса-2-аза-бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-формиата (6,0 г, 30,4 ммоль, 5,0 экв.) в ацетонитриле/воде (10 мл, 20/1, об./об.). Боргидрид натрия (2,3 г, 60,8 ммоль, 10,0 экв.) добавляли в виде одной порции к вышеуказанному раствору при 30°C. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 12 часов, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир:этилацетат=1:0-1:1) с получением целевого соединения (2,0 г, выход: 33%)

Стадия В:

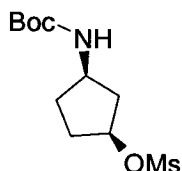


трет-бутил (1*r*,3*s*)-3-гидроксициклопентилкарбамат

Способ получения:

трет-бутил (1*s*,4*r*)-4-гидроксициклопент-2-енилкарбамат (2,0 г, 10 ммоль) растворяли в метаноле (20 мл), реакционную колбу дегазировали потоком азота три раза. 10% Pd/C (0,2 г, 10%, масс/масс) добавляли к вышеуказанной смеси, а затем дегазировали водородом три раза. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода (1 атм) в течение 14 часов и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали с получением целевого соединения (1,9 г, выход: 95%).

Стадия С:

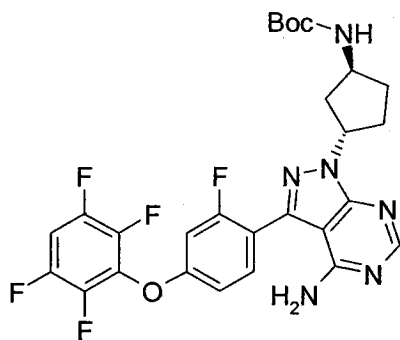


(1*s*,3*r*)-3-(трет-бутоксикарбонил)циклопентил метансульфонат

Способ получения:

Триэтиламин (350 мг, 3,48 ммоль, 2,0 экв.) и метансульфонилхлорид (397 мг, 3,48 ммоль, 2,0 экв.) последовательно добавляли к раствору трет-бутил (1*r*,3*s*)-3-гидроксициклопентилкарбамата (350 мг, 1,74 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (10 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов, гасили насыщенным NaHCO₃ (10 мл). Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (10 мл) 2 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением целевого соединения (400 мг, выход: 83%).

Стадия D:

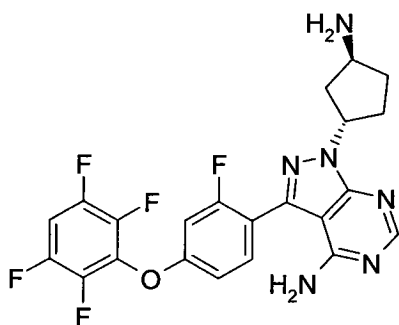


трет-бутил (1s,3s)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил) цикlopентилкарбамат

Способ получения:

Карбонат цезия (160 мг, 0,508 ммоль, 2,0 экв.) и (1s,3r)-3-(трет-бутоксикарбонил)циклопентил метансульфонат (150 мг, 0,508 ммоль, 2,0 экв.) добавляли к раствору 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (100 мг, 0,254 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 часов, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Осадок на фильтре промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью тонкослойной хроматографии (элюент: петролейный эфир:этилацетат=1:1) с получением целевого соединения (60 мг, выход: 41%).

Стадия E:



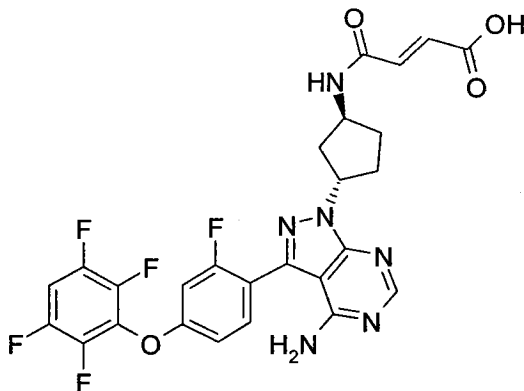
1-((1s,3s)-3-аминоциклопентил)-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

Способ получения:

4M HCl/EA (2 мл) добавляли к раствору трет-бутил (1s,3s)-

3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклопентилкарбамата (60 мг, 0,104 ммоль) в этилацетате (5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением гидрохлорида целевого соединения (41 мг, выход: 82%).

Стадия F:

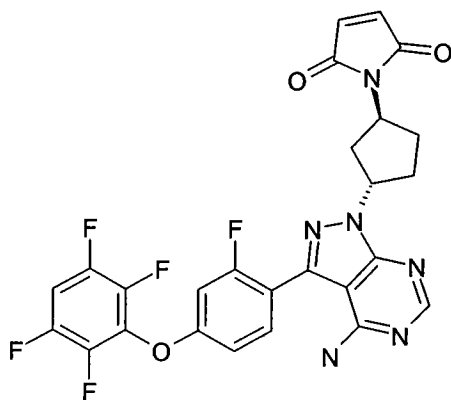


4-((1s,3s)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклопентиламино)-4-оксо-бут-2-еновая кислота

Способ получения:

Смесь триэтиламина (16 мг, 0,16 ммоль, 2,0 экв.) и малеинового ангидрида (8 мг, 0,08 ммоль, 1,1 экв.) в дихлорметане (0,2 мл) добавляли по каплям к раствору 1-((1s,3s)-3-аминоциклопентил)-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (41 мг, 0,08 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (0,5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов, гасили водой (10 мл) и затем экстрагировали дихлорметаном (10 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением целевого соединения (40 мг, выход: 87%).

Стадия G:



1-((1s,3s)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклопентил)-1H-пиррол-2,5-дион

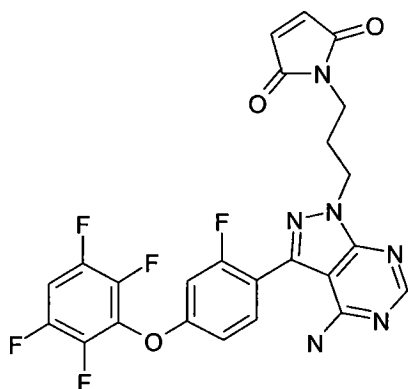
Способ получения:

4-((1s,3s)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклопентиламино)-4-оксо-бут-2-еновую кислоту (40 мг, 0,069 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в РРА (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 4 часов, и затем выливали в ледяную воду (10 мл) для гашения реакции. Смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,5% HCl, градиент элюента 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением целевого соединения (0,7 мг, выход: 2%).

Данные спектроскопии:

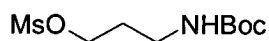
ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=4,370 мин; m/z=557,1 [M+H]⁺; Общее время анализа: 7 мин.

Пример 38



1-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пропил)-1H-пиррол-2,5-дион

Стадия А:

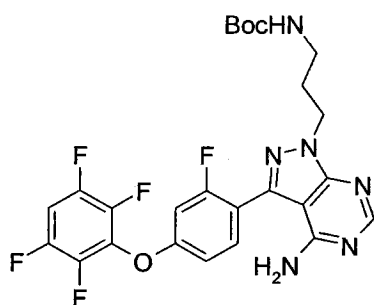


3-(трет-бутоксикарбонил)пропил метансульфонат

Способ получения:

Триэтиламин (4,5 г, 44,6 моль, 3,0 экв.) и метансульфонилхлорид (3,37 г, 29,6 ммоль, 2,0 экв.) последовательно добавляли к раствору 3-(трет-бутоксикарбонил)пропил метансульфонат (2,6 г, 14,8 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (30 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов, гасили насыщенным NaHCO₃ (50 мл). Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (50 мл) 2 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением целевого соединения (2,7 г, выход: 100%).

Стадия В:



трет-бутил

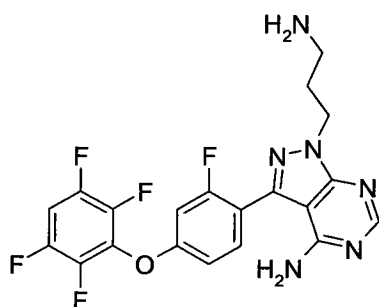
3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-

тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил) пропилкарбамат

Способ получения:

Карбонат калия (60 мг, 0,44 ммоль, 3,0 экв.) и 3-(трет-бутоксикарбонил)пропил метансульфонат (140 мг, 0,553 ммоль, 3,6 экв.) добавляли к раствору 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (60 мг, 0,153 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 12 часов, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Осадок на фильтре промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали и сушили в центробежной сушилке, получая сырой продукт, который очищали с помощью тонкослойной хроматографии (элюент: петролейный эфир:этилацетат=1:1) с получением целевого соединения (50 мг, выход: 61%).

Стадия С:

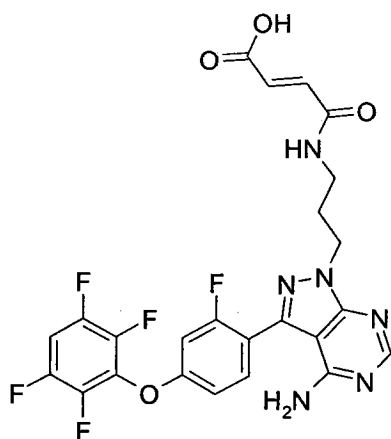


1-(3-аминопропил)-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

Способ получения:

4M HCl/EA (2 мл) добавляли к раствору трет-бутил 3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пропилкарбамата (50 мг, 0,09 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением гидрохлорида целевого соединения (42 мг, выход: 100%).

Стадия D:

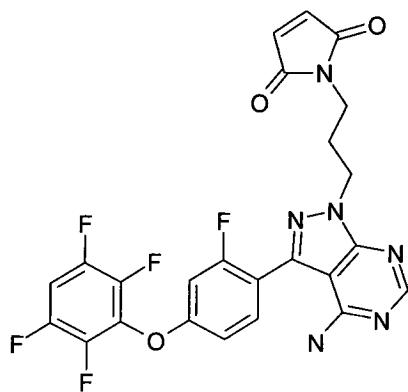


4-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пропиламино)-4-оксо-бут-2-еновая кислота

Способ получения:

Смесь триэтиламина (33 мг, 0,33 ммоль, 3,0 экв.) и малеинового ангидрида (11 мг, 0,11 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (0,2 мл) добавляли по каплям к раствору 1-(3-аминопропил)-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (50 мг, 0,11 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, гасили водой (10 мл) и затем экстрагировали дихлорметаном (10 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением целевого соединения (60 мг, выход: 100%).

Стадия Е:



1-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пропил)-1H-пиррол-2,5-дион

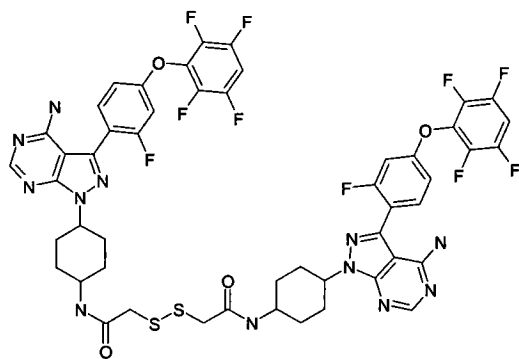
Способ получения:

4-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пропиламино)-4-оксо-бут-2-еновую кислоту (450 мг, 1,28 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в PPA (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 4 часов в атмосфере азота, и затем выливали в ледяную воду (10 мл) для гашения реакции. Смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,5% HCl, градиент элюента 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении с получением целевого соединения (3,5 мг, выход: 6%).

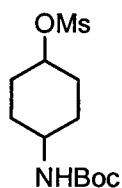
Данные спектроскопии:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=2,902 мин; $m/z=531,1$ $[M+H]^+$; Общее время анализа: 7 мин.

Пример 39



Стадия А:



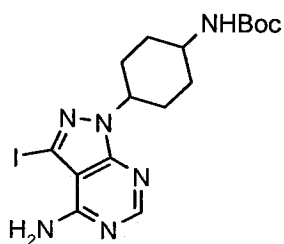
4-(трет-бутоксикарбонил)циклогексил метансульфонат

Способ получения:

Триэтиламин (9,3 г, 92 ммоль, 2,0 экв.) и

метансульфонилхлорид (10,5 г, 92 ммоль, 2,0 экв.) последовательно добавляли к раствору трет-бутил 4-гидроксициклогексилкарбамата (10,0 г, 46 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (100 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 14 часов, гасили насыщенным NaHCO₃ (10 мл). Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (200 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением целевого соединения (11 г, выход: 81%).

Стадия В:

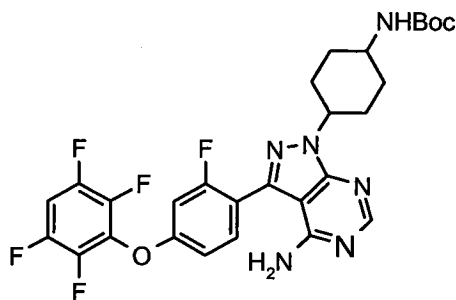


трет-бутил 4-(4-амино-3-иод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексилкарбамат

Способ получения:

Карбонат цезия (4,9 г, 15,3 ммоль, 2,0 экв.) и 4-(трет-бутоксикарбонил)циклогексил метансульфонат (4,5 г, 15,3 ммоль, 2,0 экв.) добавляли к раствору 3-иод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (2,0 г, 7,66 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 часов, фильтровали через целит, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир:этилацетат=4:1) с получением целевого соединения (1,1 г, выход: 31%).

Стадия С:

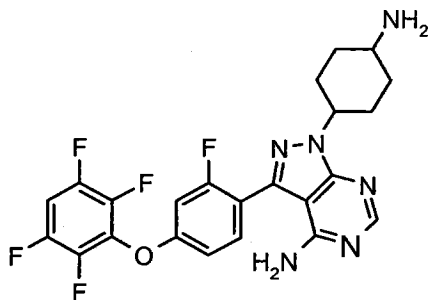


трет-бутил 4-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексилкарбамат

Способ получения:

Трет-бутил 4-(4-амино-3-иод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексилкарбамат (0,82 г, 1,79 ммоль, 1,0 экв.), 2-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (1,0 г, 2,69 ммоль, 1,5 экв.), фосфат калия (0,76 г, 3,68 ммоль, 2,0 экв.) и Pd-118 (58 мг, 0,089 ммоль, 0,05 экв.) растворяли в 1,4-диоксане/воде (9 мл, 5/1, об./об.). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 часов в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь выливали в воду со льдом (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл) 4 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат) с получением целевого соединения (0,8 г, выход: 80%).

Стадия D:

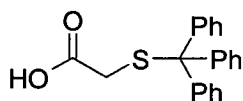


1-(4-аминоциклогексил)-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

Способ получения:

4М HCl/EA (5 мл) добавляли к раствору трет-бутил 4-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексилкарбамата (800 мг, 1,35 ммоль) в этилацетате (5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением гидрохлорида целевого соединения (600 мг, выход:90%).

Стадия E:

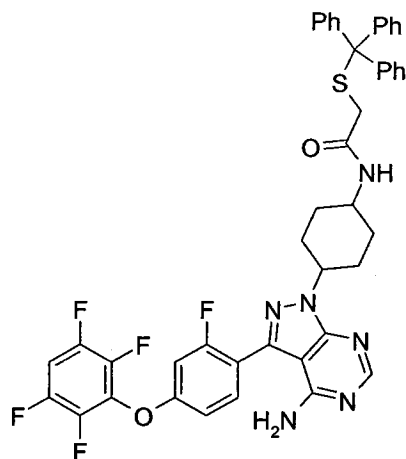


2-(тримилтио)уксусная кислота

Способ получения:

Трифенилметил хлорид (2,79 г, 10 моль, 1,0 экв.) и BF₃, Et₂O (2 мл) добавляли по каплям к раствору тиогликолевой кислоты (0,92 г, 10 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (30 мл) и уксусной кислоте (6 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и упаривали для удаления растворителя при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате (30 мл), промывали водой (20 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл), соответственно, 1 раз. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением целевого соединения (2,8 г, выход: 84%).

Стадия F:

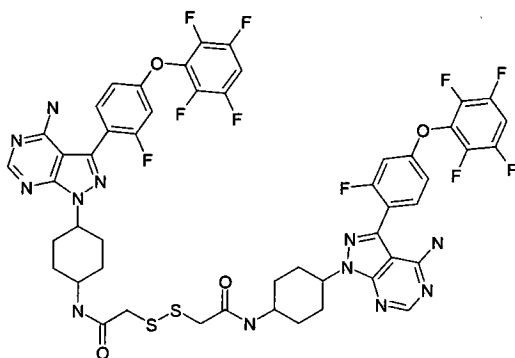


N-(4-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)-2-(тримилтио)ацетамид

Способ получения:

2-(тримилтио)уксусную кислоту (65 мг, 0,195 ммоль, 1,2 экв.), DIPEA (42 мг, 0,326 ммоль, 2,0 экв.) и HATU (139 мг, 0,244 ммоль, 1,5 экв.) добавляли к раствору 1-(4-аминоциклогексил)-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (80 мг, 0,163 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (3 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, разбавляли дихлорметаном (30 мл), промывали водой (20 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл), соответственно, 1 раз. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением целевого соединения (80 мг, выход: 62%).

Стадия G:



Способ получения:

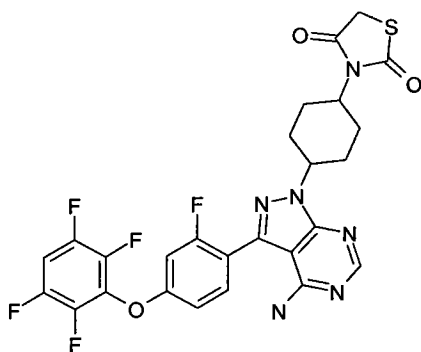
Et3SiH (2 капли) добавляли к раствору N-(4-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)-2-(тримилтио)ацетамида (80 мг, 0,1 ммоль) в TFA (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, гасили водой (10 мл), экстрагировали этилацетатом (10 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,5% HCl,

градиент: 10%-100% (объемное соотношение)) с получением целевого соединения (5 мг, выход: 4%).

Данные спектроскопии:

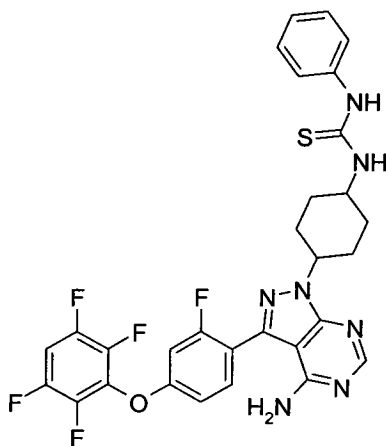
ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=3,442 мин; $m/z=564,5$ $[M/2]^+$; Общее время анализа: 7 мин.

Пример 40



3-(4-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)тиазолидин-2,4-дион

Стадия А:



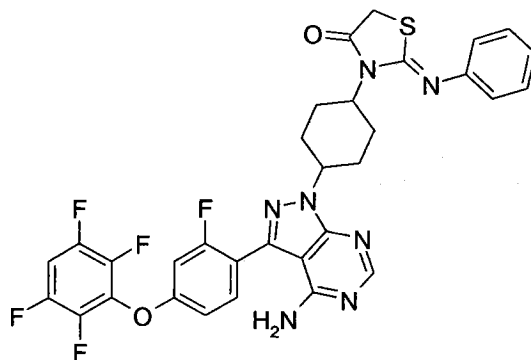
1-(4-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)-3-фенилтиомочевина

Способ получения:

Фенилизотиоцианат (24,8 мг, 0,184 ммоль, 0,9 экв.) добавляли к раствору 1-(4-аминоциклогексил)-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (100 мг, 0,204 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (3 мл).

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью тонкослойной хроматографии (элюент: петролейный эфир:этилацетат=1:1) с получением целевого соединения (100 мг, выход: 79%).

Стадия В:

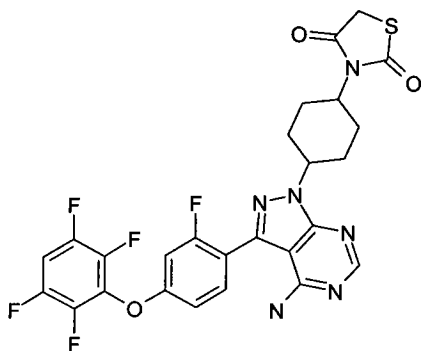


3-(4-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)-2-(фенилимино)тиазолидин-4-он

Способ получения:

Хлоруксусную кислоту (17,4 мг, 0,184 ммоль, 2,3 экв.) и ацетат натрия (3,94 мг, 0,048 ммоль, 0,6 экв.) добавляли к раствору 1-(4-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)-3-фенилтиомочевины (50 мг, 0,08 ммоль, 1,0 экв.) в этаноле (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 6 часов, охлаждали до комнатной температуры, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью тонкослойной хроматографии (элюент: петролейный эфир:этилацетат=1:1) с получением целевого соединения (20 мг, выход: 38%).

Стадия С:



3-(4-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)тиазолидин-2,4-дион

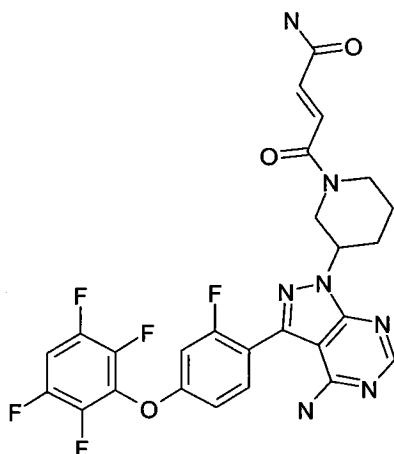
Способ получения:

Раствор 3-(4-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)-2-(фенилимино)тиазолидин-4-она (20 мг, 0,03 ммоль) в концентрированной HCl (5 мл) перемешивали при 110°C в течение 6 часов, охлаждали до комнатной температуры, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,5% HCl, градиент: 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением целевого соединения (2 мг, выход: 12%).

Данные спектроскопии:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=3,794 мин; m/z=591,1 [M+H]⁺; Общее время анализа: 7 мин.

Пример 41



(E)-4-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-4-оксо-бут-2-енамид

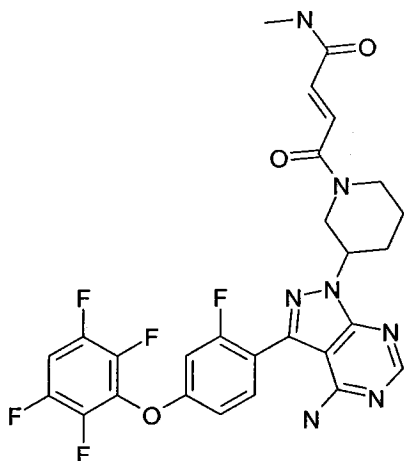
Способ получения:

3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-(пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (48 мг, 0,1 ммоль, 1,0 экв.), DIPEA (26 мг, 0,2 ммоль, 2,0 экв.) и HATU (50 мг, 0,0,15 ммоль, 1,5 экв.) добавляли к раствору (E)-4-амино-4-оксо-бут-2-еновой кислоты (15 мг, 0,15 ммоль, 1,5 экв.) в дихлорметане (3 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, разбавляли дихлорметаном (30 мл), промывали насыщенным NaHCO₃ (20 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл), соответственно, 1 раз. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,5% HCl, градиент: 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением гидрохлорида целевого соединения (5 мг, выход: 10%).

Данные спектроскопии:

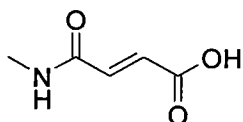
ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=0,791 мин; m/z=574,0 [M+H]⁺; Общее время анализа: 1,5 мин.

Пример 42



(Е)-4-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-N-метил-4-оксо-бут-2-енамид

Стадия А:

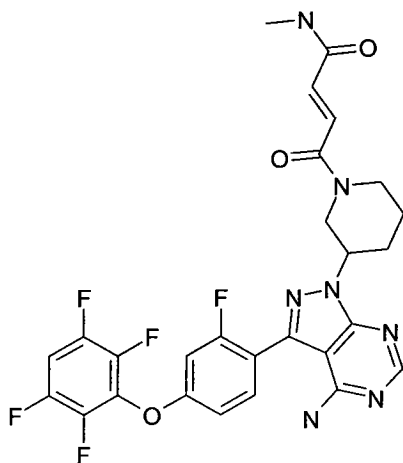


(Е)-4-(метиламино)-4-оксо-бут-2-еновая кислота

Способ получения:

Раствор малеинового ангидрида (500 мг, 5,1 ммоль, 1,0 экв.) в метиламине (2М раствор тетрагидрофурана, 10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением целевого соединения (658 мг, выход: 100%).

Стадия В:



(Е)-4-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-N-метил-4-оксо-бут-2-енамид

ил) пиперидин-1-ил)-N-метил-4-оксо-бут-2-енамид

Способ получения:

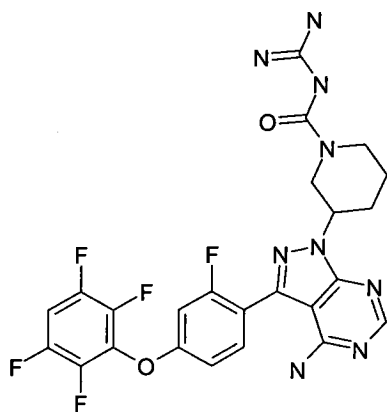
3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-(пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (150 мг, 0,315 ммоль, 1,0 экв.), DIPEA (163 мг, 1,26 ммоль, 4,0 экв.) и NATU (180 мг, 0,472 ммоль, 1,5 экв.) добавляли к раствору (E)-4-(метиламино)-4-оксо-бут-2-еновой кислоты (40 мг, 0,315 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (3 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, разбавляли дихлорметаном (30 мл), промывали насыщенным NaHCO₃ (20 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл), соответственно 1 раз. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,5% HCl, градиент: 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением гидрохлорида целевого соединения (44 мг, выход: 24%).

Данные спектроскопии:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=2,723 мин; m/z=588,2 [M+H]⁺; Общее время анализа: 7 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,59-8,53 (м, 1H), 8,25-8,20 (м, 1H), 7,97-7,92 (м, 1H), 7,65-7,57 (м, 1H), 7,34-7,31 (м, 1H), 7,16-7,12 (м, 1H), 6,41-6,28 (м, 1H), 6,06-5,95 (м, 1H), 5,00-4,80 (м, 1,5H), 4,61-4,58 (м, 0,5H), 4,35-4,32 (м, 0,5H), 3,90-3,87 (м, 1H), 3,69-3,66 (м, 0,5H), 3,52-3,49 (м, 0,5H), 3,15-3,09 (м, 1H), 2,66-2,64 (м, 3H), 2,53-2,47 (м, 2H), 2,16-2,12 (м, 1H), 1,75-1,71 (м, 1H).

Пример 43



N-[3-[4-амино-3-[2-фтор-4-(2,3,5,6-трифторфенокси)фенил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-карбонил]формаимидин

Способ получения:

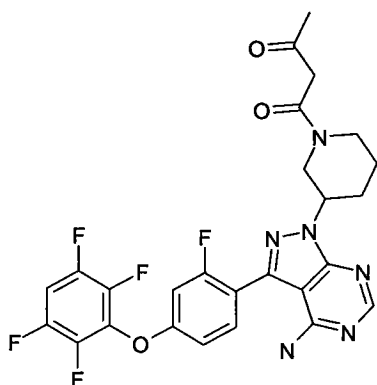
CDI (25 мг, 0,15 ммоль, 1,5 экв.) добавляли к раствору 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-(пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (48 мг, 0,1 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 часов, и затем добавляли гуанидин карбонат (11 мг, 0,06 ммоль, 0,6 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,5% HCl, градиент 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением целевого соединения (13 мг, выход: 23%).

Данные спектроскопии:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=0,749 мин; m/z=562,0 [M+H]⁺; Общее время анализа: 1,5 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,44 (с, 1H), 7,72 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,53-7,48 (м, 1H), 7,13-7,07 (м, 2H), 5,10-5,06 (м, 1H), 4,30-4,27 (м, 1H), 3,98-3,86 (м, 2H), 3,47-3,42 (м, 1H), 2,37-2,31 (м, 2H), 2,12-2,07 (м, 1H), 1,81-1,78 (м, 1H).

Пример 44



1-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)бутан-1,3-дион

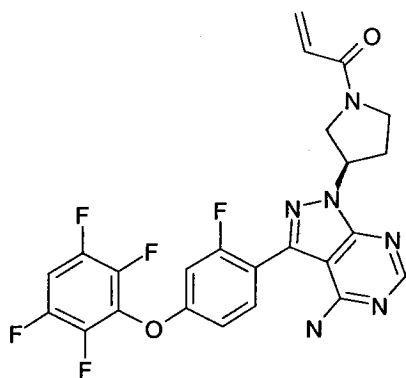
Способ получения:

Трет-бутил ацетоацетат (24 мг, 0,15 ммоль, 1,5 экв.) и триэтиламин (30 мг, 0,3 ммоль, 3,0 экв.) добавляли к раствору 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-(пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (48 мг, 0,1 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры, смесь концентрировали и сушили в центробежной сццилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,5% HCl, градиент 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением целевого соединения (15 мг, выход: 27%).

Данные спектроскопии:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=2,778 мин; m/z=561,0 [M+H]⁺; Общее время анализа: 7 мин.

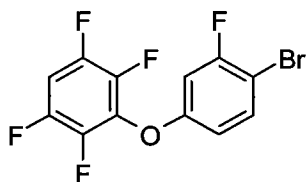
Пример 45



1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Метод 1:

Стадия А:

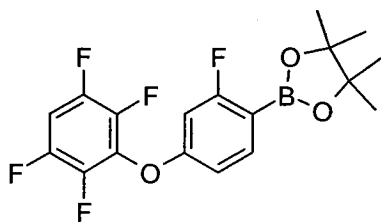


3-(3-фтор-4-бромфенокси)-1,2,4,5-тетрафторбензол

Способ получения:

Карбонат калия (34,0 г, 246 ммоль, 2,0 экв.) и 1,2,3,4,5-пентафторфенил (24,8 г, 147 ммоль, 1,2 экв.) добавляли к раствору 4-бром-3-фторфенола (23,5 г, 123 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (250 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи, упаривали для удаления растворителя при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате и воде и разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (200 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением целевого соединения (39 г, выход: 93%).

Стадия В:



2-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан

Способ получения:

3-(3-фтор-4-бромфенокси)-1,2,4,5-тетрафторбензол (36,5 г, 107,6 ммоль, 1,0 экв.), бис(пинаколято)диборон (32,8 г, 129,2 ммоль, 1,2 экв.), ацетат калия (37 г, 377 ммоль, 3,5 экв.) и (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)дихлорпалладий (4,7 г, 6,45 ммоль, 0,06 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (500 мл), и затем перемешивали при 80°C в атмосфере азота в течение 4 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир) с получением целевого соединения (30 г, выход: 72%).

Стадия С:

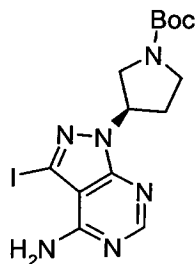


3-иод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

Способ получения:

NIS (250 г, 1,11 моль, 1,5 экв.) добавляли к раствору 1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (100 г, 0,74 моль, 1,0 экв.) в DMF (800 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80-85°C в течение 16 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали этанолом (1000 мл) 3 раза с получением целевого соединения (184 г, выход: 95%).

Стадия D:



(R)-трет-бутил

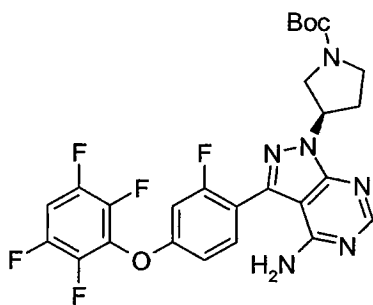
3-(4-амино-3-иод-1Н-пиразоло[3,4-

d] пиримидин-1-ил) пирролидин-1-формиат

Способ получения:

DIAD (27,6 г, 137,5 ммоль, 1,5 экв.) добавляли по каплям к раствору 3-иод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (24 г, 92 ммоль, 1,0 экв.), трет-бутил (3S)-3-гидроксициклопентилкарбамата (26 г, 137,5 ммоль, 1,5 экв.) и PPh_3 (36 г, 137,5 ммоль, 1,5 экв.) в тетрагидрофуране (720 мл) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при 0°C, затем перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, упаривали для удаления растворителя при пониженном давлении, ацетонитрил (200 мл) добавляли в реакционную колбу, и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Полученную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали ацетонитрилом (20 мл) и сушили с получением целевого соединения (25 г, выход: 63%).

Стадия E:



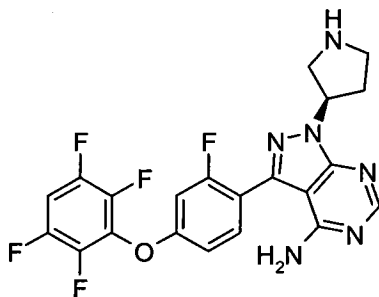
(3R)-трет-бутил 3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил) пирролидин-1-формиат

Способ получения:

(R)-трет-бутил 3-(4-амино-3-иод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил) пирролидин-1-формиат (25 г, 58 ммоль, 1,0 экв.), 2-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (30 г, 75,4 ммоль, 1,3 экв.), фосфат калия (25 г, 116 ммоль, 2,0 экв.) и Pd-118 (750 мг, 1,16 ммоль, 0,02 экв.) растворяли в 1,4-диоксане/воде (600 мл, 5/1, об./об.). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат

концентрировали и сушили в центробежной сушилке, к остатку добавляли воду (300 мл), и затем экстрагировали этилацетатом (300 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением целевого соединения (60 г, сырое).

Стадия F:

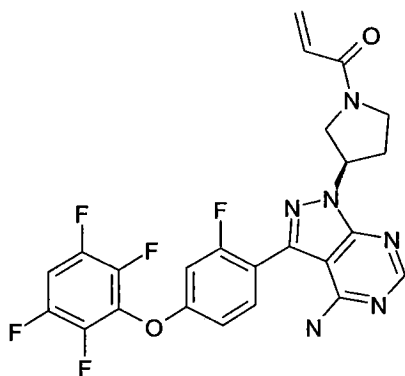


3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-((R)-пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

Способ получения:

4М HCl/EA (100 мл) добавляли к раствору (3R)-трет-бутил 3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-формата (60 г, сырой) в этилацетате (100 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением гидрохлорида целевого соединения. К полученному продукту добавляли воду (500 мл), и экстрагировали этилацетатом (300 мл) 3 раза. Водную фазу доводили до значения pH=9 и экстрагировали этилацетатом (300 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением целевого соединения (24 г, 2-стадия выход: 90%).

Стадия G:



1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Способ получения:

NaOH (10%, 94 мл) добавляли к раствору 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-((R)-пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (23,5 г, 50,75 ммоль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (470 мл) при -5°C , с последующим добавлением по каплям акрилоилхлорида (5,97 г, 66 ммоль, 1,3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при -5°C в течение 1 часа, гасили насыщенным соевым раствором (100 мл), и экстрагировали этилацетатом (200 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир:этилацетат=1:3-1:1) с получением сырого продукта, который растворяли в метаноле (500 мл) и фильтровали. Добавляли воду (1500 мл) к перемешиваемому фильтрату, с последующим перемешиванием в течение 2 часов, и фильтровали. Осадок на фильтре сушили при пониженном давлении с получением целевого соединения (16,5 г, выход: 63%).

Данные спектроскопии:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=3,764 мин; $m/z=517,0$ $[\text{M}+\text{H}]^{+}$; Общее время анализа: 7 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,45 (с, 1H), 7,70 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,55-7,46 (м, 1H), 7,12-7,05 (м, 2H), 6,70-6,55 (м, 1H),

6,33-6,26 (м, 1H), 5,81-5,75 (м, 1H), 4,23-3,83 (м, 5H), 2,68-2,55 (м, 2H).

Метод 2:

Способ получения:

NaOH (216 мг, 5,40 ммоль, 2,5 экв.) добавляли к раствору 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-((R)-пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (1,0 г, 2,16 ммоль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (50 мл) и воде (10 мл) при 0°C, с последующим добавлением по каплям раствора хлоропропионил хлорида (288 мг, 2,27 ммоль, 1,05 экв.) в тетрагидрофуране (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, и затем перемешивали при 60°C в течение 12 часов. После охлаждения до комнатной температуры, насыщенный солевой раствор (100 мл) добавляли к реакционной смеси, и экстрагировали этилацетатом (50 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир:этилацетат=1:3-1:1) с получением целевого соединения примера 45 (0,8 г, выход: 71%).

Метод 3:

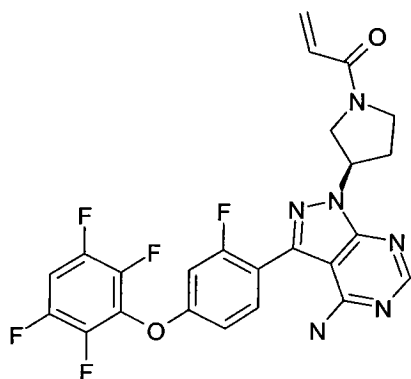
Способ получения:

(R)-1-(3-(4-амино-3-иод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (100 г, 0,26 ммоль, 1,0 экв.), 2-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (120 мг, 0,31 ммоль, 1,2 экв.), карбонат натрия (55 мг, 0,52 ммоль, 2,0 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (30 мг, 0,026 ммоль, 0,01 экв.) растворяли в 1,4-диоксане/воде (5 мл, 1/1, об./об.). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 30 минут при микроволновом излучении. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,5% HCl, градиент: 10%-100% (объемное

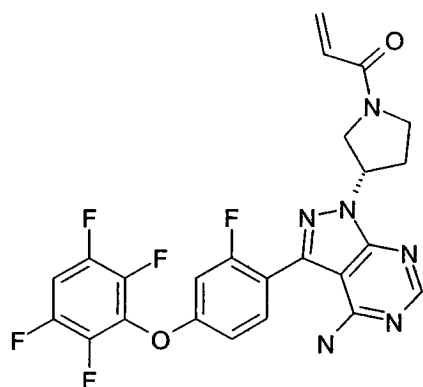
соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением целевого соединения (38 мг, выход: 28%).

Метод 4:

Пример 45 и Пример 46

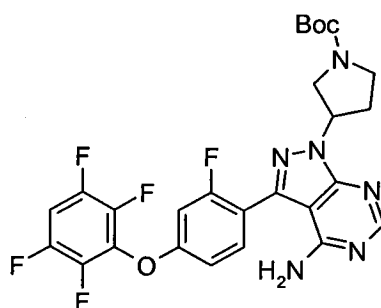


1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



1-((S)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А:

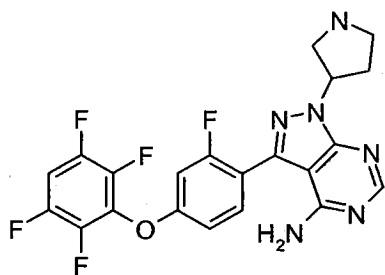


трет-бутил 3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-формиат

Способ получения:

трет-бутил 3-(4-амино-3-иод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-формиат (8 г, 18 ммоль, 1,0 экв.), 2-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (10,7 г, 27 ммоль, 1,5 экв.), фосфат калия (7,6 г, 36 ммоль, 2,0 экв.) и Pd-118 (1,2 г, 1,8 ммоль, 0,1 экв.) растворяли в 1,4-диоксане/воде (180 мл, 5/1, об./об.). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 14 часов в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию смесь выливали в ледяную воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элuent: этилацетат: петролейный эфир=1:1) с получением целевого соединения (2,5 г, выход: 25%).

Стадия В:



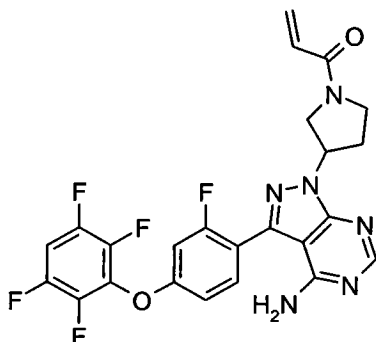
3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-(пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

Способ получения:

4M HCl/EA (20 мл) добавляли к раствору трет-бутил 3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-формиат (2,5 г, 4,4 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением

гидрохлорида целевого соединения (2,2 г, выход:100%).

Стадия С:



1-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

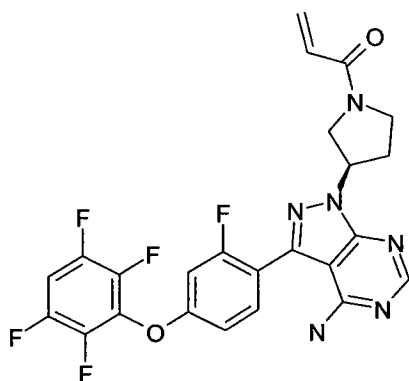
Способ получения:

Триэтиламин (1,4 г, 12,8 ммоль, 3,0 экв.) и акрилоилхлорид (0,38 г, 4,2 ммоль, 0,95 экв.) последовательно добавляли по каплям к раствору 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-(пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (2,2 г, 4,4 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (50 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, и затем гасили водой (30 мл) и разделяли. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (30 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат) с получением целевого соединения (1,0 г, выход: 45%).

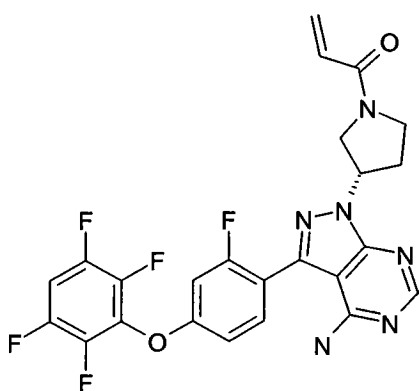
Данные спектроскопии:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=2,810 мин; $m/z=517,1$ $[M+H]^+$; Общее время анализа: 7 мин.

Стадия D:



1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



1-((S)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

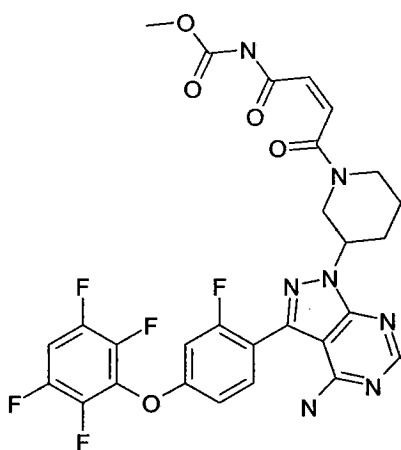
Способ получения:

1-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он хирально разделяли с помощью СФХ с получением соединения Примера 45 (270 мг) и соединения Примера 46 (320 мг).

Пример 46:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=2,808 мин; $m/z=517,1$ $[M+H]^+$; Общее время анализа: 7 мин.

Пример 47



метил 4-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-4-оксо-бут-2-еноилкарбамат

Способ получения:

Метил 2,5-диоксо-2H-пиррол-1(5H)-карбоксилат (17 мг, 0,11 ммоль, 1,1 экв.) и бикарбонат натрия (17 мг, 0,2 ммоль, 2,0 экв.) добавляли к раствору 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-(пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (48 мг, 0,1 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане/воде (3 мл/1 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов, разбавляли водой (5 мл), и экстрагировали этилацетатом (10 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением продукта, который очищали с помощью тонкослойной хроматографии (элюент: петролейный эфир:этилацетат=1:3) с получением целевого соединения (40 мг, выход: 67%).

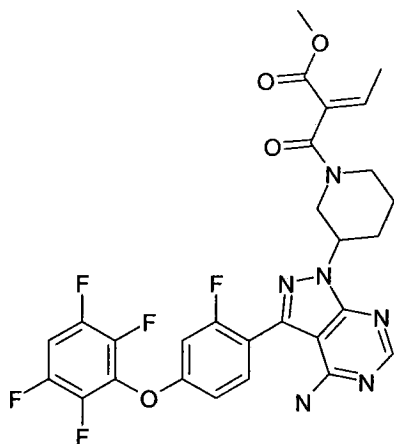
Данные спектроскопии:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=0,775 мин; $m/z=632,1$ $[M+H]^+$; Общее время анализа: 1,5 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,36 (с, 1H), 7,58-7,54 (м, 1H), 7,15-7,06 (м, 1H), 6,96-6,90 (м, 2H), 6,77-6,73 (м, 1H), 6,65-6,55 (м, 1H), 4,63-4,59 (м, 1H), 4,99-4,94 (м, 1H), 4,85-4,80 (м, 0,5H), 4,57-4,54 (м, 0,5H), 4,04-4,00 (м, 0,5H), 3,88-3,77 (м, 4H), 3,50-3,44 (м, 0,5H), 3,26-3,22 (м, 0,5H), 2,98-2,95

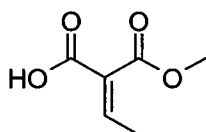
(м, 0,5H), 2,34-2,26 (м, 1H), 2,03-1,96 (м, 2H), 1,85-1,81 (м, 1H).

Пример 48



метил 2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)бут-2-еноат

Стадия А:

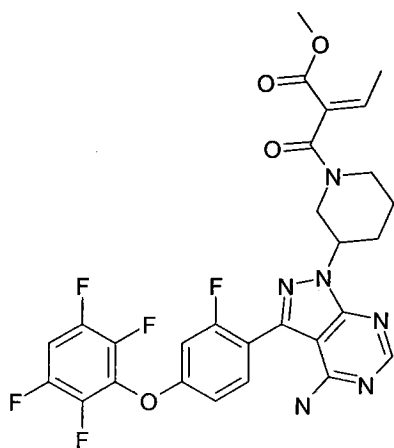


(Z)-2-(метоксикарбонил)бут-2-еновая кислота

Способ получения:

Моногидрат гидроксида лития (0,265 г, 6,32 ммоль, 1,0 экв.) добавляли к раствору диметил 2-этилиденмалоната (1,0 г, 6,32 ммоль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране/воде (20 мл, 1/1, об./об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов, концентрировали и сушили в центробежной сушилке. Остаток растворяли в воде (10 мл), доводили значение pH с помощью 2 н HCl до pH=1, и затем экстрагировали этилацетатом (20 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением целевого соединения (0,6 г, выход: 63%).

Стадия В:



метил 2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)бут-2-еноат

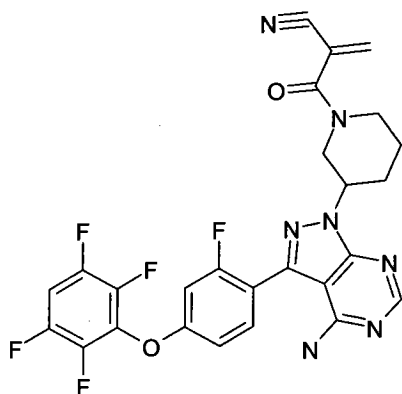
Способ получения:

3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-(пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (48 мг, 0,1 ммоль, 1,0 экв.), DIPEA (52 мг, 0,4 ммоль, 4,0 экв.) и HATU (57 мг, 0,15 ммоль, 1,5 экв.) добавляли к раствору (Z)-2-(метоксикарбонил)бут-2-еновой кислоты (22 мг, 0,15 ммоль, 1,5 экв.) в дихлорметане (3 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,5% HCl, градиент: 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением гидрохлорида целевого соединения (2,4 мг, выход: 4%).

Данные спектроскопии:

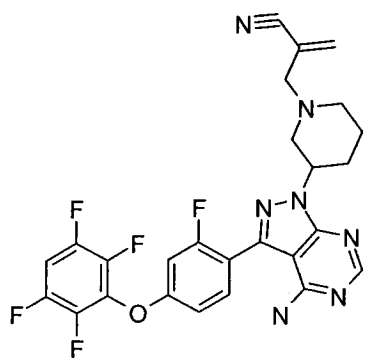
ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=3,540 мин; m/z=603,2 [M+H]⁺; Общее время анализа: 7 мин.

Пример 49



2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)акрилонитрил

Стадия А:

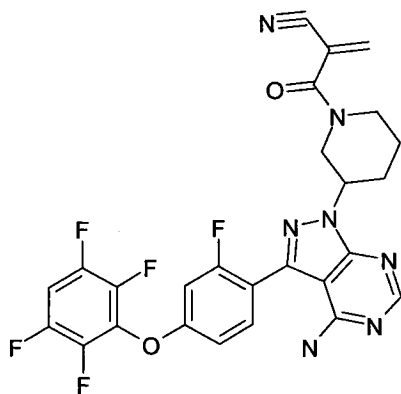


3-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил

Способ получения:

2-Цианоуксусную кислоту (27 мг, 0,31 ммоль, 1,5 экв.), DIPEA (108 мг, 0,84 ммоль, 4,0 экв.) и HATU (120 мг, 0,31 ммоль, 1,5 экв.) добавляли к раствору 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-(пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (100 мг, 0,21 ммоль, 1,0 экв.), в дихлорметане (10 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат) с получением целевого соединения (100 мг, выход: 88%).

Стадия В:

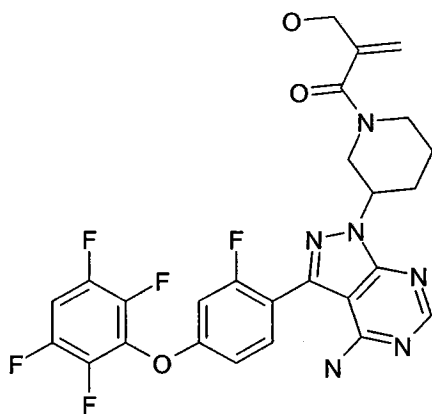


2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)акрилонитрил

Способ получения:

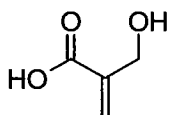
Смесь параформальдегида (6 мг, 0,2 ммоль, 2,0 экв.) и пиперидина (0,2 мг, 0,002 ммоль, 0,02 экв.) в метаноле (10 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 1,5 часов, охлаждали до комнатной температуры, и добавляли 3-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил (54 мг, 0,1 ммоль, 1,0 экв.), и затем кипятили с обратным холодильником в течение 16 часов. После удаления растворителя при пониженном давлении, к остатку добавляли толуол (10 мл) и моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,2 мг, 0,001 ммоль, 0,01 экв.). Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры, смесь концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,5% HCl, градиент 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением целевого соединения (0,7 мг, выход: 1%).

Пример 50



1-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-(гидроксиметил)проп-2-ен-1-он

Стадия А:

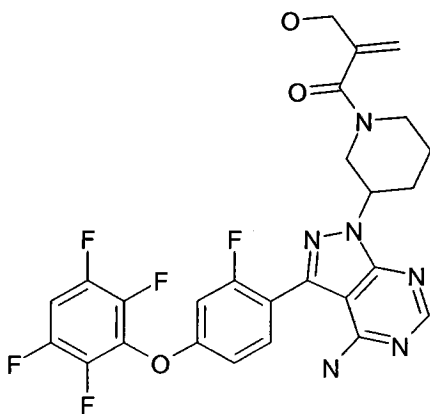


2-(гидроксиметил)акриловая кислота

Способ получения:

Моногидрат гидроксида лития (145 мг, 3,46 ммоль, 5,0 экв.) добавляли к раствору этил 2-(гидроксиметил)акрилата (90 мг, 0,69 ммоль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране/метаноле/воде (3 мл, 1/1/1, об./об./об.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов, и концентрировали и сушили в центробежной сушилке. Остаток растворяли в воде (10 мл), доводили значение pH с помощью 2 н HCl до pH=5, и затем экстрагировали этилацетатом (20 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением целевого соединения (70 мг, выход: 100%).

Стадия В:



1-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-(гидроксиметил)проп-2-ен-1-он

Способ получения:

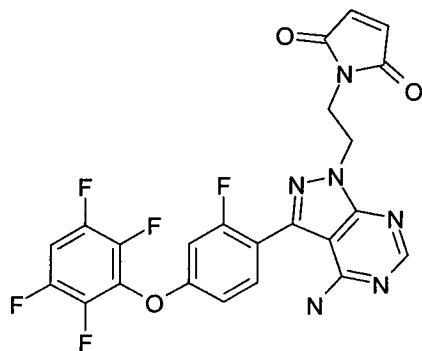
3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-(пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (257 мг, 0,54 ммоль, 1,0 экв.), DIPEA (253 мг, 1,96 ммоль, 4,0 экв.) и NATU (279 мг, 0,75 ммоль, 1,5 экв.) добавляли к раствору 2-(гидроксиметил)акриловой кислоты (50 мг, 0,49 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (3 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,5% HCl, градиент: 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением гидрохлорида целевого соединения (52 мг, выход: 20%).

Данные спектроскопии:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=2,799 мин; $m/z=561,2$ $[M+H]^+$; Общее время анализа: 7 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,51 (ушир, 1H), 8,62 (ушир., 2H), 7,98-7,95 (м, 1H), 7,62 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,33-7,30 (м, 1H), 7,17-7,15 (м, 1H), 5,33-5,27 (м, 1H), 5,11-5,05 (м, 1H), 4,87-4,82 (м, 1H), 4,46-3,94 (м, 2H), 3,60-3,07 (м, 2H), 2,22-2,16 (м, 2H), 1,90-1,87 (м, 1H), 1,65-1,60 (м, 1H).

Пример 51



1-(2-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-1H-пиррол-2,5-дион

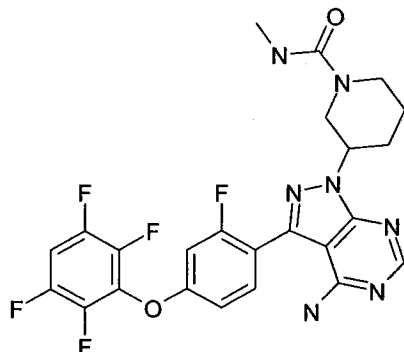
Способ получения:

Соединение получали вышеописанным способом.

Данные спектроскопии:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=2,774 мин; $m/z=517,1$ $[M+H]^+$; Общее время анализа: 7 мин.

Пример 52



3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-N-метилпиперидин-1-карбоксамид

Способ получения:

N,N'-карбонилдиимидазол (109 мг, 0,63 ммоль, 2,0 экв.) добавляли в метиламин (0,16 мл, 0,31 ммоль, 1,0 экв., 2,0 М раствор в тетрагидрофуране) в тетрагидрофуране (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, с последующим добавлением 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-(пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-

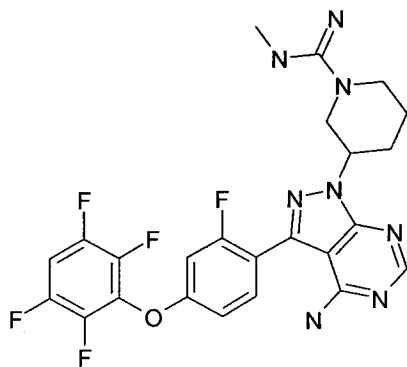
d]пиримидин-4-амин (150 мг, 0,31 ммоль, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/7% NH_4HCO_3 , градиент: 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением целевого соединения (92 мг, выход: 55%).

Данные спектроскопии:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=2,724 мин; $m/z=534,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; Общее время анализа: 7 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,21 (с, 1H), 7,55 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,27 (дд, $J=2,4, 8,8$ Гц, 1H), 7,11 (дд, $J=2,4, 8,8$ Гц, 1H), 6,50 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 4,64-4,58 (м, 1H), 4,14-4,10 (м, 1H), 3,95-3,92 (м, 1H), 3,17-3,11 (м, 1H), 2,75-2,65 (м, 1H), 2,55-2,54 (м, 3H), 2,08-2,05 (м, 2H), 1,79-1,76 (м, 1H), 1,55-1,50 (м, 1H).

Пример 53



3-[4-амино-3-[2-фтор-4-(2,3,5,6-фторфенокси)фенил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-формамидин

Способ получения:

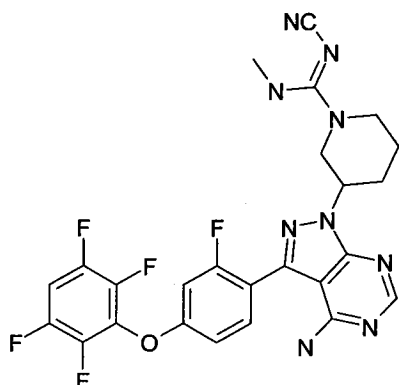
Смесь 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-(пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (50 мг, 0,1 ммоль, 1,0 экв.), N-метил-1-пиразол формамидина (25 мг, 0,2 ммоль, 2,0 экв.) и DIPEA (77 мг, 0,6 ммоль, 6,0 экв.) в DMF (2

мл) перемешивали при 150°C в течение 20 минут при микроволновом излучении. После охлаждения до комнатной температуры, разбавляли водой (5 мл), экстрагировали этилацетатом (5 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,5% HCl, градиент: 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением гидрохлорида целевого соединения (6 мг, выход: 13%).

Данные спектроскопии:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=0,781 мин; $m/z=533,1$ $[M+H]^+$; Общее время анализа: 1,5 мин.

Пример 54



3-[4-амино-3-[2-фтор-4-(2,3,5,6-фторфенокси)фенил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-N'-циано-N-метил-пиперидин-1-формамидин

Способ получения:

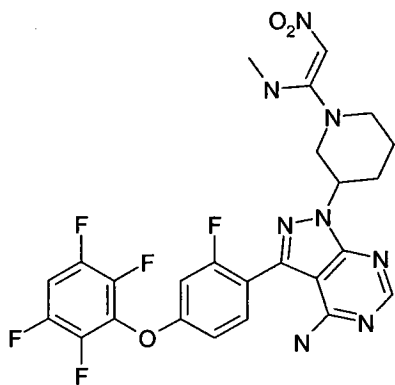
DIPEA (40 мг, 0,315 ммоль, 3,0 экв.) и дифенил N-цианокarbонимидат (25 мг, 0,1 ммоль, 1,0 экв.) добавляли к метиламину (2 М раствор в тетрагидрофуране, 0,05 мл, 0,1 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа и затем добавляли 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-(пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (50,0 мг, 0,105 ммоль, 1,0 экв.).

Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 1 часа при микроволновом излучении, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,5% HCl, градиент: 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением гидрохлорида целевого соединения (4,5 мг, выход: 8%).

Данные спектроскопии:

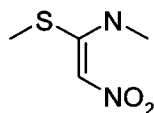
ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=2,689 мин; $m/z=558,0$ $[M+H]^+$; Общее время анализа: 7 мин.

Пример 55



1-[3-[4-амино-3-[2-фтор-4-(2,3,5,6-три-фторфенокси)фенил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидинил]-1-(метиламино)-2-нитро этилен

Стадия А:



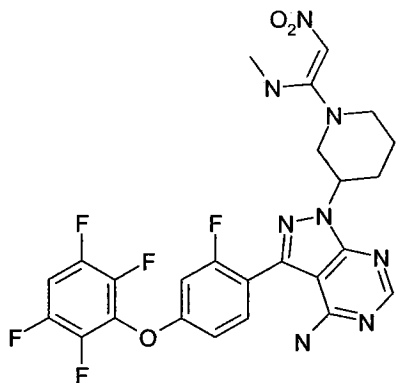
N-метил-1-метилтио-2-нитроэтиленамин

Способ получения:

Метиламин (31 мг, 2,0 ммоль, 1,0 экв.) добавляли к раствору 1,1-бис(метилтио)-2-нитроэтена (330 мг, 2,0 ммоль, 1,0 экв.) в этаноле (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 14 часов, охлаждали до комнатной температуры,

разбавляли водой (10 мл), и затем экстрагировали дихлорметаном (10 мл) 3 раза. Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением целевого соединения (200 мг, выход: 68%).

Стадия В:



1-[3-[4-амино-3-[2-фтор-4-(2,3,5,6-три-фторфенокси)фенил]-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидинил]-1-(метиламино)-2-нитро этилен

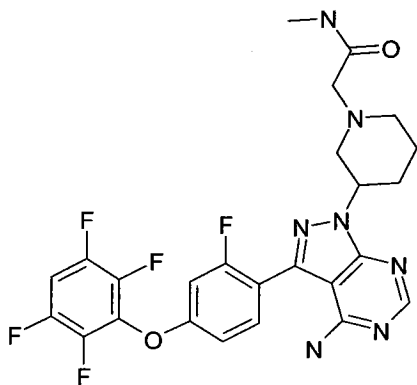
Способ получения:

Смесь 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-(пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (60 мг, 0,13 ммоль, 1,0 экв.) и N-метил-1-метилтио-2-нитроэтиленамина (22 мг, 0,15 ммоль, 1,2 экв.) в этаноле (10 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 14 часов. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию смесь разбавляли водой (10 мл), затем экстрагировали дихлорметаном (10 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,5% HCl, градиент: 10%-100% (объемное соотношение)) с получением гидрохлорида целевого соединения (9,3 мг, выход: 13%).

Данные спектроскопии:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=2,343 мин; $m/z=577,0$ $[M+H]^+$; Общее время анализа: 7 мин.

Пример 56



2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамид

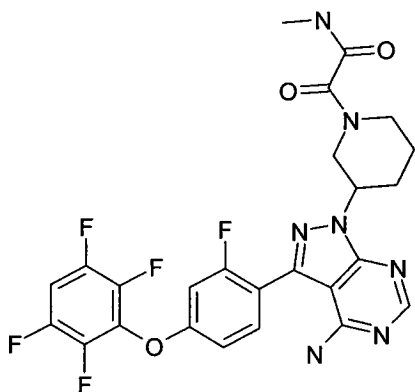
Способ получения:

2-бром-N-метил-ацетамид (32 мг, 0,21 ммоль, 2,0 экв.), карбонат калия (29 мг, 0,21 ммоль, 2,0 экв.) и йодид натрия (2 мг, 0,01 ммоль, 0,1 экв.) добавляли к раствору 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-(пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (50 мг, 0,1 ммоль, 1,0 экв.) в этаноле (2 мл). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,6% NH₄НСО₃, градиент: 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением целевого соединения (4,5 мг, выход: 20%).

Данные спектроскопии:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=2,302 мин; m/z=548,1 [M+H]⁺; Общее время анализа: 7 мин.

Пример 57



2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-N-метил-2-оксоацетамид

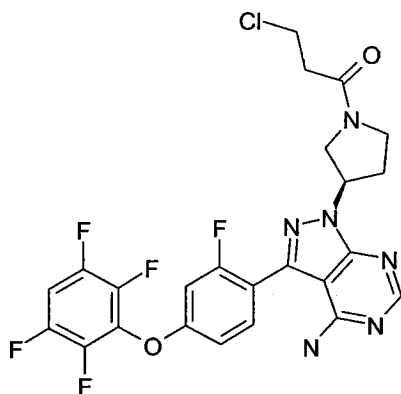
Способ получения:

Триэтиламин (38 мг, 0,38 ммоль, 3,0 экв.) и оксалилхлорид (20 мг, 0,16 ммоль, 1,25 экв.) добавляли к раствору 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-(пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (60 мг, 0,13 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (2 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 минут и затем добавляли метиламин (6 мг, 0,19 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,5% HCl, градиент: 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением гидрохлорида целевого соединения (9,0 мг, выход: 6%).

Данные спектроскопии:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=2,748 мин; m/z=562,1 [M+H]⁺; Общее время анализа: 7 мин.

Пример 58



1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)-3-хлорпропан-1-он

Способ получения:

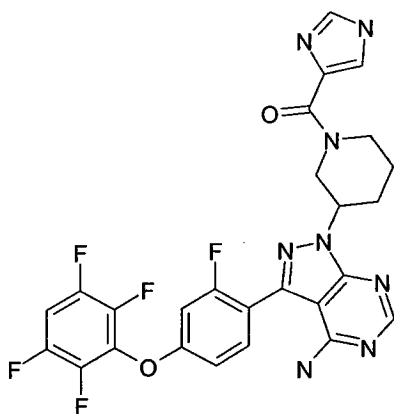
Триэтиламин (66 мг, 0,649 ммоль, 3,0 экв.) и хлоропропионил хлорид (33 мг, 0,26 ммоль, 1,2 экв.) добавляли по каплям к раствору 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-(пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (100 мг, 0,22 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (3 мл) при -5°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов, гасили водой (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (20 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,5% HCl, градиент: 10%-100% (объемное соотношение)) с получением гидрохлорида целевого соединения (4,0 мг, выход: 3%).

Данные спектроскопии:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=3,929 мин; m/z=553,1 [M+H]⁺; Общее время анализа: 7 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,44 (с, 1H), 7,02 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,51-7,48 (м, 1H), 7,10-7,03 (м, 2H), 5,74-5,67 (м, 1H), 4,13-4,11 (м, 1H), 4,00-3,97 (м, 2H), 3,82-3,78 (м, 3H), 2,90-2,84 (м, 2H), 2,62-2,53 (м, 2H).

Пример 59



(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)(1H-имидазол-4-ил)метанон

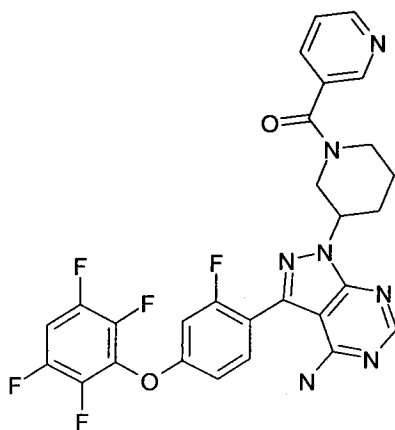
Способ получения:

Имидазол-4-карбоновую кислоту (17 мг, 0,15 ммоль, 1,2 экв.), DIPEA (49 мг, 0,38 ммоль, 3,0 экв.) и HATU (53 мг, 0,14 ммоль, 1,1 экв.) добавляли к раствору 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-(пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (60 мг, 0,13 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (2 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 30 минут, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,5% HCl, градиент: 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением гидрохлорида целевого соединения (25,0 мг, выход: 35%).

Данные спектроскопии:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=2,368 мин; m/z=571,1 [M+H]⁺; Общее время анализа: 7 мин.

Пример 60



(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)(пиридин-3-ил)метанон

Способ получения:

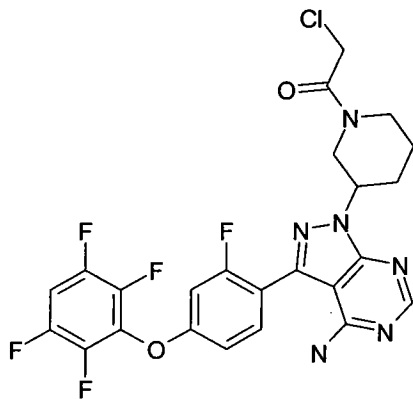
Никотиновую кислоту (19 мг, 0,15 ммоль, 1,2 экв.), DIPEA (49 мг, 0,38 ммоль, 3,0 экв.) и HATU (53 мг, 0,14 ммоль, 1,1 экв.) добавляли к раствору 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-(пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (60 мг, 0,13 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (3 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 30 минут, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,5% HCl, градиент: 10%-100% (объемное соотношение)) с получением гидрохлорида целевого соединения (20 мг, выход: 27%).

Данные спектроскопии:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=3,672 мин; $m/z=582,0$ $[M+H]^+$; Общее время анализа: 7 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,06-8,93 (м, 2H), 8,69 (ушир., 1H), 8,50 (ушир., 1H), 8,18-8,10 (м, 1H), 7,77-7,71 (м, 1H), 7,53-7,48 (м, 1H), 7,15-7,08 (м, 2H), 5,34-5,23 (м, 1H), 4,61-4,58 (м, 0,5H), 4,43-4,40 (м, 0,5H), 3,99-3,68 (м, 2H), 3,48-3,46 (м, 1H), 2,42-2,37 (м, 2H), 2,15-2,09 (м, 1H), 1,95-1,87 (м, 1H).

Пример 61



1-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-хлорэтанон

Способ получения:

2-хлоруксусную кислоту (14 мг, 0,13 ммоль, 1,0 экв.), триэтиламин (19 мг, 0,19 ммоль, 1,5 экв.) и НАТУ (53 мг, 0,14 ммоль, 1,1 экв.) добавляли к раствору 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-(пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (60 мг, 0,13 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (2 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 30 минут, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода, градиент: 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением целевого соединения (16 мг, выход: 31%).

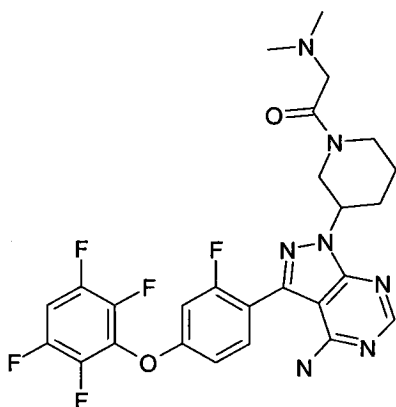
Данные спектроскопии:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=3,046 мин; $m/z=553,1$ $[M+H]^+$; Общее время анализа: 7 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,35 (с, 1H), 7,98-7,93 (м, 1H), 7,58-7,54 (м, 1H), 7,31 (дд, $J=2,4, 11,2$ Гц, 1H), 7,15 (дд, $J=2,4, 8,8$ Гц, 1H), 4,90-4,86 (м, 0,5H), 7-4,73-4,70 (м, 0,5H), 4,48-4,39 (м, 2H), 4,27-4,04 (м, 1,5H), 3,82-3,66 (м, 1H), 3,23-3,17 (м, 1H), 2,95-2,90 (м, 0,5H), 2,27-2,13 (м, 2H),

1,94-1,75 (м, 2H).

Пример 62



1-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-(диметиламино)этанон

Способ получения:

N,N-диметилглицин (16 мг, 0,15 ммоль, 1,2 экв.), DIPEA (49 мг, 0,38 ммоль, 3,0 экв.) и HATU (53 мг, 0,14 ммоль, 1,1 экв.) добавляли к раствору 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-(пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (60 мг, 0,13 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (2 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 30 минут, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,6% NH₄HCO₃, градиент: 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением целевого соединения (30 мг, выход: 42%).

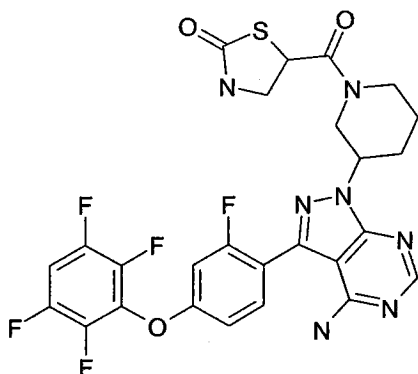
Данные спектроскопии:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=2,301 мин; m/z=562,1 [M+H]⁺; Общее время анализа: 7 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,24-8,21 (м, 1H), 7,98-7,90 (м, 1H), 7,56-7,50 (м, 1H), 7,27-7,24 (м, 1H), 7,11-7,09 (м, 1H), 4,83-4,75 (м, 0,5H), 4,66-4,57 (м, 0,5H), 4,44-4,41 (м, 0,5H), 4,20-4,00 (м, 1,5H), 3,59-3,56 (м, 0,5H), 3,45-3,40 (м,

1H), 3,16-3,10 (м, 2H), 2,90-2,83 (м, 0,5H), 2,16-2,08 (м, 8H), 1,89-1,85 (м, 1H), 1,67-1,45 (м, 1H).

Пример 63



5-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)тиазолидин-2-он

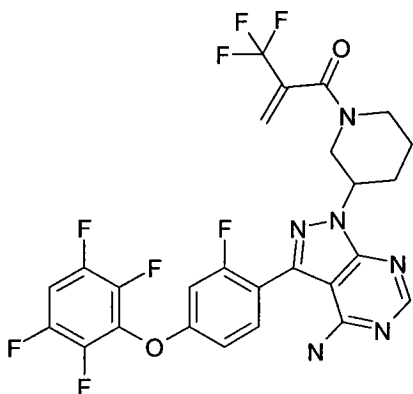
Способ получения:

2-оксотиазолидин-5-карбоновую кислоту (26 мг, 0,19 ммоль, 1,5 экв.), DIPEA (49 мг, 0,38 ммоль, 3,0 экв.) и HATU (72 мг, 0,19 ммоль, 1,5 экв.) добавляли к раствору 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-(пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (60 мг, 0,13 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (2 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,6% NH₄HCO₃, градиент: 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением целевого соединения (4 мг, выход: 6%).

Данные спектроскопии:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=2,805 мин; m/z=606,1 [M+H]⁺; Общее время анализа: 7 мин.

Пример 64



1-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)проп-2-ен-1-он

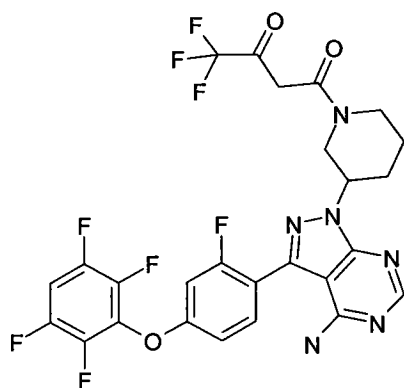
Способ получения:

2-(трифторметил)акриловую кислоту (26 мг, 0,19 ммоль, 1,5 экв.), DIPEA (49 мг, 0,38 ммоль, 3,0 экв.) и HATU (72 мг, 0,19 ммоль, 1,5 экв.) добавляли к раствору 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-(пиперидин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (60 мг, 0,13 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (2 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,6% NH₄НСО₃, градиент: 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением целевого соединения (2,9 мг, выход: 4%).

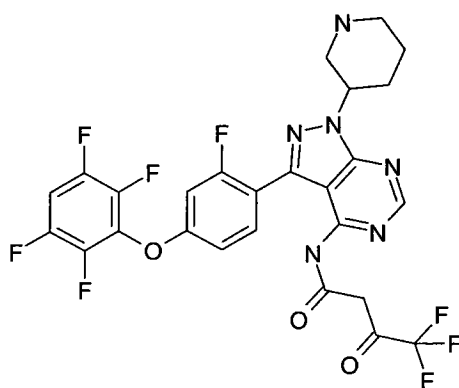
Данные спектроскопии:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=3,310 мин; m/z=599,1 [M+H]⁺; Общее время анализа: 7 мин.

Примеры 65 и 66



1-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфеноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-4,4,4-трифторбутан-1,3-дион



4,4,4-трифтор-N-(3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфеноксифенил)-1-(пиперидин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3-оксо-бутанамид

Способ получения:

Этил 4,4,4-трифторацетоацетат (24 мг, 0,15 ммоль, 1,2 экв.) и DIPEA (49 мг, 0,38 ммоль, 3,0 экв.) добавляли к раствору 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфеноксифенил)-1-(пиперидин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (60 мг, 0,13 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 часа, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,5% HCl, градиент: 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением целевого соединения 65 (5 мг, выход: 6%) и соединения 66 (4 мг, выход: 5%).

Данные спектроскопии:

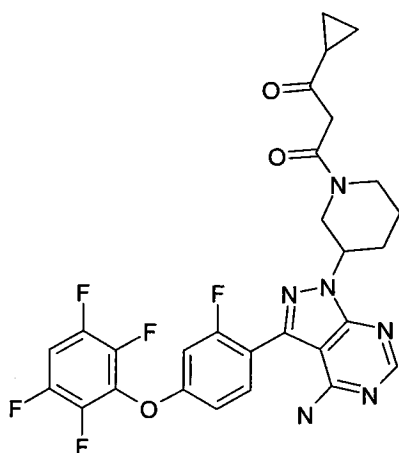
Пример 65:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=1,095 мин; $m/z=615,1$ $[M+H]^+$; Общее время анализа: 2 мин.

Пример 66:

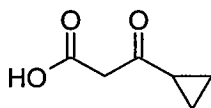
ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=1,079 мин; $m/z=615,1$ $[M+H]^+$; Общее время анализа: 2 мин.

Пример 67



1-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-3-циклопропилпропан-1,3-дион

Стадия А:



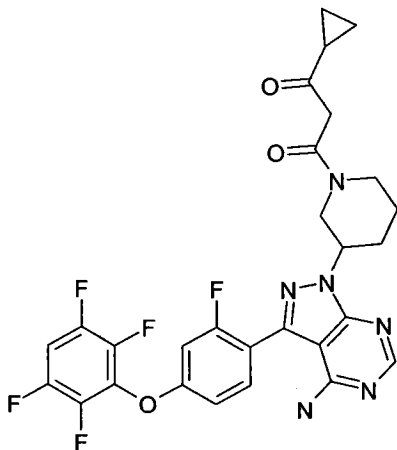
3-циклопропил-3-оксопропановая кислота

Способ получения:

Моногидрат гидроксида лития (0,59 г, 14,7 ммоль, 2,0 экв.) добавляли к раствору метил 3-циклопропил-3-оксопропаноата (1,0 г, 7,03 ммоль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране/воде/метаноле (15 мл, 1/1/1, об./об./об.). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 14 часов, и затем упаривали для удаления растворителя при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде (10 мл), доводили значение pH с помощью 2 н HCl до pH=2, и

затем экстрагировали этилацетатом (20 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением целевого соединения (0,4 г, выход: 44%).

Стадия В:



1-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-3-циклопропилпропан-1,3-дион

Способ получения:

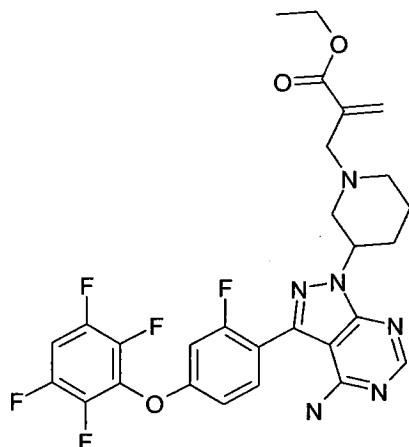
3-циклопропил-3-оксопропановую кислоту (19 мг, 0,15 ммоль, 1,2 экв.), DIPEA (49 мг, 0,38 ммоль, 3,0 экв.) и HATU (72 мг, 0,19 ммоль, 1,5 экв.) добавляли к раствору 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-(пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (60 мг, 0,13 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (2 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,6% NH₄НСО₃, градиент: 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением целевого соединения (25 мг, выход: 34%).

Данные спектроскопии:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=3,003 мин; m/z=587,2 [M+H]⁺; Общее время анализа: 7 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,24-8,23 (м, 1H), 7,99-7,93 (м, 1H), 7,59-7,54 (м, 1H), 7,29-7,26 (м, 1H), 7,13-7,11 (м, 1H), 4,79-4,63 (м, 1H), 4,53-4,50 (м, 0,5H), 4,28-4,25 (м, 0,5H), 3,86-3,70 (м, 3H), 3,15-3,08 (м, 1,5H), 2,85-2,79 (м, 0,5H), 2,24-1,96 (м, 2H), 1,90-1,85 (м, 1H), 1,65-1,53 (м, 1H), 0,93-0,84 (м, 4H).

Пример 68



этил 2-((3-((4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил) пиперидин-1-ил) метил) акрилат

Способ получения:

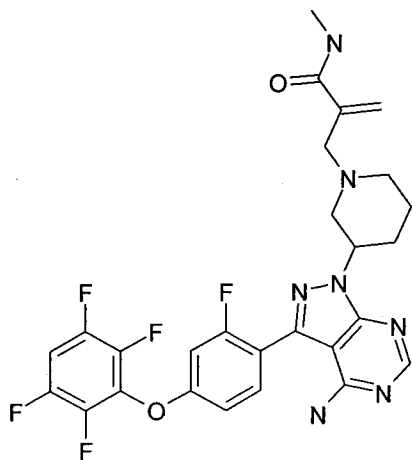
Этил 2-(бромметил)акрилат (53 мг, 0,28 ммоль, 1,2 экв.) и карбонат калия (63 мг, 0,46 ммоль, 2,0 экв.) добавляли к раствору 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-(пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (110 мг, 0,23 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 3 часов и фильтровали. Осадок на фильтре промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,5% HCl, градиент: 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением целевого соединения (38 мг, выход: 28%).

Данные спектроскопии:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная

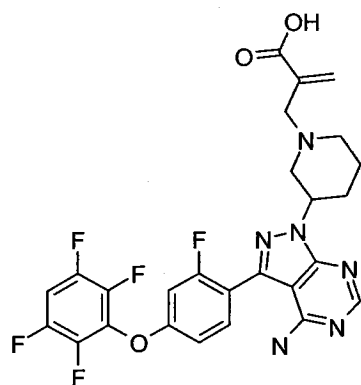
хроматография): Время удерживания=2,654 мин; $m/z=589,2$ $[M+H]^+$;
Общее время анализа: 7 мин.

Пример 69



2-((3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-
тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-
ил)пиперидин-1-ил)метил)-N-метилакриламид

Стадия А:



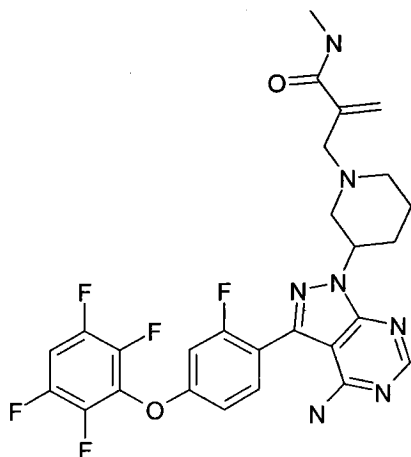
2-((3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-
тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-
ил)пиперидин-1-ил)метил)акриловая кислота

Способ получения:

Моногидрат гидроксида лития (3 мг, 0,076 ммоль, 1,5 экв.) добавляли к раствору этил 2-((3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)акрилата (30 мг, 0,051 ммоль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране/воде/метаноле (1,5 мл, 1/1/1, об./об./об.). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 14 часов, и затем упаривали для удаления растворителя при пониженном

давлении. Остаток растворяли в воде (5 мл), доводили значение pH с помощью 2 н HCl до pH=2, и затем экстрагировали этилацетатом (5 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением целевого соединения (20 мг, выход: 86%).

Стадия В:



2-((3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-N-метилакриламид

Способ получения:

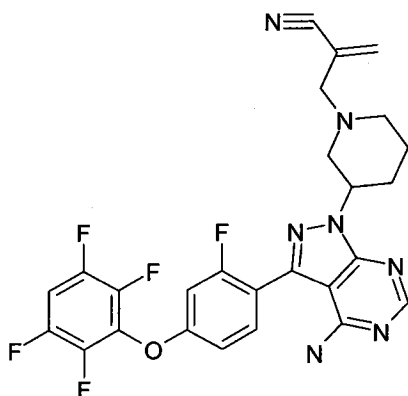
Метиламин (1М в THF, 0,072 мл, 0,072 ммоль, 2,0 экв.), DIPEA (14 мг, 0,107 ммоль, 3,0 экв.) и NATU (20 мг, 0,054 ммоль, 1,5 экв.) добавляли к раствору 2-((3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)акриловой кислоты (20 мг, 0,036 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (1 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,5% HCl, градиент: 10%-100% (объемное соотношение)) с получением гидрохлорида целевого соединения (9 мг, выход: 40%).

Данные спектроскопии:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=3,262 мин; m/z=574,1 [M+H]⁺;

Общее время анализа: 7 мин.

Пример 70



2-((3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)акрилонитрил

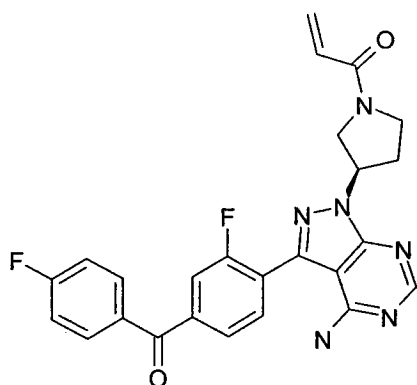
Способ получения:

Цианоуксусную кислоту (10 мг, 0,12 ммоль, 1,0 экв.) и формальдегид (8,5 мг, 0,28 ммоль, 2,4 экв.) добавляли к раствору 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-(пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (56 мг, 0,12 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (3 мл). Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 12 часов и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,6% NH₄НСО₃, градиент: 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением гидрохлорида целевого соединения (3,7 мг, выход: 6%).

Данные спектроскопии:

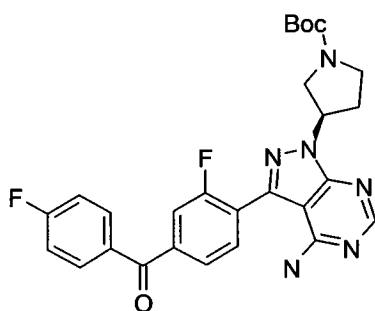
ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=2,458 мин; m/z=542,1 [M+H]⁺; Общее время анализа: 7 мин.

Пример 71



1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(4-фторбензоил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А:



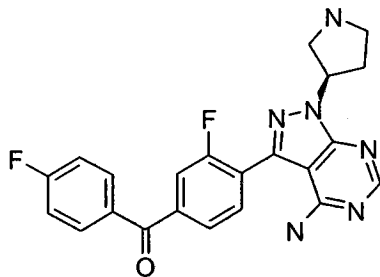
(3R)-трет-бутил 3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(4-фторбензоил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-формиат

Способ получения:

(R)-трет-бутил 3-(4-амино-3-иод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-формиат (100 мг, 0,232 ммоль, 1,0 экв.), (3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)(4-фторфенил)метанон (80 мг, 0,232 ммоль, 1,0 экв.), карбонат калия (96 мг, 0,696 ммоль, 3,0 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (26 мг, 0,023 ммоль, 0,1 экв.) растворяли в 1,4-диоксане/воде (2,4 мл, 5/1, об./об.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 30 минут в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой (10 мл), и затем экстрагировали этилацетатом (10 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью тонкослойной хроматографии (элюент: петролейный

эфир:этилацетат=1:1) с получением целевого соединения (20 мг, выход: 17%).

Стадия В:

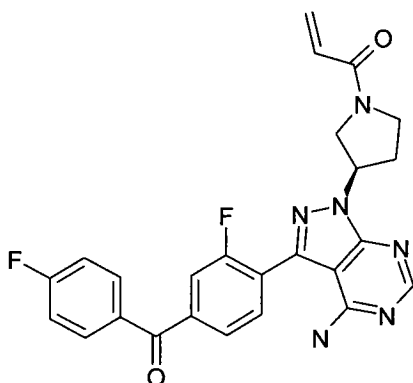


(4-(4-амино-1-((R)-пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-3-фторфенил)(4-фторфенил)метанон

Способ получения:

4М HCl/EA (5 мл) добавляли к раствору (3R)-трет-бутил 3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(4-фторбензоил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-формата (20 мг, 0,038 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением гидрохлорида целевого соединения (18 мг, выход: 100%).

Стадия С:



1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(4-фторбензоил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Способ получения:

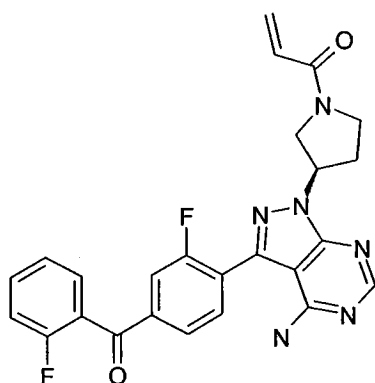
Триэтиламин (12 мг, 0,115 ммоль, 3,0 экв.) и акриловую кислоту (3,4 мг, 0,038 ммоль, 1,0 экв.) последовательно добавляли по каплям к раствору (4-(4-амино-1-((R)-пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-3-фторфенил)(4-

фторфенил)метанона (18 мг, 0,038 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (2 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, гасили водой (5 мл) и разделяли, и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (5 мл) 3 раза. Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,5% HCl, градиент: 10%-100% (объемное соотношение)) с получением гидрохлорида целевого соединения (6,9 мг, выход: 38%).

Данные спектроскопии:

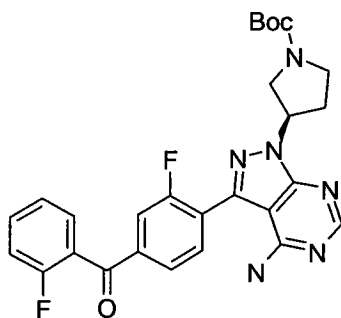
ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=3,424 мин; $m/z=475,1$ $[M+H]^+$; Общее время анализа: 7 мин.

Пример 72



1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2-фторбензоил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А:

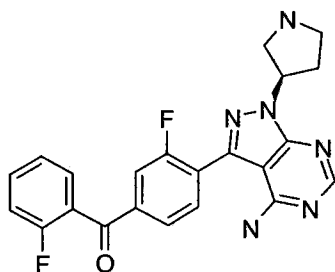


(3R)-трет-бутил 3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2-фторбензоил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-формиат

Способ получения:

(R)-трет-бутил 3-(4-амино-3-иод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-формат (100 мг, 0,232 ммоль, 1,0 экв.), (3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)(2-фторфенил)метанон (144 мг, 0,418 ммоль, 1,8 экв.), карбонат натрия (74 мг, 0,696 ммоль, 3,0 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (26 мг, 0,023 ммоль, 0,1 экв.) растворяли в 1,4-диоксане/воде (2,4 мл, 5/1, об./об.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 30 минут в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию смесь разбавляли водой (10 мл), и затем экстрагировали этилацетатом (10 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью тонкослойной хроматографии (элюент: петролейный эфир:этилацетат=1:1) с получением целевого соединения (40 мг, выход: 33%).

Стадия В:

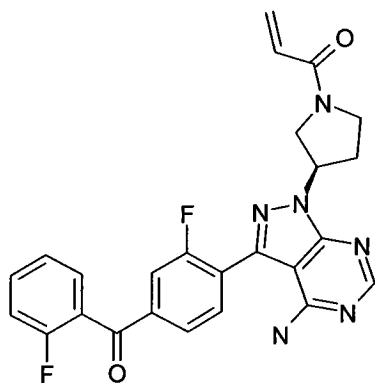


(4-(4-амино-1-((R)-пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-3-фторфенил)(2-фторфенил)метанон

Способ получения:

4M HCl/EA (5 мл) добавляли к раствору (3R)-трет-бутил 3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2-фторбензоил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-формата (40 мг, 0,077 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением гидрохлорида целевого соединения (30 мг, выход: 93%).

Стадия С:



1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2-фторбензоил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Способ получения:

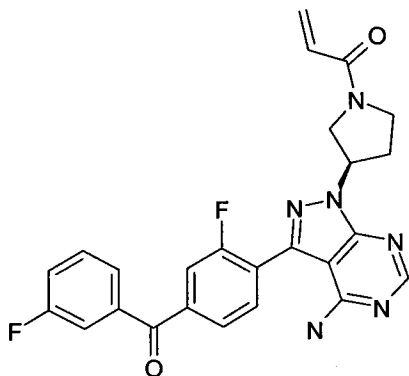
Триэтиламин (14 мг, 0,14 ммоль, 2,0 экв.) и акриловую кислоту (7,0 мг, 0,078 ммоль, 1,1 экв.) последовательно добавляли по каплям к раствору (4-(4-амино-1-((R)-пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-3-фторфенил)(2-фторфенил)метанона (30 мг, 0,071 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (2 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, гасили водой (5 мл) и экстрагировали дихлорметаном (5 мл) 3 раза. Объединенную органическую фазу с безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,6% NH₄HCO₃, градиент 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением целевого соединения (4 мг, выход: 15%).

Данные спектроскопии:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=2,359 мин; m/z=475,1 [M+H]⁺; Общее время анализа: 7 мин.

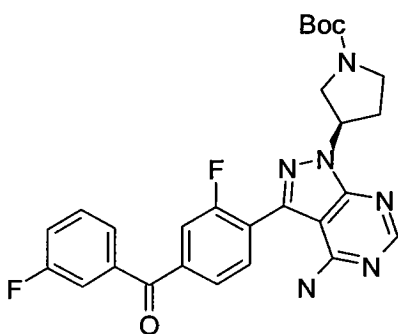
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,29 (с, 1H), 7,76-7,64 (м, 5H), 7,41 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,33 (т, J=8,8 Гц, 1H), 6,70-6,55 (м, 1H), 6,32-6,28 (м, 1H), 5,79-5,76 (м, 1H), 5,65-5,56 (м, 1H), 4,20-4,04 (м, 2,5H), 3,93-3,85 (м, 1H), 3,76-3,73 (м, 0,5H), 2,64-2,49 (м, 2H).

Пример 73



1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фторбензоил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А:



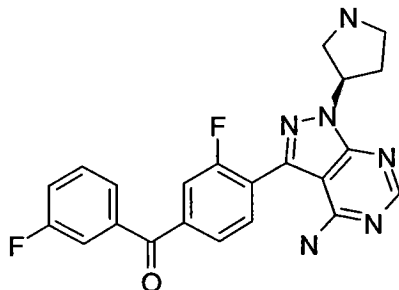
(3R)-трет-бутил 3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фторбензоил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-формиат

Способ получения:

(R)-трет-бутил 3-(4-амино-3-иод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-формиат (140 мг, 0,32 ммоль, 1,0 экв.), (3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)(3-фторфенил)метанон (224 мг, 0,64 ммоль, 2,0 экв.), карбонат натрия (101 мг, 0,96 ммоль, 3,0 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (34 мг, 0,03 ммоль, 0,1 экв.) растворяли в 1,4-диоксане/воде (6 мл, 5/1, об./об.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 30 минут в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляли водой (10 мл), и затем экстрагировали этилацетатом (10 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью

тонкослойной хроматографии (элюент: петролейный эфир:этилацетат=1:1) с получением целевого соединения (50 мг, выход: 23%).

Стадия В:

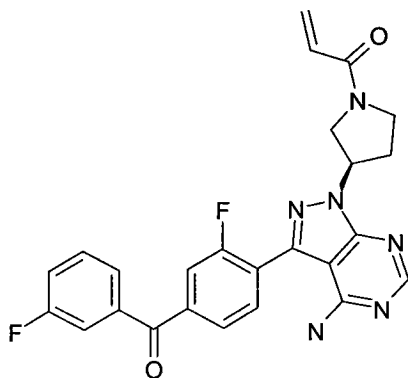


(4-(4-амино-1-((R)-пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-3-фторфенил)(3-фторфенил)метанон

Способ получения:

4М HCl/EA (5 мл) добавляли к раствору (3R)-трет-бутил 3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фторбензоил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-формата (50 мг, 0,096 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением гидрохлорида целевого соединения (40 мг, выход: 99%).

Стадия С:



1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фторбензоил)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Способ получения:

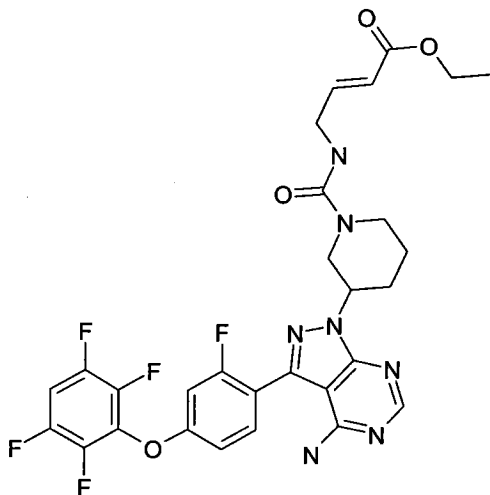
Триэтиламин (19 мг, 0,19 ммоль, 2,0 экв.) и акриловую кислоту (9,5 мг, 0,105 ммоль, 1,1 экв.) последовательно добавляли по каплям к раствору (4-(4-амино-1-((R)-пирролидин-3-

ил) -1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-3-фторфенил) (3-фторфенил)метанона (40 мг, 0,096 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (2 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, гасили водой (5 мл), разделяли и экстрагировали дихлорметаном (5 мл) 3 раза. Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,5% HCl, градиент 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением гидрохлорида целевого соединения (0,5 мг, выход: 1%).

Данные спектроскопии:

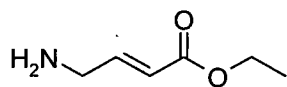
ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=2,522 мин; $m/z=475,1$ $[M+H]^+$; Общее время анализа: 7 мин.

Пример 74



этил 4-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксамид)бут-2-еноат

Стадия А:

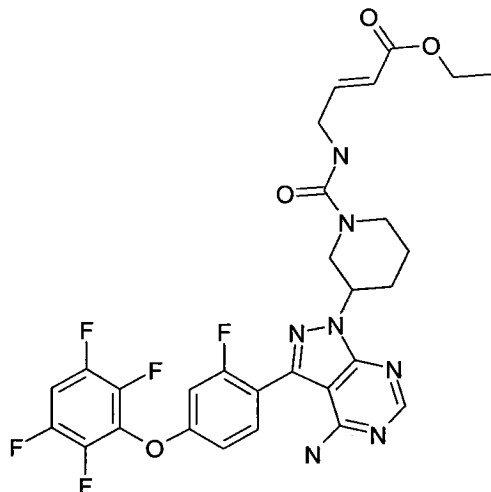


этил 4-аминобут-2-еноат

Способ получения:

Водный раствор аммиака (10 мл) добавляли к раствору этил 4-бромбут-2-еноата (1,0 г, 5,18 ммоль, 1,0 экв.) в воде (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением целевого соединения (0,7 г, выход: 100%).

Стадия В:



этил 4-((3-((4-амино-3-((2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксамид)бут-2-еноат

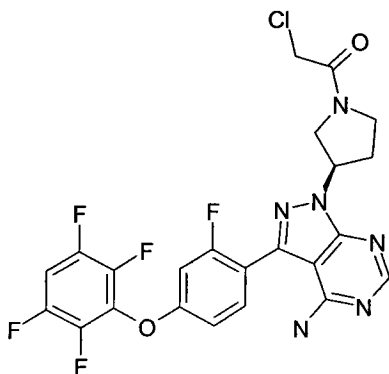
Способ получения:

N,N'-карбонилдиимидазол (109 мг, 0,63 ммоль, 2,0 экв.) добавляли к раствору 3-((2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-((пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин) (48 мг, 0,1 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 1 часа, затем добавляли этил 4-аминобут-2-еноат (26 мг, 0,2 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 6 часов при 90°C, охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (10 мл), и затем экстрагировали этилацетатом (10 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью тонкослойной хроматографии (элюент: петролейный эфир:этилацетат=1:1) с получением целевого соединения (15 мг, выход: 24%).

Данные спектроскопии:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=0,821 мин; $m/z=632,1$ $[M+H]^+$; Общее время анализа: 1,5 мин.

Пример 75



1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)-2-хлорэтанон

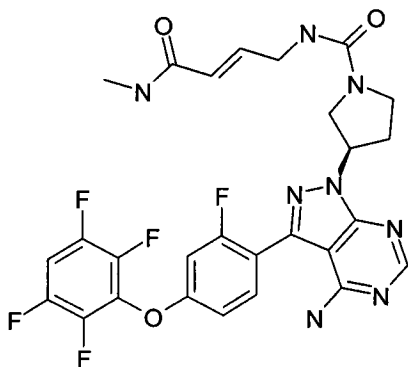
Способ получения:

Триэтиламин (44 мг, 0,43 ммоль, 2,0 экв.) и хлорацетилхлорид (24 мг, 0,22 ммоль, 1,0 экв.) добавляли по каплям к раствору 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-((R)-пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (100 мг, 0,22 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (3 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, гасили водой (5 мл), и экстрагировали дихлорметаном (5 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/7% NH_4HCO_3 , градиент: 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением целевого соединения (17 мг, выход: 14%).

Данные спектроскопии:

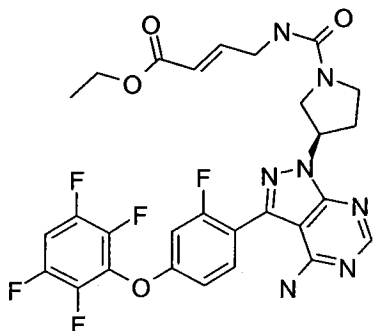
ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=2,734 мин; $m/z=539,0$ $[M+H]^+$; Общее время анализа: 7 мин.

Пример 76



(3R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-N-(4-(метиламино)-4-оксо-бут-2-енил)пирролидин-1-карбоксамид

Стадия А:



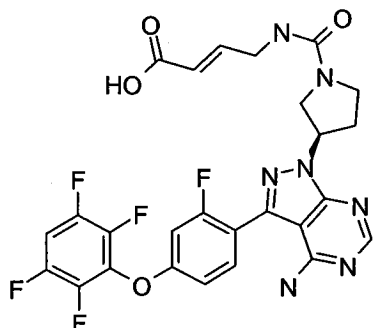
(Е)-этил 4-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксамидо)бут-2-еноат

Способ получения:

N,N'-карбонилдиимидазол (21 мг, 0,13 ммоль, 1,0 экв.) добавляли к раствору 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-((R)-пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (60 мг, 0,13 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 1 часа, затем добавляли этил 4-аминобут-2-еноат (34 мг, 0,26 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 6 часов при 90°C, охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (10 мл), и затем экстрагировали этилацетатом (10 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью

тонкослойной хроматографии (элюент: петролейный эфир:этилацетат=1:1) с получением целевого соединения (30 мг, выход: 37%).

Стадия В:

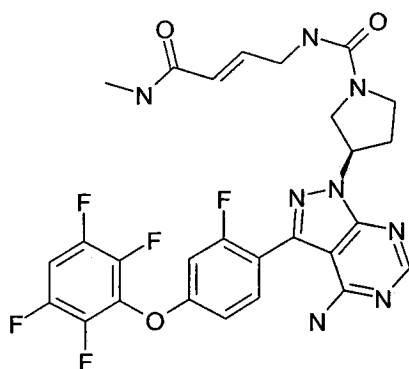


4-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксамидо)бут-2-еновая кислота

Способ получения:

Моногидрат гидроксида лития (6 мг, 0,15 ммоль, 3,0 экв.) добавляли к раствору этил 4-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксамидо)бут-2-еноата (30 мг, 0,05 ммоль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране/воде/метаноле (3 мл, 1/1/1, об./об./об.). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов, и затем упаривали для удаления растворителя при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде (10 мл), доводили значение pH с помощью 2 н HCl до pH=2, и затем экстрагировали этилацетатом (20 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением целевого соединения (30 мг, выход: 100%).

Стадия С:



(3R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфеноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-N-(4-(метиламино)-4-оксо-бут-2-енил)пирролидин-1-карбоксамид

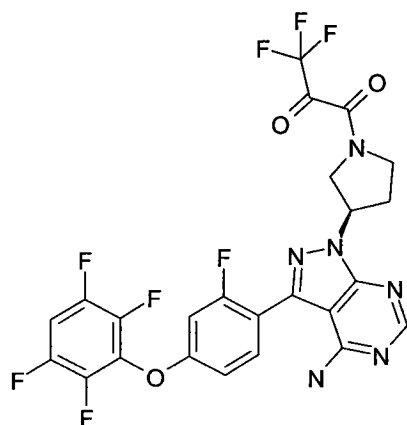
Способ получения:

Метиламин (5 мг, 0,15 ммоль, 3,0 экв.) и HATU (29 мг, 0,075 ммоль, 1,5 экв.) добавляли к раствору 4-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфеноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксамидо)бут-2-еновой кислоты (30 мг, 0,05 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (3 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 3 часов, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/7% NH₄НСО₃, градиент: 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением целевого соединения (5 мг, выход: 16%).

Данные спектроскопии:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=0,854 мин; m/z=603,1 [M+H]⁺; Общее время анализа: 1,5 мин.

Пример 77



1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)-3,3,3-трифторпропан-1,2-дион

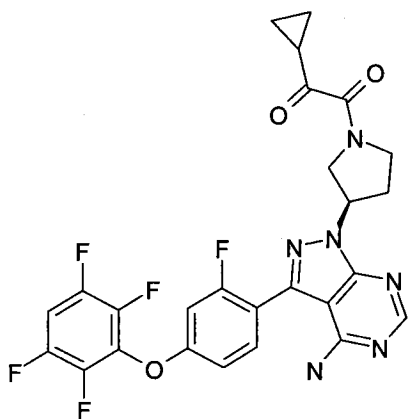
Способ получения:

DIPEA (84 мг, 0,65 ммоль, 3,0 экв.) и этил 4,4,4-трифторацетоацетат добавляли к раствору 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-((R)-пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (100 мг, 0,216 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (3 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 часов, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,5% HCl, градиент: 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением целевого соединения (6,7 мг, выход: 5,3%).

Данные спектроскопии:

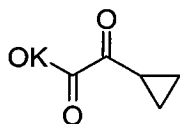
ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=4,127 мин; m/z=588,9 [M+H]⁺; Общее время анализа: 7 мин.

Пример 78



1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)-2-циклопропилэтан-1,2-дион

Стадия А:

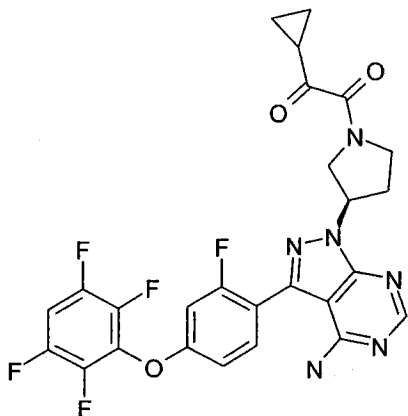


калий 2-циклопропил-2-оксоацетат

Способ получения:

1 н Гидроксида калия (0,7 мл, 0,70 ммоль, 1,0 экв.) добавляли к раствору этил 2-циклопропил-2-оксоацетата (100 мг, 0,70 ммоль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране/воде (2 мл, 1/1, об./об.). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением целевого соединения (85 мг, выход: 79%).

Стадия В:



1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-

ил) пирролидин-1-ил)-2-циклопропилэтан-1,2-дион

Способ получения:

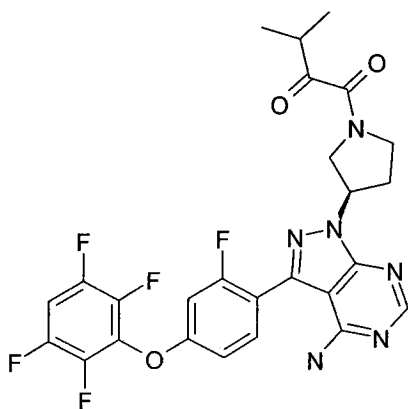
Калий 2-циклопропил-2-оксо ацетат (66 мг, 0,43 ммоль, 2,0 экв.), DIPEA (84 мг, 0,65 ммоль, 3,0 экв.) и PyBrop (12 мг, 0,24 ммоль, 1,1 экв.) добавляли к раствору 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-((R)-пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (100 мг, 0,22 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (3 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/7% NH₄HCO₃, градиент: 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением целевого соединения (53 мг, выход: 44%).

Данные спектроскопии:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=2,943 мин; m/z=559,1 [M+H]⁺; Общее время анализа: 7 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,37-8,35 (м, 1H), 7,57 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,10-7,05 (м, 1H), 6,95-6,89 (м, 2H), 5,60-5,54 (м, 1H), 4,21-3,88 (м, 3,5H), 3,80-3,72 (м, 0,5H), 2,73-2,48 (м, 3H), 1,25-1,05 (м, 4H).

Пример 79



1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-метилбутан-1,2-дион

Способ получения:

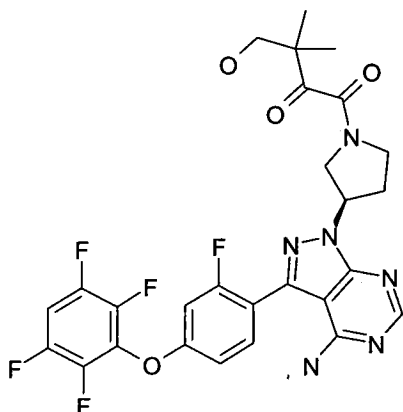
Натрий 3-метил-2-оксо-бутаноат (45 мг, 0,32 ммоль, 1,5 экв.), DIPEA (84 мг, 0,65 ммоль, 3,0 экв.) и PyBrop (100 мг, 0,22 ммоль, 1,0 экв.) добавляли к раствору 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-((R)-пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (100 мг, 0,22 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (2 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/7% NH₄HCO₃, градиент: 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением целевого соединения (51 мг, выход: 42%).

Данные спектроскопии:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=3,275 мин; m/z=561,0 [M+H]⁺; Общее время анализа: 7 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,37-8,36 (м, 1H), 7,55-7,50 (м, 1H), 7,10-7,05 (м, 1H), 6,95-6,88 (м, 2H), 5,60-5,55 (м, 1H), 4,15-3,4 (м, 4H), 3,42-3,37 (м, 1H), 2,58-2,48 (м, 2H), 1,14-1,01 (м, 6H).

Пример 80



1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)-4-гидрокси-3,3-диметилбутан-1,2-дион

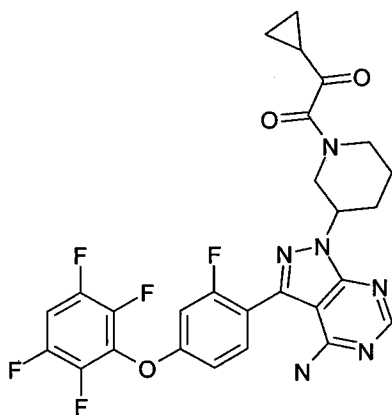
Способ получения:

4,4-диметил-дигидрофуран-2,3-дион (15 мг, 0,12 ммоль, 2,0 экв.) и DMAP (1,3 мг, 0,01 ммоль, 0,1 экв.) добавляли к раствору 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-((R)-пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (50 мг, 0,11 ммоль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 3 часов, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода, градиент: 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением целевого соединения (0,8 мг, выход: 1,3%).

Данные спектроскопии:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=4,564 мин; $m/z=591,2$ $[M+H]^+$; Общее время анализа: 7 мин.

Пример 81



1-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-циклопропилэтан-1,2-дион

Способ получения:

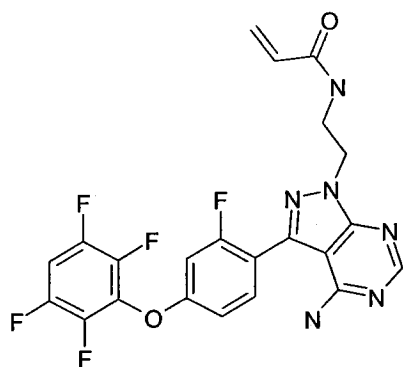
Калий 2-циклопропил-2-оксоацетат (20 мг, 0,13 ммоль, 1,1 экв.), DIPEA (51 мг, 0,39 ммоль, 3,0 экв.) и PyBrop (56 мг, 0,12 ммоль, 1,0 экв.) добавляли к раствору 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-(пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (60 мг, 0,13 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в

течение 12 часов, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,6% NH_4HCO_3 , градиент: 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением целевого соединения (17 мг, выход: 6%).

Данные спектроскопии:

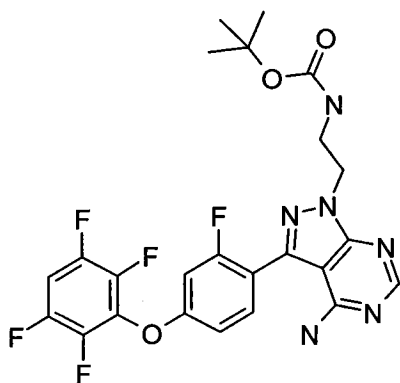
ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=2,938 мин; $m/z=573,5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; Общее время анализа: 7 мин.

Пример 82



N-(2-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)акриламид

Стадия А:

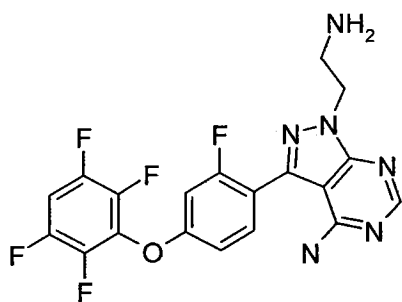


трет-бутил 2-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этилкарбамат

Способ получения:

трет-бутил 2-бромэтилкарбамат (114 мг, 0,51 ммоль, 2,0 экв.), карбонат калия (70 мг, 0,51 ммоль, 2,0 экв.) и йодид натрия (3,8 мг, 0,025 ммоль, 0,1 экв.) добавляли к раствору 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (100 мг, 0,25 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 14 часов и фильтровали. Осадок на фильтре промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат) с получением целевого соединения (50 мг, выход: 37%).

Стадия В:

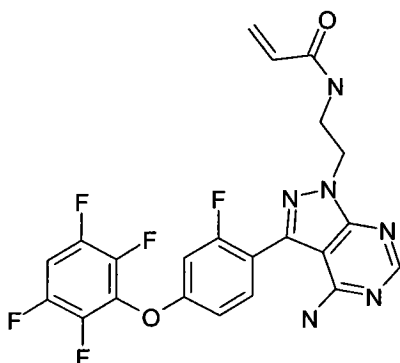


1-(2-аминоэтил)-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

Способ получения:

4М HCl/EA (2 мл) добавляли к раствору трет-бутил 2-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этилкарбамата (50 мг, 0,093 ммоль) в дихлорметане (2 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением гидрохлорида целевого соединения (44 мг, выход: 100%).

Стадия С:



N-(2-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)акриламид

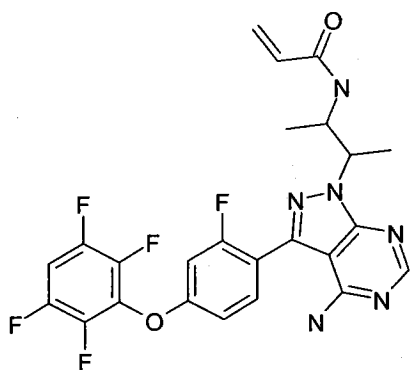
Способ получения:

Триэтиламин (28 мг, 0,28 ммоль, 3,0 экв.) и акрилоилхлорид (8,4 мг, 0,093 ммоль, 1,0 экв.) последовательно добавляли к раствору 1-(2-аминоэтил)-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (44 мг, 0,093 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (3 мл) при -15°C . Реакционную смесь перемешивали при -15°C в течение 1 часа, и затем гасили водой (5 мл) и разделяли. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (5 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,5% HCl, градиент: 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением целевого соединения (5 мг, выход: 11%).

Данные спектроскопии:

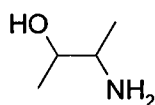
ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=2,552 мин; $m/z=491,0$ $[\text{M}+\text{H}]^{+}$; Общее время анализа: 7 мин.

Пример 83



N-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)бутан-2-ил) акриламид

Стадия А:

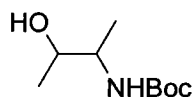


3-аминобутан-2-ол

Способ получения:

Формиат аммония (10,8 г, 171,1 ммоль, 6,8 экв.) и Pd/C (300 мг) добавляли к раствору 3-нитробутан-2-ола (3,0 г, 25,2 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением целевого соединения (2,0 г, выход: 88%).

Стадия В:



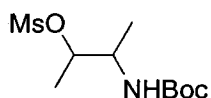
трет-бутил 3-гидроксибутан-2-илкарбамат

Способ получения:

Вос20 (4,9 г, 22,5 ммоль, 1,1 экв.) и триэтиламин (4,54 г, 45,0 ммоль, 2,0 экв.) добавляли к раствору 3-аминобутан-2-ола (2,0 г, 22,5 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов и промывали водой (20 мл) 2 раза и насыщенным соевым раствором (20 мл) 1 раз. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом

натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением целевого соединения (600 мг, выход: 14%).

Стадия С:

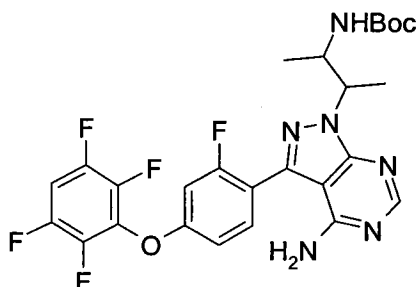


3-(трет-бутоксикарбонил)бутан-2-ил метансульфонат

Способ получения:

Триэтиламин (640 мг, 6,34 ммоль, 2,0 экв.) и метансульфонилхлорид (540 мг, 4,76 ммоль, 1,5 экв.) последовательно добавляли к раствору трет-бутил 3-гидроксипутан-2-илкарбамата (600 мг, 3,17 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 3 часов, гасили насыщенным NaHCO₃ (20 мл), и затем экстрагировали дихлорметаном (20 мл) 2 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением целевого соединения (500 мг, выход: 59%).

Стадия D:



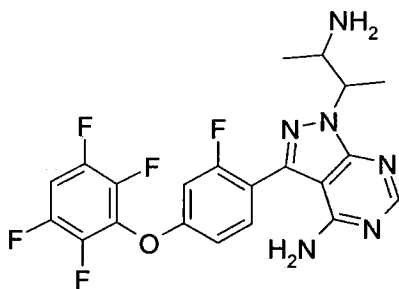
трет-бутил 3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)бутан-2-илкарбамат

Способ получения:

Карбонат цезия (165 мг, 0,51 ммоль, 2,0 экв.) и 3-(трет-бутоксикарбонил)бутан-2-ил метансульфонат (136 мг, 0,51 ммоль, 2,0 экв.) добавляли к раствору 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (100 мг, 0,25 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре 85°C в течение 3 часов, охлаждали

до комнатной температуры и фильтровали. Осадок на фильтре промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали и сушили в центробежной сушилке, получая сырой продукт, который очищали с помощью тонкослойной хроматографии (элюент: петролейный эфир:этилацетат=1:1) с получением целевого соединения (45 мг, выход: 31%).

Стадия Е:

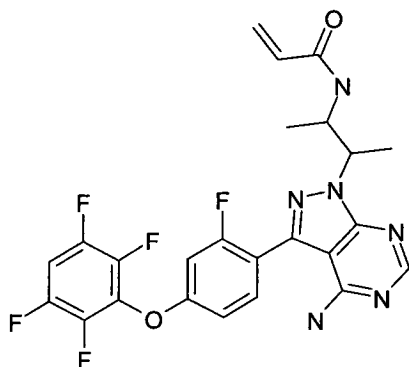


1-(3-аминобутан-2-ил)-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфеноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амин

Способ получения:

4М HCl/EA (5 мл) добавляли к раствору трет-бутил 3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфеноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)бутан-2-илкарбамата (45 мг, 0,082 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением гидрохлорида целевого соединения (35 мг, выход: 85%).

Стадия F:



N-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфеноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)бутан-2-ил)акриламид

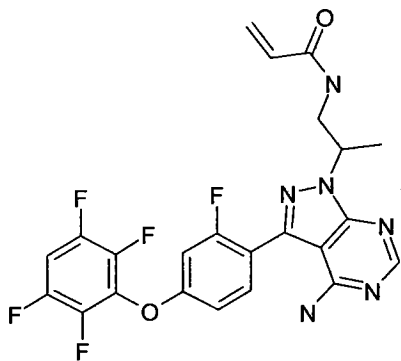
Способ получения:

Триэтиламин (15 мг, 0,15 ммоль, 2,0 экв.) и акрилоилхлорид (7 мг, 0,083 ммоль, 1,1 экв.) последовательно добавляли по каплям к раствору 1-(3-аминобутан-2-ил)-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (35 мг, 0,075 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (3 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов, и затем гасили водой (5 мл). Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (5 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,5% HCl, градиент: 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением целевого соединения (3,0 мг, выход: 8%).

Данные спектроскопии:

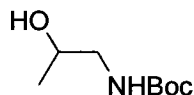
ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=4,038 мин; $m/z=519,1$ $[M+H]^+$; Общее время анализа: 7 мин.

Пример 84



N-(2-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пропил) акриламид

Стадия А:

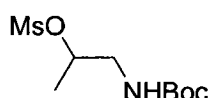


трет-бутил 2-гидроксипропилкарбамат

Способ получения:

Вос20 (29 г, 0,13 моль, 1,0 экв.) и триэтиламин (37 мл, 0,27 моль, 2,0 экв.) добавляли к раствору 1-амино-пропан-2-ола (10 г, 0,13 моль, 1,0 экв.) в дихлорметане (200 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов и промывали водой (100 мл) 2 раза и насыщенным соевым раствором (100 мл) 1 раз. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением целевого соединения (20 г, выход: 87%).

Стадия В:

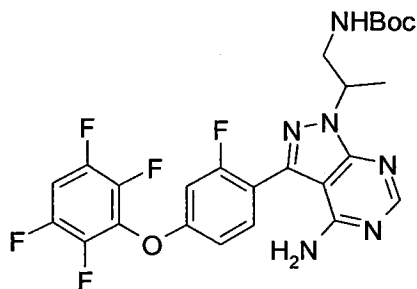


1-(трет-бутоксикарбонил)пропан-2-ил метансульфонат

Способ получения:

Триэтиламин (1,15 г, 11,4 ммоль, 2,0 экв.) и метансульфонилхлорид (0,98 г, 8,6 ммоль, 1,5 экв.) последовательно добавляли к раствору трет-бутил 2-гидроксипропилкарбамата (1,0 г, 5,7 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (10 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 3 часов, гасили насыщенным NaHCO₃ (20 мл) и разделяли. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (10 мл) 2 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением целевого соединения (0,8 г, выход: 69%).

Стадия С:

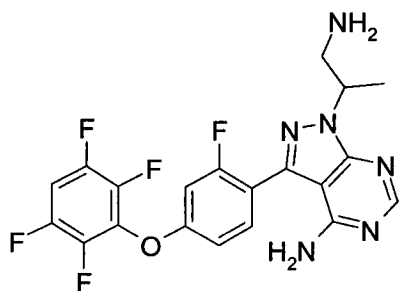


трет-бутил 2-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфеноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-1-ил)пропилкарбамат

Способ получения:

Карбонат цезия (165 мг, 0,51 ммоль, 2,0 экв.) и 1-(трет-бутоксикарбонил)пропан-2-ил метансульфонат (128 мг, 0,51 ммоль, 2,0 экв.) добавляли к раствору 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (100 мг, 0,25 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре 85°C в течение 3 часов, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Осадок на фильтре промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир:этилацетат) с получением целевого соединения (30 мг, выход: 21%).

Стадия D:

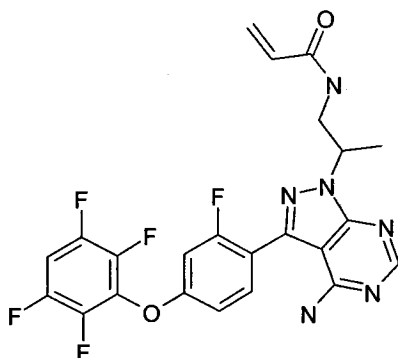


1-(1-аминопропан-2-ил)-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

Способ получения:

4M HCl/EA (5 мл) добавляли к раствору трет-бутил 2-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пропилкарбамата (30 мг, 0,054 ммоль) в этилацетате (5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением гидрохлорида целевого соединения (20 мг, выход: 77%).

Стадия E:



N-(2-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пропил)акриламид

Способ получения:

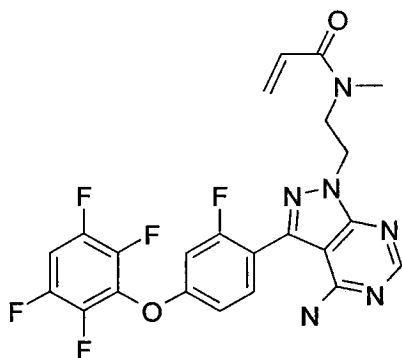
Триэтиламин (8,4 мг, 0,084 ммоль, 2,0 экв.) и акриловый ангидрид (6,3 мг, 0,05 ммоль, 1,2 экв.) последовательно добавляли по каплям к раствору 1-(1-аминопропан-2-ил)-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (20 мг, 0,042 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (2 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов, и затем гасили водой (5 мл) и экстрагировали дихлорметаном (5 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода, градиент: 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением целевого соединения (5,0 мг, выход: 24%).

Данные спектроскопии:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=3,912 мин; $m/z=505,0$ $[M+H]^+$; Общее время анализа: 7 мин.

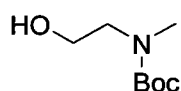
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,34 (с, 1H), 7,74 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,55-7,48 (м, 1H), 7,13-7,06 (м, 2H), 6,10-6,08 (м, 2H), 5,60-5,57 (м, 1H), 5,27-5,24 (м, 1H), 3,82-3,73 (м, 2H), 1,66-1,64 (м, 3H).

Пример 85



N-(2-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-N-метилакриламид

Стадия А:

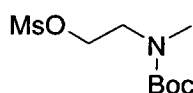


трет-бутил 2-гидроксиэтил(метил)карбамат

Способ получения:

Вос20 (8,0 г, 36,6 ммоль, 1,1 экв.) и триэтиламин (6,75 г, 66,5 ммоль, 2,0 экв.) добавляли к раствору 2-(метиламино)этанола (2,5 г, 33,3 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов и промывали водой (30 мл) 2 раза и насыщенным соевым раствором (30 мл) 1 раз. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением целевого соединения (5,8 г, выход: 100%).

Стадия В:



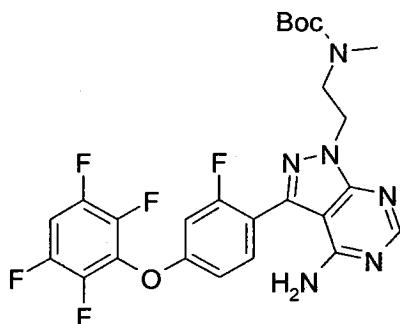
2-(трет-бутоксикарбонил)этил метансульфонат

Способ получения:

Триэтиламин (2,31 г, 22,8 ммоль, 2,0 экв.) и метансульфонилхлорид (1,96 г, 17,7 ммоль, 1,5 экв.) последовательно добавляли к раствору трет-бутил 2-гидроксиэтил(метил)карбамата (2,0 г, 11,4 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (20 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали

при 20°C в течение 3 часов, гасили насыщенным NaHCO_3 (20 мл) и разделяли. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (20 мл) 2 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением целевого соединения (2,8 г, выход: 100%).

Стадия С:

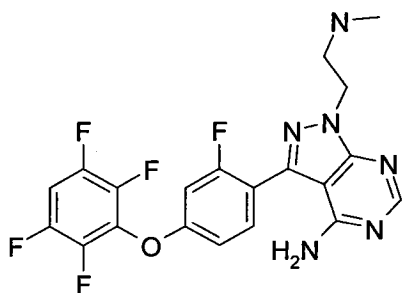


трет-бутил
2-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил(метил)карбамат

Способ получения:

Карбонат цезия (116 мг, 0,36 ммоль, 2,0 экв.) и 2-(трет-бутоксикарбонил)этил метансульфонат (90 мг, 0,36 ммоль, 2,0 экв.) добавляли к раствору 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (70 мг, 0,18 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре 85°C в течение 3 часов, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Осадок на фильтре промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали и сушили в центробежной сушилке, получая сырой продукт, который очищали с помощью тонкослойной хроматографии (элюент: петролейный эфир:этилацетат=1:1) с получением целевого соединения (50 мг, выход: 52%).

Стадия D:

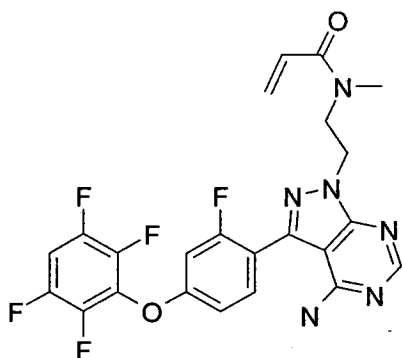


3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-(2-(метиламино)этил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

Способ получения:

4М HCl/EA (5 мл) добавляли к раствору трет-бутил 2-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил(метил)карбамата (50 мг, 0,092 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением гидрохлорида целевого соединения (44 мг, выход: 100%).

Стадия Е:



N-(2-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-N-метилакриламид

Способ получения:

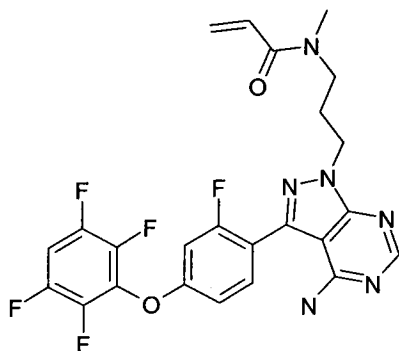
Триэтиламин (28 мг, 0,28 ммоль, 3,0 экв.) и акрилоилхлорид (17 мг, 0,092 ммоль, 1,0 экв.) последовательно добавляли по каплям к раствору 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-(2-(метиламино)этил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (50 мг, 0,092 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (3 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов, и затем гасили водой (5 мл), экстрагировали дихлорметаном (5 мл)

3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,5% HCl, градиент: 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением целевого соединения (7,7 мг, выход: 16%).

Данные спектроскопии:

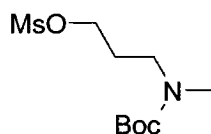
ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=3,872 мин; $m/z=505,0$ $[M+H]^+$; Общее время анализа: 7 мин.

Пример 86



N-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пропил)-N-метилакриламид

Стадия А:



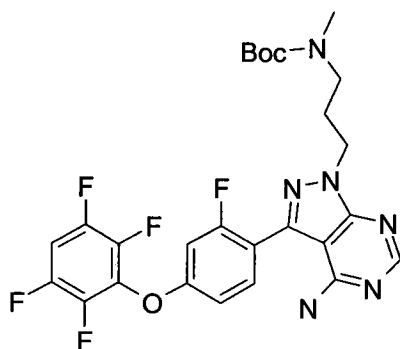
3-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)пропил метансульфонат

Способ получения:

Триэтиламин (2,88 г, 28,5 ммоль, 2,0 экв.) и метансульфонилхлорид (1,64 г, 14,3 ммоль, 1,0 экв.) последовательно добавляли к раствору трет-бутил 3-гидроксипропил(метил)карбамата (1,8 г, 14,3 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (10 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали

при 20°C в течение 3 часов, гасили насыщенным NaHCO_3 (20 мл) и разделяли. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (20 мл) 2 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением целевого соединения (3,8 г, выход: 100%).

Стадия В:

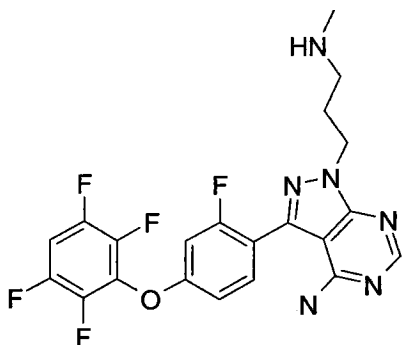


трет-бутил 3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пропил (метил) карбамат

Способ получения:

Карбонат цезия (331 мг, 1,02 ммоль, 2,0 экв.) и 3-(трет-бутоксикарбонил)пропил метансульфонат (272 мг, 1,02 ммоль, 2,0 экв.) добавляли к раствору 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (200 мг, 0,51 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре 85°C в течение 3 часов, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Осадок на фильтре промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью тонкослойной хроматографии (элюент: петролейный эфир:этилацетат=1:1) с получением целевого соединения (58 мг, выход: 20%).

Стадия С:

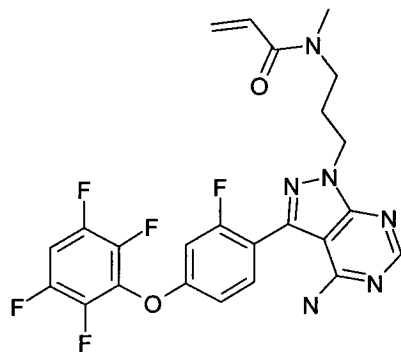


3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-(3-(метиламино)пропил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

Способ получения:

4М HCl/EA (5 мл) добавляли к раствору трет-бутил 3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пропил(метил)карбамата (50 мг, 0,089 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением гидрохлорида целевого соединения (45 мг, выход: 100%).

Стадия D:



N-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пропил)-N-метилакриламид

Способ получения:

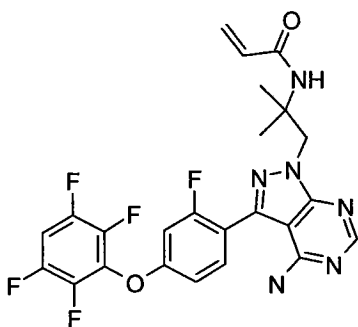
Триэтиламин (27 мг, 0,27 ммоль, 3,0 экв.) и акрилоилхлорид (8 мг, 0,089 ммоль, 1,0 экв.) последовательно добавляли по каплям к раствору 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-(3-(метиламино)пропил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (45 мг, 0,089 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (3 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов, и

затем гасили водой (5 мл), экстрагировали дихлорметаном (5 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,5% HCl, градиент: 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением гидрохлорида целевого соединения (2,3 мг, выход: 5%).

Данные спектроскопии:

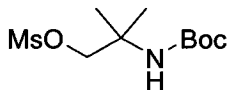
ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=4,010 мин; $m/z=519,2$ $[M+H]^+$; Общее время анализа: 7 мин.

Пример 87



N-(1-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ил) акриламид

Стадия А:



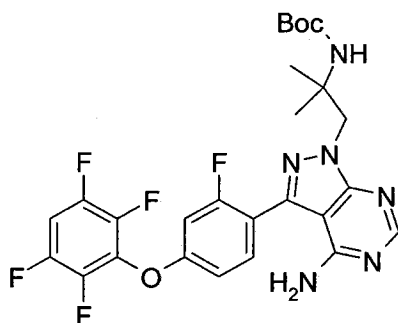
2-(трет-бутоксикарбонил)-2-метилпропил метансульфонат

Способ получения:

Триэтиламин (1,60 г, 15,9 ммоль, 3,0 экв.) и метансульфонилхлорид (908 мг, 7,93 ммоль, 1,5 экв.) последовательно добавляли к раствору трет-бутил 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил-карбамата (1,0 г, 5,28 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (10 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов, гасили насыщенным NaHCO_3 (20 мл),

разделяли и затем экстрагировали дихлорметаном (20 мл) 2 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением целевого соединения (0,4 г, выход: 28%).

Стадия В:

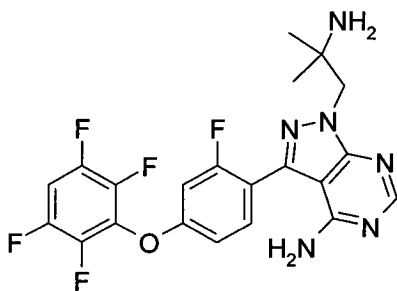


трет-бутил 1-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2-метилпропан-2-илкарбамат

Способ получения:

Карбонат цезия (249 мг, 0,76 ммоль, 2,0 экв.) и 2-(трет-бутоксикарбонил)-2-метилпропил метансульфонат (272 мг, 1,02 ммоль, 2,0 экв.) добавляли к раствору 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (150 мг, 0,38 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 3 часов, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Осадок на фильтре промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали и сушили в центробежной сушилке, получая сырой продукт, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода, градиент: 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением целевого соединения (50 мг, выход: 23%).

Стадия С:

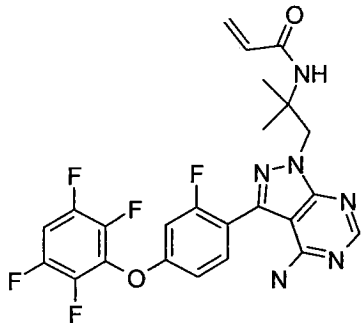


1-(2-амино-2-метилпропил)-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

Способ получения:

4M HCl/EA (5 мл) добавляли к раствору трет-бутил 1-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ил-карбамата (20 мг, 0,035 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением гидрохлорида целевого соединения (18 мг, выход: 100%).

Стадия D:



N-(1-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ил)акриламид

Способ получения:

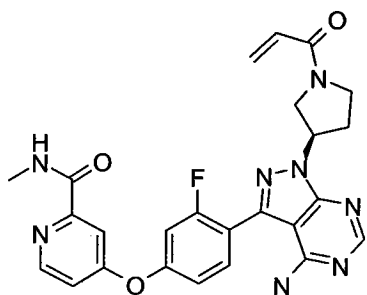
Триэтиламин (12 мг, 0,12 ммоль, 3,0 экв.) и акрилоилхлорид (3,6 мг, 0,043 ммоль, 1,0 экв.) последовательно добавляли по каплям к раствору 1-(2-амино-2-метилпропил)-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (20 мг, 0,043 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (3 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов, и затем гасили водой (5 мл), экстрагировали дихлорметаном (5 мл)

3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,5% HCl, градиент: 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением гидрохлорида целевого соединения (0,8 мг, выход: 3,6%).

Данные спектроскопии:

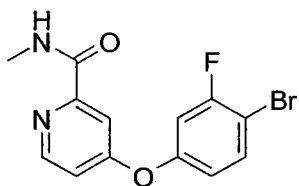
ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=0,492 мин; $m/z=519,1$ $[M+H]^+$; Общее время анализа: 1,5 мин.

Пример 88



4-(4-(1-((R)-1-акрилоилпирролидин-3-ил)-4-амино-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-3-фторфенокси)-N-метилпиколинамид

Стадия А:



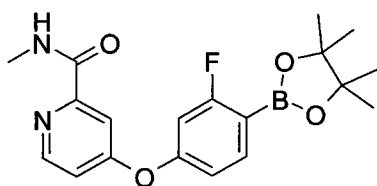
4-(3-фтор-4-бромфенокси)-N-метилпиколинамид

Способ получения:

Трет-бутоксид калия (177 мг, 1,58 ммоль, 1,0 экв.) добавляли к раствору 4-бром-3-фторфенола (300 мг, 1,58 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, с последующим добавлением 4-хлор-N-метилпиколинамида (282 мг, 1,66 ммоль, 1,05 экв.) и карбоната калия (229 мг, 1,66 ммоль, 1,05 экв.).

Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 14 часов в атмосфере азота, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Осадок на фильтре промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали и сушили в центробежной сушилке, получая сырой продукт с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода, градиент: 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением целевого соединения (95 мг, выход: 19%).

Стадия В:

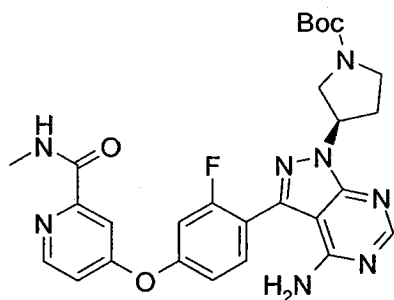


4-(3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)-N-метилпиколинамид

Способ получения:

4-(4-бром-3-фторфенокси)-N-метилпиридин амид (95 мг, 0,29 ммоль, 1,0 экв.), бис(пинаколято)дифторборон (88 мг, 0,35 ммоль, 1,2 экв.), ацетат калия (86 мг, 0,87 ммоль, 3,0 экв.) и (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)дихлорпалладий (13 мг, 0,017 ммоль, 0,06 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (10 мл), и перемешивали в течение 12 часов при 80°C в атмосфере азота. Реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта (100 мг, выход: 93%), который использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия С:



(3R)-трет-бутил

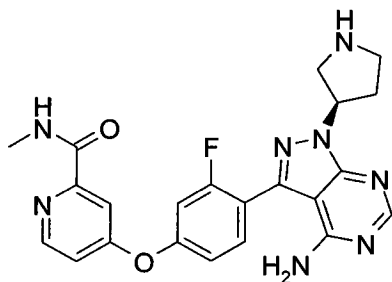
3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2-

(метилкарбамоил) пиридин-4-илокси) фенил) -1H-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-1-ил) пирролидин-1-формиат

Способ получения:

(R) -трет-бутил 3-(4-амино-3-иод-1H-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-1-ил) пирролидин-1-формиат (52 мг, 0,12 ммоль, 1,0 экв.), 4-(3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) феноксид) -N-метилпиколинамид (45 мг, 0,12 ммоль, 1,0 экв.), фосфат калия (51 мг, 0,24 ммоль, 2,0 экв.) и Pd-118 (8 мг, 0,012 ммоль, 0,1 экв.) растворяли в 1,4-диоксане/воде (4 мл, 3/1, об./об.). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 40 минут в атмосфере азота с помощью микроволнового излучения. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат) с получением целевого соединения (15 мг, выход: 24%).

Стадия D:



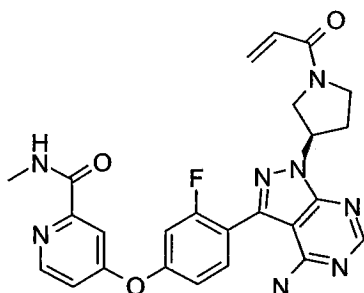
4-(4-(4-амино-1-((R)-пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-3-ил) -3-фторфеноксид) -N-метилпиколинамид

Способ получения:

4M HCl/EA (5 мл) добавляли к раствору (3R)-трет-бутил 3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2-(метилкарбамоил) пиридин-4-илокси) фенил) -1H-пиразоло [3, 4-d] пиримидин-1-ил) пирролидин-1-формиата (15 мг, 0,028 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением гидрохлорида целевого соединения (10 мг, выход:

81%).

Стадия E:



4-(4-(1-((R)-1-акрилоилпирролидин-3-ил)-4-амино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-3-фторфенокси)-N-метилпиколинамид

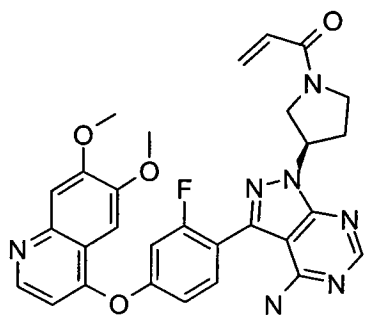
Способ получения:

Раствор NaOH (2 н, 0,4 мл) и акрилоилхлорид (1,9 мг, 0,021 ммоль, 1,0 экв.) последовательно добавляли по каплям к раствору 4-(4-(4-амино-1-((R)-пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-3-фторфенокси)-N-метилпиколинамида (10 мг, 0,021 ммоль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (1 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов, и затем гасили водой (5 мл), экстрагировали дихлорметаном (5 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,5% HCl, градиент: 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением гидрохлорида целевого соединения (6 мг, выход: 60%).

Данные спектроскопии:

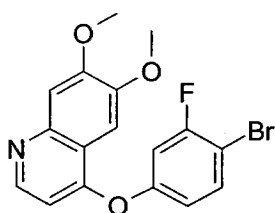
ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=2,445 мин; m/z=489,1 [M+H]⁺; Общее время анализа: 7 мин.

Пример 89



1-((R)-3-(4-амино-3-(4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А:

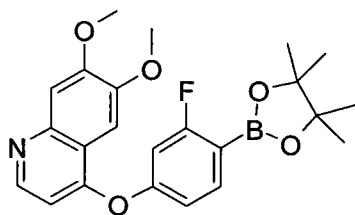


4-(4-бром-3-фторфенокси)-6,7-диметоксихинолин

Способ получения:

Раствор трет-бутоксидка калия в THF (1 н, 1,24 мл, 1,24 ммоль, 1,05 экв.) добавляли к раствору 3-фтор-4-бромфенола (225 мг, 1,18 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов, с последующим добавлением 4-хлор-6,7-диметоксихинолина (264 мг, 1,18 ммоль, 1,0 экв.) и карбоната калия (81 мг, 0,59 ммоль, 0,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 14 часов в атмосфере азота, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Осадок на фильтре промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода, градиент: 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением целевого соединения (100 мг, выход: 24%).

Стадия В:

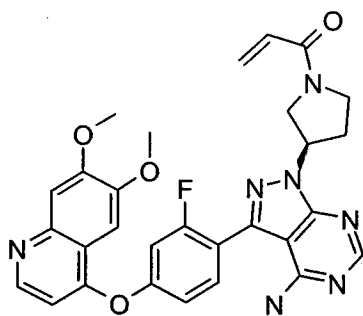


4-(3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)-6,7-диметоксихинолин

Способ получения:

4-(4-бром-3-фторфенокси)-6,7-диметоксихинолин (100 мг, 0,26 ммоль, 1,0 экв.), бис(пинаколято)диборон (101 мг, 0,39 ммоль, 1,5 экв.), ацетат калия (78 мг, 0,79 ммоль, 3,0 экв.) и (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)дихлорпалладий (25 мг, 0,026 ммоль, 0,1 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (2 мл), и перемешивали при 85°C в течение 12 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали с получением сырого продукта (110 мг, выход: 100%), который использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия С:



1-((R)-3-(4-амино-3-(4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Способ получения:

(R)-1-(3-(4-амино-3-иод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (100 мг, 0,26 ммоль, 1,0 экв.), 4-(3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)-6,7-диметоксихинолин (145 мг, 0,39 ммоль, 1,5 экв.), карбонат натрия (83 мг, 0,78 ммоль, 3,0 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (30 мг, 0,026 ммоль, 0,1 экв.) растворяли в 1,4-

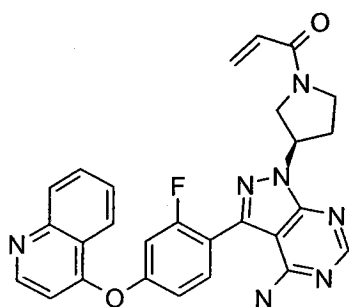
диоксане/воде (10 мл, 1/1, об./об.). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 30 минут в атмосфере азота с использованием микроволнового излучения. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой с подвижной фазой C18: ацетонитрил/вода/0,5% HCl, градиент: 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением гидрохлорида целевого соединения (20 мг, выход: 12%).

Данные спектроскопии:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=2,717 мин; $m/z=556,1$ $[M+H]^+$; Общее время анализа: 7 мин.

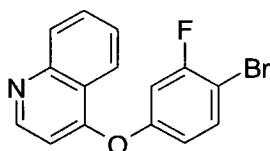
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,79 (ушир., 1H), 8,51 (с, 1H), 7,92-7,86 (м, 2H), 7,57-7,47 (м, 3H), 7,29 (ушир., 1H), 6,74-6,60 (м, 1H), 6,34-6,29 (м, 1H), 5,82-5,76 (м, 2H), 4,27-4,23 (м, 0,5H), 4,15-4,10 (м, 8H), 3,97-3,82 (м, 1,5H), 2,67-2,59 (м, 2H).

Пример 90



1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(хинолин-4-илокси) фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А:

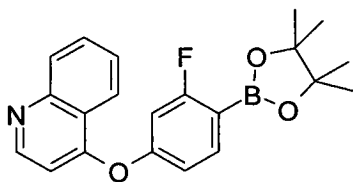


4-(4-бром-3-фторфенокси)хинолин

Способ получения:

4-хлор-хинолин (440 мг, 2,7 ммоль, 1,0 экв.) добавляли к раствору 3-фтор-4-бромфенола (2,04 г, 10,8 ммоль, 4,0 экв.) в хлорбензоле (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 часов и затем добавляли раствор гидроксида натрия (1 н, 10 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, фильтрат концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта (800 мг, выход: 93%), который использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия В:

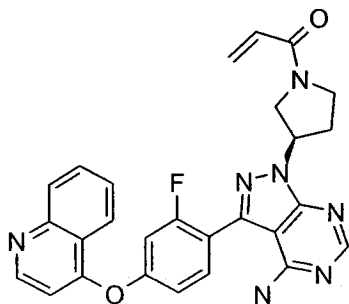


4-(3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)хинолин

Способ получения:

4-(4-бром-3-фторфенокси)хинолин (400 мг, 1,26 ммоль, 1,0 экв.), бис(пинаколято)дифторборон (480 мг, 1,89 ммоль, 1,5 экв.), ацетат калия (370 мг, 3,78 ммоль, 3,0 экв.) и (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)дихлорпалладий (117 мг, 0,126 ммоль, 0,1 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (4 мл), и перемешивали при 85°C в течение 12 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта (450 мг, выход: 98%), который использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия С:



1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(хинолин-4-илокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Способ получения:

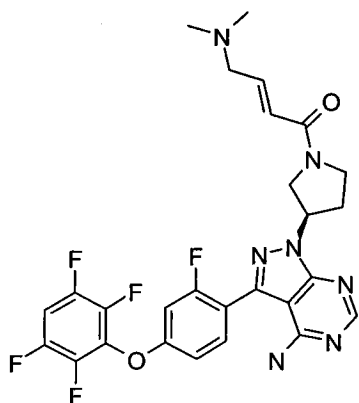
(R)-1-(3-(4-амино-3-иод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (100 мг, 0,26 ммоль, 1,0 экв.), 4-(3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)хинолин (142 мг, 0,39 ммоль, 1,5 экв.), карбонат натрия (83 мг, 0,78 ммоль, 3,0 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (30 мг, 0,026 ммоль, 0,1 экв.) растворяли в 1,4-диоксане/воде (10 мл, 1/1, об./об.). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 40 минут в атмосфере азота с помощью микроволнового излучения. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,5% HCl , градиент: 10%-100% (объемное соотношение)) с получением гидрохлорида целевого соединения (15 мг, выход: 10%).

Данные спектроскопии:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=2,586 мин; $m/z=496,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; Общее время анализа: 7 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,08 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 8,72 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,26-8,20 (м, 2H), 8,06 (ушир., 1H), 7,91 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,56-7,44 (м, 3H), 6,71-6,57 (м, 1H), 6,31-6,27 (м, 1H), 5,80-5,74 (м, 2H), 4,27-3,92 (м, 4H), 2,70-2,55 (м, 2H).

Пример 91



(E)-1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)-4-(диметиламино)бут-2-ен-1-он

Способ получения:

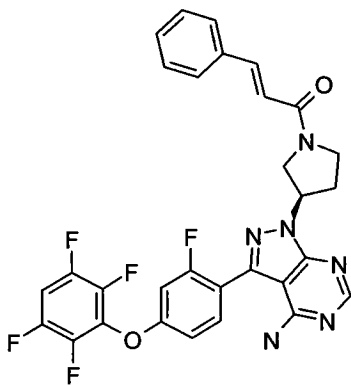
(E)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты гидрохлорид (23 мг, 0,14 ммоль, 1,1 экв.), DIPEA (50 мг, 0,39 ммоль, 3,0 экв.) и HATU (54 мг, 0,14 ммоль, 1,1 экв.) добавляли к раствору 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-((R)-пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (60 мг, 0,13 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов, и концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,5% HCl, градиент: 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением гидрохлорида целевого соединения (29 мг, выход: 40%).

Данные спектроскопии:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=3,625 мин; $m/z=574,1$ $[M+H]^+$; Общее время анализа: 7 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,24 (ушир., 1H), 8,57 (с, 1H), 8,02-7,95 (м, 1H), 8,62 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,33 (дд, $J=2,0$, 10,8 Гц, 1H), 7,33 (дд, $J=2,0$, 8,4 Гц, 1H), 6,76-6,68 (м, 2H), 5,65-5,56 (м, 1H), 4,22-4,16 (м, 0,5H), 4,04-3,87 (м, 4,5H), 3,69-3,58 (м, 1H), 2,71-2,68 (м, 6H), 2,54-2,37 (м, 2H).

Пример 92



(Е)-1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)-3-фенилпроп-2-ен-1-он

Способ получения:

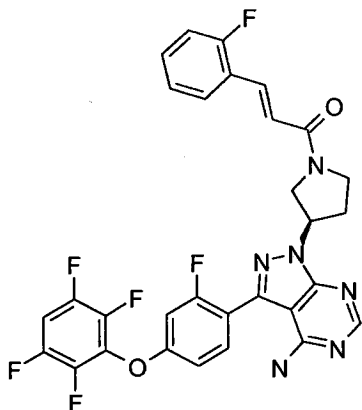
(Е)-3-фенил-2-акрилоил хлорид (19,7 мг, 0,12 ммоль, 1,1 экв.) и триэтиламин (22 мг, 0,22 ммоль, 2,0 экв.) добавляли к раствору 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-((R)-пирролидин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (50 мг, 0,11 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, гасили водой (5 мл) и экстрагировали дихлорметаном (5 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,5% HCl, градиент: 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением гидрохлорида целевого соединения (16 мг, выход: 25%).

Данные спектроскопии:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=4,371 мин; $m/z=593,1$ $[M+H]^+$; Общее время анализа: 7 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,46 (с, 1H), 7,68-7,60 (м, 4H), 7,55-7,37 (м, 4H), 7,09-6,92 (м, 3H), 5,81-5,71 (м, 1H), 4,33-4,31 (м, 0,8H), 4,19-3,82 (м, 3,2H), 2,73-2,56 (м, 2H).

Пример 93



(Е)-1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-3-ил)-3-(2-фторфенил)проп-2-ен-1-он

Способ получения:

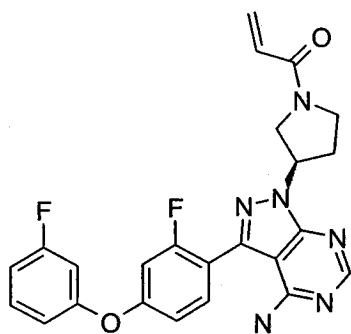
(Е)-3-(2-фторфенил)акриловую кислоту (24 мг, 0,14 ммоль, 1,1 экв.), DIPEA (50 мг, 0,39 ммоль, 3,0 экв.) и HATU (54 мг, 0,14 ммоль, 1,1 экв.) добавляли к раствору 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-((R)-пирролидин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (60 мг, 0,13 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,5% HCl, градиент: 10%-100% (объемное соотношение)) с получением гидрохлорида целевого соединения (25 мг, выход: 31%).

Данные спектроскопии:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=5,220 мин; $m/z=611,1$ $[M+H]^+$; Общее время анализа: 7 мин.

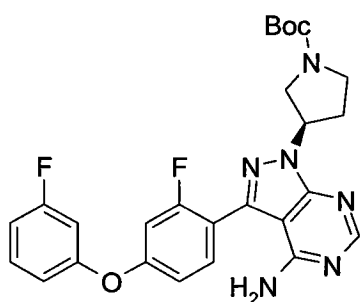
^1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,04 (с, 1H), 7,95-7,87 (м, 2H), 7,60-7,55 (м, 2H), 7,48-7,42 (м, 1H), 7,28-7,23 (м, 3H), 7,12-7,06 (м, 2H), 5,64-5,50 (м, 1H), 4,23-4,20 (м, 0,5H), 4,05-3,75 (м, 3,5H), 2,56-2,39 (м, 2H).

Пример 94



1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А:

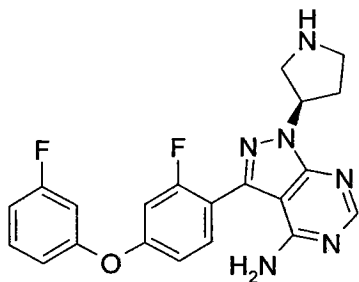


(3R)-трет-бутил 3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-формиат

Способ получения:

трет-бутил 3-(4-амино-3-иод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-формиат (6,5 г, 15,0 ммоль, 1,0 экв.), 2-(2-фтор-4-(3-фторфенокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (6,5 г, 19,6 ммоль, 1,3 экв.), фосфат калия (6,4 г, 30,1 ммоль, 2,0 экв.) и Pd-118 (0,25 г, 0,39 ммоль, 0,01 экв.) растворяли в 1,4-диоксане/воде (16 мл, 1/1, об./об.). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 12 часов в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию разбавляли водой (50 мл), и затем экстрагировали этилацетатом (100 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат) с получением целевого соединения (4,2 г, выход: 55%).

Стадия В:

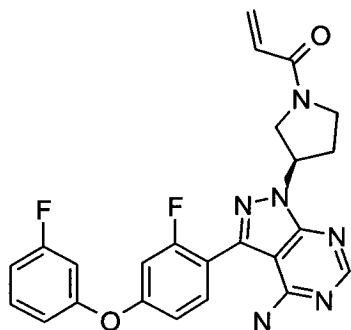


3-(2-фтор-4-(3-фторфенокси)фенил)-1-((R)-пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

Способ получения:

4М HCl/EA (10 мл) добавляли к раствору (3R)-трет-бутил 3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-формиата (4,2 г, 8,27 ммоль) в дихлорметане (15 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением гидрохлорида целевого соединения (3,7 г, выход: 92%).

Стадия С:



1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Способ получения:

Раствор NaOH (10%, 15,3 мл) и акрилоилхлорид (0,67 г, 7,44 ммоль, 0,9 экв.) последовательно добавляли по каплям к раствору 3-(2-фтор-4-(3-фторфенокси)фенил)-1-((R)-пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (3,7 г, 8,27 ммоль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (20 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, и затем гасили насыщенным NaHCO₃ (20 мл), экстрагировали

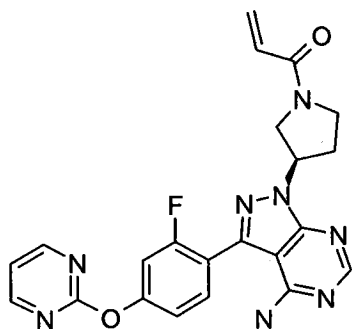
дихлорметаном (30 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир:этилацетат=1:0-1:1) с получением целевого соединения (2,5 г, выход: 65%).

Данные спектроскопии:

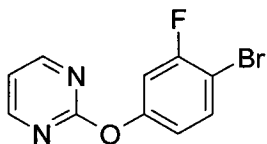
ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=3,178 мин; $m/z=463,0$ $[M+H]^+$; Общее время анализа: 7 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,36 (с, 1H), 7,53-7,49 (м, 1H), 7,40-7,35 (м, 1H), 6,95-6,81 (м, 4H), 6,41-6,39 (м, 2H), 5,69-5,55 (м, 3H), 4,14-3,98 (м, 3H), 3,78-3,72 (м, 1H), 2,71-2,54 (м, 2H).

Пример 95



1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(пиримидин-2-илокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
Стадия А:



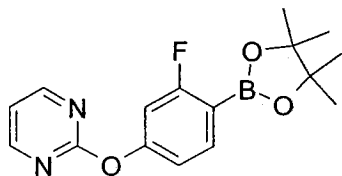
2-(4-бром-3-фторфенокси)пиримидин

Способ получения:

2-хлорпиримидин (1,98 г, 17,3 ммоль, 1,1 экв.) и карбонат калия (2,6 г, 18,8 ммоль, 1,2 экв.) добавляли к раствору 3-фтор-4-бромфенола (3,0 г, 15,7 ммоль, 1,0 экв.) в ацетоне (30 мл) и диметилсульфоксиду (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 часов. После охлаждения до

комнатной температуры, добавляли воду (100 мл), и затем экстрагировали этилацетатом (100 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=5:1) с получением целевого соединения (930 мг, выход: 22%).

Стадия В:

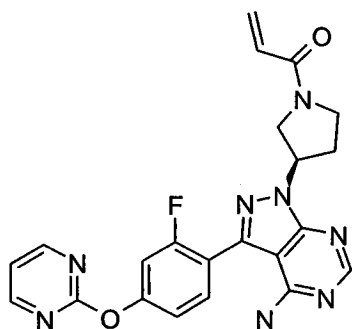


2-(3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) фенокси) пиримидин

Способ получения:

4-(4-бром-3-фторфенокси)пиримидин (300 мг, 1,11 ммоль, 1,0 экв.), бис(пинаколято)дифторборон (425 мг, 1,67 ммоль, 1,5 экв.), ацетат калия (328 мг, 3,34 ммоль, 3,0 экв.) и (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)дихлорпалладий (89 мг, 0,11 ммоль, 0,1 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (3 мл). Полученную смесь нагревали до 85°C и перемешивали в течение 12 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта (207 мг, выход: 59%), который использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия С:



1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(пиримидин-2-илокси) фенил) - 1Н-пиразоло[3,4-d] пиримидин-1-ил) пирролидин-1-ил) проп-2-ен-1-он

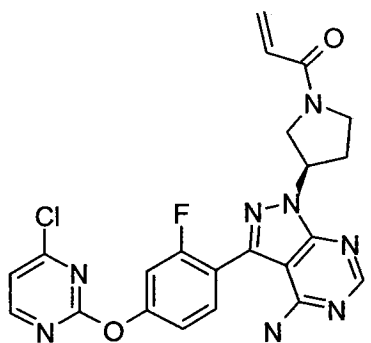
Способ получения:

(R)-1-(3-(4-амино-3-иод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (80 мг, 0,21 ммоль, 1,0 экв.), 2-(3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)пиримидин (132 мг, 0,42 ммоль, 2,0 экв.), карбонат натрия (66 мг, 0,63 ммоль, 3,0 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (24 мг, 0,021 ммоль, 0,1 экв.) растворяли в 1,4-диоксане/воде (2,4 мл, 5/1, об./об.). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 30 минут в атмосфере азота с использованием микроволнового излучения. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,5% HCl , градиент: 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением гидрохлорида целевого соединения (3,5 мг, выход: 3,7%).

Данные спектроскопии:

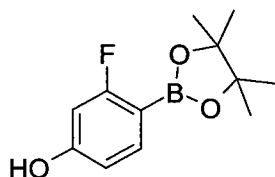
ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=3,115 мин; $m/z=447,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; Общее время анализа: 7 мин.

Пример 96



1-((R)-3-(4-амино-3-(4-(4-хлорпиримидин-2-илокси)-2-фторфенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А:

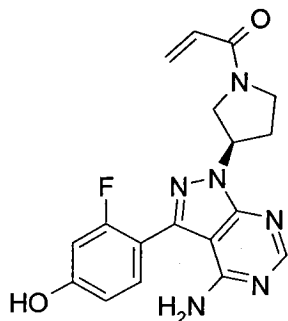


3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) фенол

Способ получения:

3-фтор-4-бромфенол (3,0 г, 15,7 ммоль, 1,0 экв.), бис(пинаколято)дифторид бора (5,98 г, 23,6 ммоль, 1,5 экв.), ацетат калия (4,62 г, 47,1 ммоль, 3,0 экв.), $\text{Pd}(\text{dba})_3$ (1,44 г, 1,57 ммоль, 0,1 экв.) и *x-phos* (749 мг, 1,57 ммоль, 0,1 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (30 мл), нагревали до 85°C и перемешивали в течение 12 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта (3,1 г, выход: 83%), который использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия В:



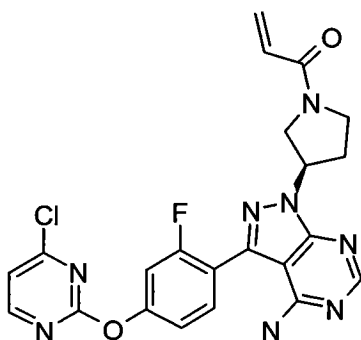
1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-гидроксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Способ получения:

(R)-1-(3-(4-амино-3-иод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (500 мг, 1,3 ммоль, 1,0 экв.), 3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенол (621 мг, 2,6 ммоль, 2,0 экв.), карбонат натрия (415 мг, 3,9 ммоль, 3,0 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (150 мг, 0,13 ммоль, 0,1 экв.) растворяли в 1,4-диоксане/воде (6 мл, 5/1, об./об.). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 30 минут в

атмосфере азота с использованием микроволнового излучения. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=1:1), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением целевого соединения (12 мг, выход: 2,5%).

Стадия С:



1-((R)-3-(4-амино-3-(4-(4-хлорпиримидин-2-илокси)-2-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Способ получения:

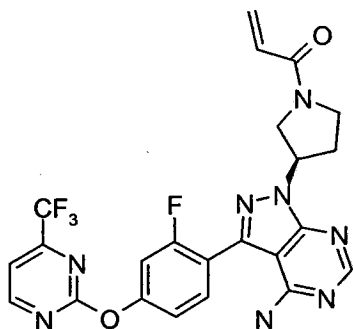
NaH (1,3 мг, 0,033 ммоль, 1,0 экв.) добавляли к раствору 1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-гидроксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (12 мг, 0,033 ммоль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут, с последующим добавлением 4-хлор-2-(метилсульфонил)пиримидина (6,3 мг, 0,033 ммоль, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, разбавляли водой (10 мл), и экстрагировали этилацетатом (10 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,5% HCl, градиент: 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для

удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением гидрохлорида целевого соединения (4,1 мг, выход: 26%).

Данные спектроскопии:

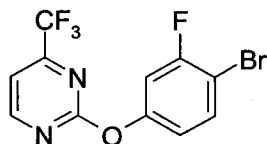
ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=3,554 мин; $m/z=481,0$ $[M+H]^+$; Общее время анализа: 7 мин.

Пример 97



1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(4-(трифторметил)пиримидин-2-илокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А:



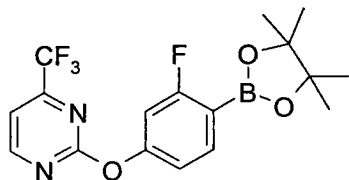
2-(4-бром-3-фторфенокси)-4-(трифторметил)пиримидин

Способ получения:

2-хлор-4-(трифторметил)пиримидин (4,2 г, 23,0 ммоль, 1,1 экв.) и карбонат калия (3,5 г, 25,1 ммоль, 1,2 экв.) добавляли к раствору 3-фтор-4-бромфенола (4,0 г, 20,9 ммоль, 1,0 экв.) в бутаноне (15 мл) и диметилсульфоксида (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 часов. После охлаждения до комнатной температуры, добавляли воду (20 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (20 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, фильтрат концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который выделяли с помощью ВЭЖХ с

колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода, градиент: 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением целевого соединения (500 мг, выход: 7%).

Стадия В:

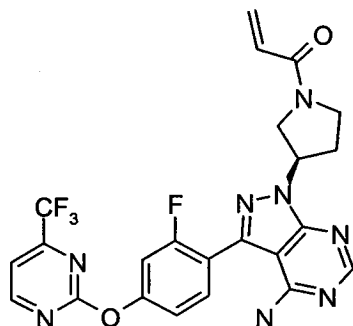


2-(3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)феноксид)-4-(трифторметил)пиримидин

Способ получения:

2-(4-бром-3-фторфеноксид)-4-(трифторметил)пиримидин (300 мг, 0,89 ммоль, 1,0 экв.), бис(пинаколято)диборон (452 мг, 1,78 ммоль, 2,0 экв.), ацетат калия (272 мг, 2,78 ммоль, 3,0 экв.) и (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)дихлорпалладий (40 мг, 0,05 ммоль, 0,06 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (2 мл), нагревали до 85°C и перемешивали в течение 12 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта (340 мг, выход:100%), который использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия С:



1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(4-(трифторметил)пиримидин-2-илокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

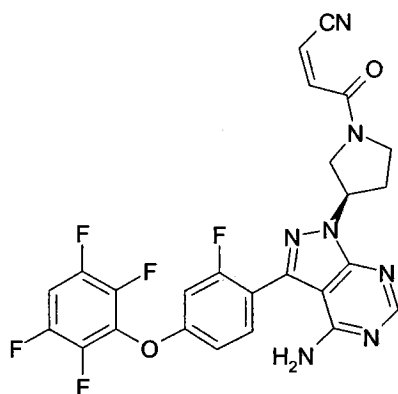
Способ получения:

(R)-1-(3-(4-амино-3-иод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (80 мг, 0,21 ммоль, 1,0 экв.), 2-(3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)-4-(трифторметил)пиримидин (160 мг, 0,42 ммоль, 2,0 экв.), карбонат калия (86 мг, 0,63 ммоль, 3,0 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (24 мг, 0,021 ммоль, 0,1 экв.) растворяли в 1,4-диоксане/воде (10 мл, 1/1, об./об.). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 40 минут в атмосфере азота с помощью микроволнового излучения. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,5% HCl, градиент: 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением гидрохлорида целевого соединения (14 мг, выход: 6%).

Данные спектроскопии:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=2,800 мин; $m/z=515,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; Общее время анализа: 7 мин.

Пример 98



(Z)-4-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)-4-оксо-бут-2-еннитрил

Способ получения:

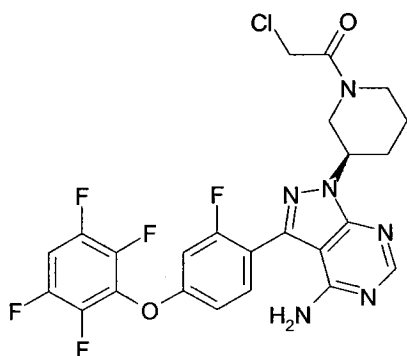
Калий (Z)-3-цианоакрилат (29 мг, 0,216 ммоль, 2,0 экв.), PyBrop (60 мг, 0,130 ммоль, 1,2 экв.), N,N-диизопропилэтиламин (42 мг, 0,324 ммоль, 3,0 экв.) добавляли к раствору 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-((R)-пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (50 мг, 0,108 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 часов, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,7% NH₄HCO₃, градиент: 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением целевого соединения (14 мг, выход: 24%).

Данные спектроскопии:

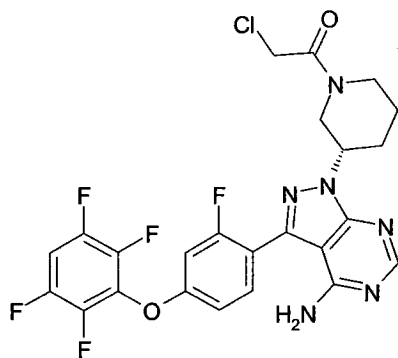
ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=2,545 мин; m/z=542,0 [M+H]⁺; Общее время анализа: 7 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,24 (с, 1H), 7,61-7,58 (м, 1H), 7,48-7,43 (м, 1H), 7,19-7,01 (м, 3H), 6,08-6,01 (м, 1H), 5,62-5,56 (м, 1H), 4,16-4,14 (м, 1H), 4,05-3,98 (м, 1,5H), 3,88-3,83 (м, 1H), 3,75-3,70 (м, 0,5H), 2,61-2,51 (м, 2H).

Примеры 99 и 100

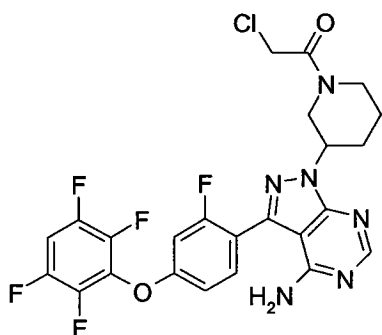


1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-хлорэтанон



1-((S)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил) пиперидин-1-ил)-2-хлорэтанон

Стадия А:



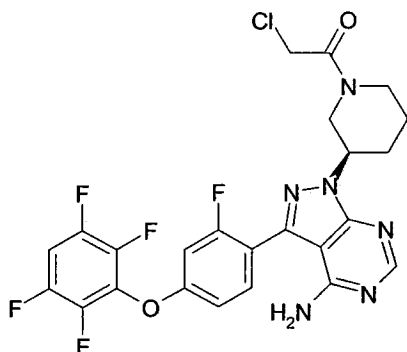
1-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил) пиперидин-1-ил)-2-хлорэтанон

Способ получения:

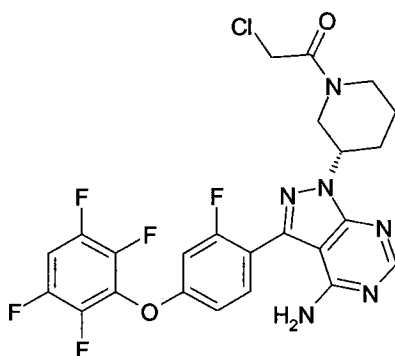
Раствор триэтиламина (2 мл) и хлорацетилхлорида (21 мг, 0,19 ммоль, 0,9 экв.) в дихлорметане (1 мл) добавляли по каплям к раствору 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-(пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (100 мг, 0,21 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (10 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, гасили насыщенным NaHCO₃ (20 мл), и экстрагировали дихлорметаном (30 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/7% NH₄HCO₃, градиент: 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали

для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением целевого соединения (80 мг, выход: 69%).

Стадия В:



1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-хлорэтанон



1-((S)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-хлорэтанон

Способ получения:

1-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-хлорэтанон хирально разделяли с помощью СФХ с получением соединения 99 (20 мг, выход: 25%) и соединения примера 100 (35 мг, выход: 44%).

Данные спектроскопии:

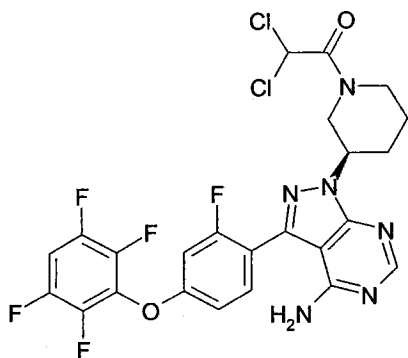
Пример 99:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=3,566 мин; $m/z=552,9$ $[M+H]^+$; Общее время анализа: 7 мин.

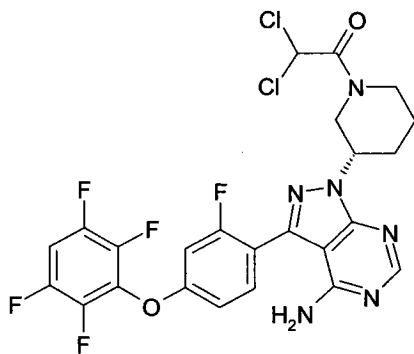
Пример 100:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=3,572 мин; $m/z=552,9$ $[M+H]^+$; Общее время анализа: 7 мин.

Примеры 101 и 102

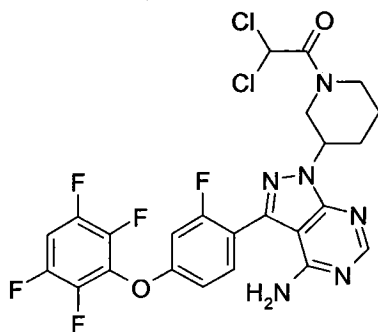


1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2,2-дихлорэтанон



1-((S)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2,2-дихлорэтанон

Стадия А:



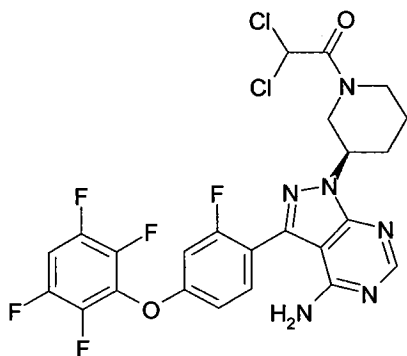
1-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2,2-дихлорэтанон

ил) пиперидин-1-ил)-2,2-дихлорэтанон

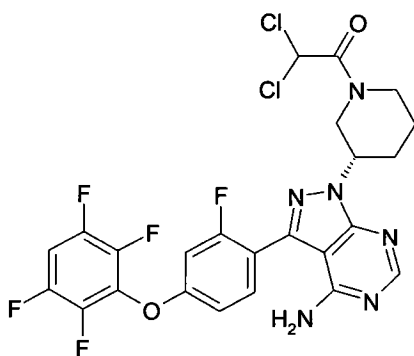
Способ получения:

Раствор триэтиламина (2 мл) и 2,2-дихлорацетилхлорида (28 мг, 0,19 ммоль, 0,9 экв.) в дихлорметане (1 мл) добавляли по каплям к раствору 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-(пиперидин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (100 мг, 0,21 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (10 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, гасили насыщенным NaHCO₃ (20 мл), и экстрагировали дихлорметаном (30 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/7% NH₄HCO₃, градиент: 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением целевого соединения (80 мг, выход: 65%).

Стадия В:



1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил) пиперидин-1-ил)-2,2-дихлорэтанон



1-((S)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2,2-дихлорэтанон

Способ получения:

1-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2,2-дихлорэтанон хирально разделяли с помощью СФХ с получением соединения примера 101 (18 мг, выход: 23%) и соединения примера 102 (30 мг, выход: 38%).

Данные спектроскопии:

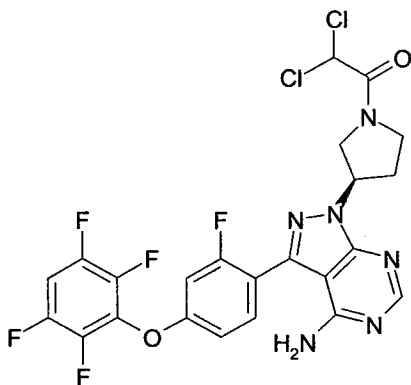
Пример 101:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=3,788 мин; $m/z=586,9$ $[M+H]^+$; Общее время анализа: 7 мин.

Пример 102:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=3,793 мин; $m/z=586,9$ $[M+H]^+$; Общее время анализа: 7 мин.

Пример 103



1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-

тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил) пирролидин-1-ил)-2,2-дихлорэтанон

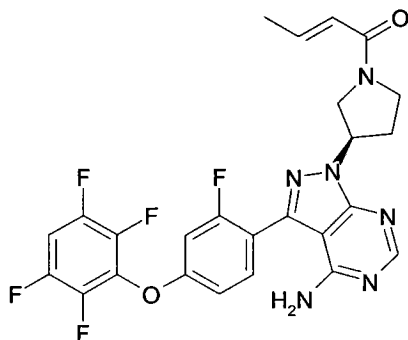
Способ получения:

DIPEA (42 мг, 0,324 ммоль, 3,0 экв.) и 2,2-дихлорацетилхлорид (34 мг, 0,162 ммоль, 1,5 экв.) последовательно добавляли по каплям к раствору 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-((R)-пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (50 мг, 0,108 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (10 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 часов, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,5% HCl, градиент: 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением целевого соединения (26 мг, выход: 40%).

Данные спектроскопии:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=4,760 мин; m/z=572,9 [M+H]⁺; Общее время анализа: 7 мин.

Пример 104



(E)-1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил) пирролидин-1-ил) бут-2-ен-1-он

Способ получения:

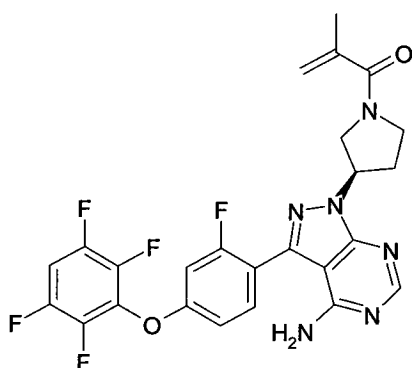
Триэтиламин (30 мг, 0,3 ммоль, 3,0 экв.) и (E)-бут-2-еноил хлорид (10 мг, 0,1 ммоль, 1,0 экв.) добавляли по каплям к раствору 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-((R)-

пирролидин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (50 мг, 0,1 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (3 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (10 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,5% HCl, градиент: 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением целевого соединения (19 мг, выход: 36%).

Данные спектроскопии:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=3,854 мин; m/z=553,0 [M+Na]⁺; Общее время анализа: 7 мин.

Пример 105



1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)-2-метилпроп-2-ен-1-он

Способ получения:

2-метакриловую кислоту (11 мг, 0,134 ммоль, 1,2 экв.), НАТУ (53 мг, 0,140 ммоль, 1,3 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (42 мг, 0,324 ммоль, 1,0 экв.) последовательно добавляли к раствору 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-((R)-пирролидин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (50 мг, 0,108 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (10 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в

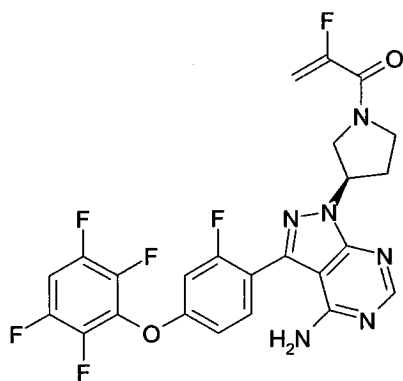
течение 5 часов, разбавляли водой (10 мл), и затем экстрагировали дихлорметаном (10 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который выделяли с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,5% HCl, градиент: 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением гидрохлорида целевого соединения (18 мг, выход: 32%).

Данные спектроскопии:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=4,557 мин; $m/z=532,1$ $[M+H]^+$; Общее время анализа: 7 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,44-8,43 (м, 1H), 7,71-7,65 (м, 1H), 7,53-7,47 (м, 1H), 7,13-7,06 (м, 2H), 5,76-5,65 (м, 1H), 5,36-5,32 (м, 1H), 5,24-5,21 (м, 1H), 4,21-3,99 (м, 2,5H), 3,88-3,80 (м, 1H), 3,70-3,65 (м, 0,5H), 2,59-2,52 (м, 2H), 1,94-1,89 (м, 3H).

Пример 106



1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфеноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он

Способ получения:

2-фторакриловую кислоту (11 мг, 0,134 ммоль, 1,2 экв.), НАТУ (53 мг, 0,140 ммоль, 1,3 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (42 мг, 0,324 ммоль, 1,0 экв.) последовательно добавляли к раствору 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфеноксифенил)-1-((R)-

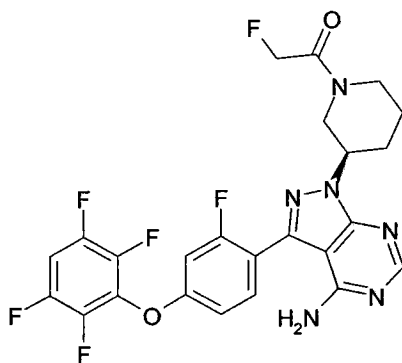
пирролидин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (50 мг, 0,108 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (10 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов, разбавляли водой (10 мл), и затем экстрагировали дихлорметаном (10 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который выделяли с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,5% HCl, градиент: 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением гидрохлорида целевого соединения (10 мг, выход: 18%).

Данные спектроскопии:

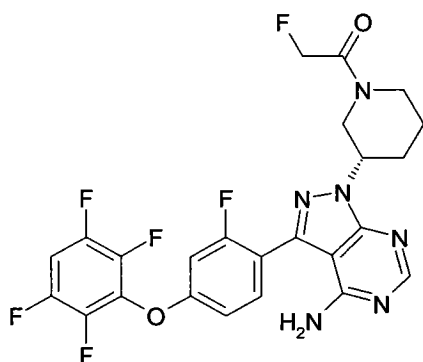
ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=4,624 мин; $m/z=535,0$ $[M+H]^+$; Общее время анализа: 7 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,43-8,42 (м, 1H), 7,77-7,66 (м, 1H), 7,55-7,47 (м, 1H), 7,12-7,06 (м, 2H), 5,71-5,68 (м, 1H), 5,54-5,52 (м, 0,5H), 5,42-5,41 (м, 0,5H), 5,31-5,26 (м, 1H), 4,28-4,26 (м, 1H), 4,13-4,08 (м, 1,5H), 3,95-3,76 (м, 1,5H), 2,76-2,52 (м, 2H).

Примеры 107 и 108

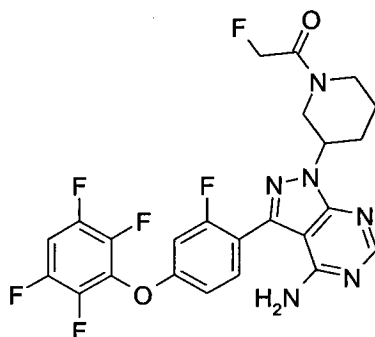


1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфеноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-фторэтанон



1-((S)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-фторэтанон

Стадия А:



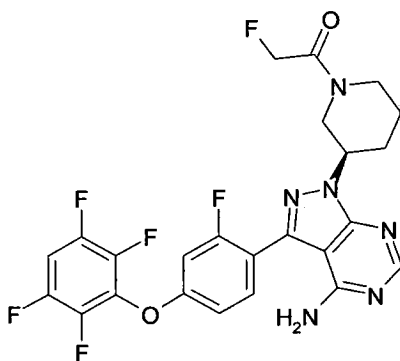
1-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-фторэтанон

Способ получения:

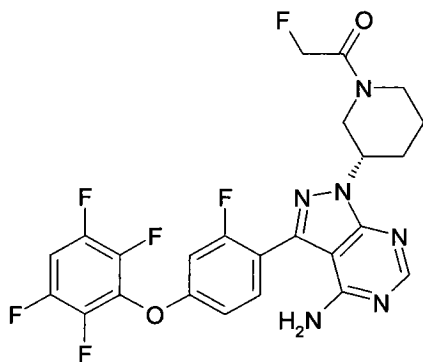
Триэтиламин (2 мл) и 2-фторацетил хлорид (18 мг, 0,19 ммоль, 0,9 экв.) добавляли по каплям к раствору 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-((R)-пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (100 мг, 0,21 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (10 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, и затем гасили насыщенным NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (30 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,7% NH₄HCO₃, градиент: 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при

пониженном давлении и лиофилизировали с получением целевого соединения (30 мг, выход: 29%).

Стадия В:



1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил) пиперидин-1-ил)-2-фторэтанон



1-((S)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил) пиперидин-1-ил)-2-фторэтанон

Способ получения:

1-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил) пиперидин-1-ил)-2-фторэтанон хирально разделяли с помощью СФХ с получением соединения примера 107 (13 мг, выход: 43%) и соединения примера 108 (14 мг, выход: 47%).

Данные спектроскопии:

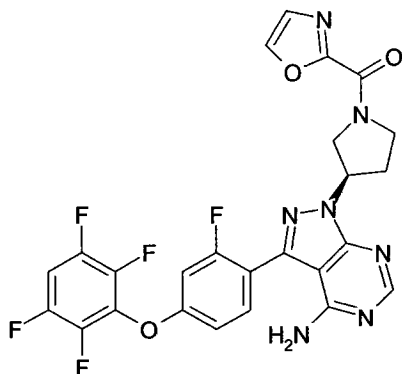
Пример 107:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=3,362 мин; $m/z=537,1$ $[M+H]^+$; Общее время анализа: 7 мин.

Пример 108:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=3,359 мин; $m/z=537,1$ $[M+H]^+$; Общее время анализа: 7 мин.

Пример 109



((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил) (оксазол-2-ил)метанон

Способ получения:

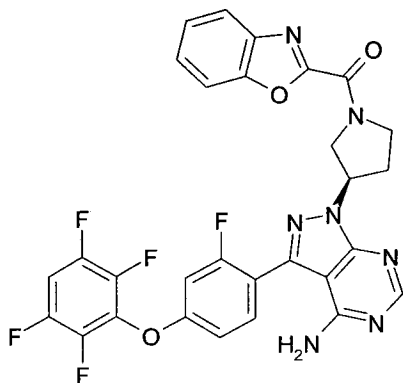
Оксазол-2-карбоновую кислоту (16 мг, 0,143 ммоль, 1,1 экв.), НАТУ (54 мг, 0,143 ммоль, 1,1 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (50 мг, 0,389 ммоль, 3,0 экв.) последовательно добавляли к раствору 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-((R)-пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (60 мг, 0,130 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (3 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов, разбавляли водой (10 мл), и затем экстрагировали дихлорметаном (10 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,5% HCl, градиент: 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением гидрохлорида целевого соединения (24 мг, выход: 33%).

Данные спектроскопии:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=4,417 мин; $m/z=558,1$ $[M+H]^+$;

Общее время анализа: 7 мин.

Пример 110



((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил) (бензо[d]оксазол-2-ил)метанон

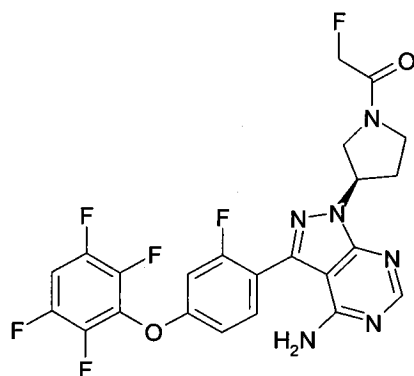
Способ получения:

Benzo[d]оксазол-2-карбоновую кислоту (26 мг, 0,163 ммоль, 1,5 экв.), НАТУ (45 мг, 0,119 ммоль, 1,1 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (42 мг, 0,324 ммоль, 3,0 экв.) последовательно добавляли к раствору 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-((R)-пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (50 мг, 0,108 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (3 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов, разбавляли водой (10 мл), и затем экстрагировали дихлорметаном (10 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,5% HCl, градиент: 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением гидрохлорида целевого соединения (8,7 мг, выход: 13%).

Данные спектроскопии:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=5,007 мин; m/z=608,1 [M+H]⁺; Общее время анализа: 7 мин.

Пример 111



1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)-2-фторэтанон

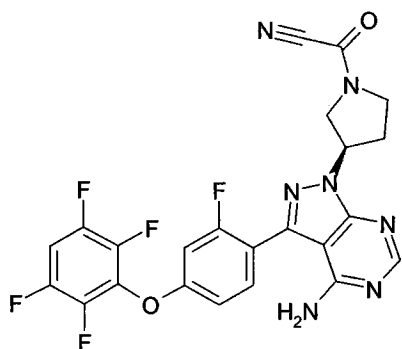
Способ получения:

Триэтиламин (30 мг, 0,6 ммоль, 3,0 экв.) и 2-фторацетил хлорид (18 мг, 0,2 ммоль, 2,0 экв.) добавляли по каплям к раствору 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-((R)-пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин гидрохлорида (100 мг, 0,10 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (3 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, разбавляли водой (10 мл), и затем экстрагировали дихлорметаном (10 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,5% HCl, градиент: 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением гидрохлорида целевого соединения (9,5 мг, выход: 9%).

Данные спектроскопии:

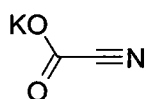
ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=3,516 мин; $m/z=523,3$ $[M+H]^+$; Общее время анализа: 7 мин.

Пример 112



2-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)-2-оксоацетонитрил

Стадия А:

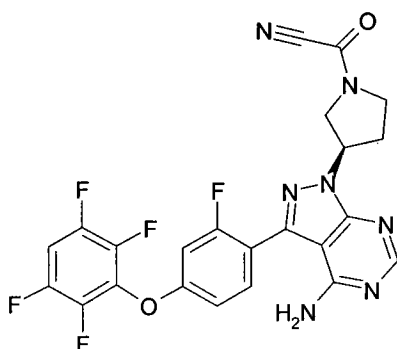


калий цианоформиат

Способ получения:

Гидроксид калия (267 мг, 0,157 ммоль, 1,0 экв.) добавляли к раствору этил цианоформиата (300 мг, 0,157 ммоль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране/воде (10 мл/10 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением целевого соединения (570 мг, выход: 100%).

Стадия В:



2-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)-2-оксоацетонитрил

Способ получения:

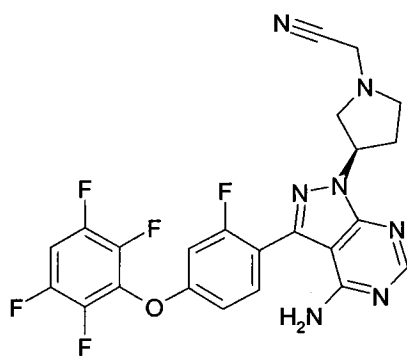
Калий цианоформиат (28 мг, 0,26 ммоль, 2,0 экв.), PyBrop (132 мг, 0,26 ммоль, 2,0 экв.) и триэтиламин (39 мг, 0,39

ммоль, 3,0 экв.) добавляли по каплям к раствору 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-((R)-пирролидин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (60 мг, 0,13 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (3 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов, гасили насыщенным NaHCO_3 (10 мл), и затем экстрагировали дихлорметаном (10 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,7% NH_4HCO_3 , градиент: 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением целевого соединения (10 мг, выход: 15%).

Данные спектроскопии:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=2,258 мин; $m/z=515,5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; Общее время анализа: 7 мин.

Пример 113



2-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)ацетонитрил

Способ получения:

2-иод ацетонитрил (36 мг, 0,216 ммоль, 2,0 экв.) и карбонат калия (74 мг, 0,54 ммоль, 5,0 экв.) добавляли к раствору 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-((R)-пирролидин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (50 мг, 0,108 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (0,5 мл). Реакционную смесь

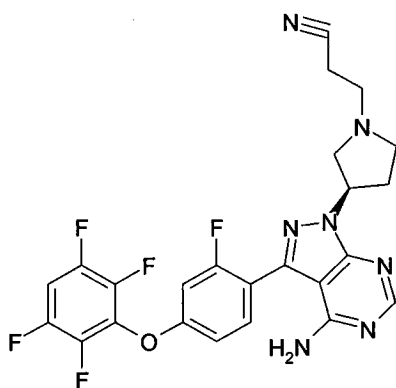
перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов, гасили насыщенным NaHCO_3 (10 мл), и затем экстрагировали дихлорметаном (10 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,7% NH_4HCO_3 , градиент: 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением целевого соединения (12 мг, выход: 22%).

Данные спектроскопии:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=4,350 мин; $m/z=502,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; Общее время анализа: 7 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,37 (с, 1H), 7,60 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,09-7,02 (м, 1H), 6,94-6,88 (м, 2H), 5,63-5,56 (м, 1H), 3,74 (с, 2H), 3,30-3,25 (м, 1H), 3,19-3,12 (м, 2H), 2,97-2,90 (м, 1H), 2,56-2,52 (м, 2H).

Пример 114



3-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)пропаннитрил

Способ получения:

3-бром-пропионитрил (28 мг, 0,216 ммоль, 2,0 экв.) и карбонат калия (74 мг, 0,54 ммоль, 5,0 экв.) добавляли к раствору 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-((R)-пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (50 мг, 0,108 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (0,5 мл). Реакционную смесь

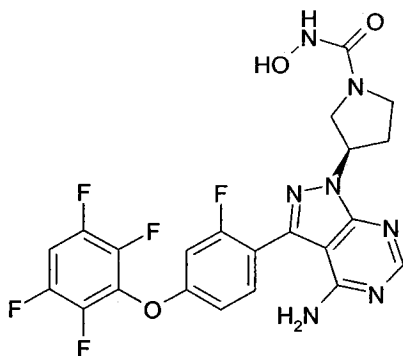
перемешивали при 80°C в течение 12 часов, разбавляли водой (10 мл), и затем экстрагировали дихлорметаном (10 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,7% NH₄HCO₃, градиент: 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением целевого соединения (6 мг, выход: 11%).

Данные спектроскопии:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=3,671 мин; m/z=516,0 [M+H]⁺; Общее время анализа: 7 мин.

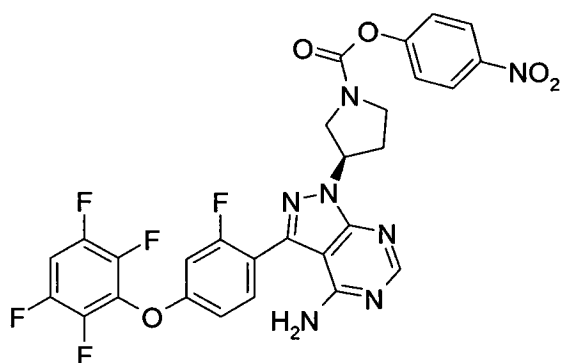
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,36 (с, 1H), 7,59 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,10-7,04 (м, 1H), 6,94-6,88 (м, 2H), 5,65-5,52 (м, 1H), 3,35-3,31 (м, 1H), 3,05-2,91 (м, 5H), 2,58-2,44 (м, 4H).

Пример 115



(3R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфеноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-N-гидроксипирролидин-1-карбоксамид

Стадия А:

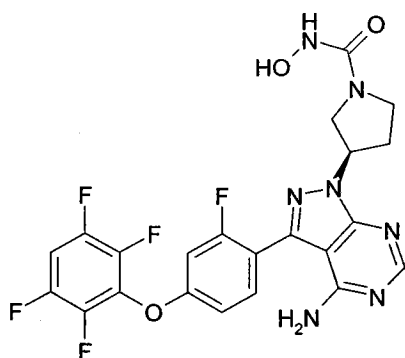


(3R)-4-нитрофенил 3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил) пирролидин-1-формиат

Способ получения:

Триэтиламин (2 мл) и 4-нитрофенил карбонохлоридат (52 мг, 0,23 ммоль, 1,1 экв.) добавляли к раствору 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-((R)-пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (100 мг, 0,21 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (9 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов, гасили насыщенным NaHCO_3 (10 мл), и затем экстрагировали дихлорметаном (10 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,7% NH_4HCO_3 , градиент: 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением целевого соединения (80 мг, выход: 69%).

Стадия В:



(3R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-

тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-N-гидроксипирролидин-1-карбоксамид

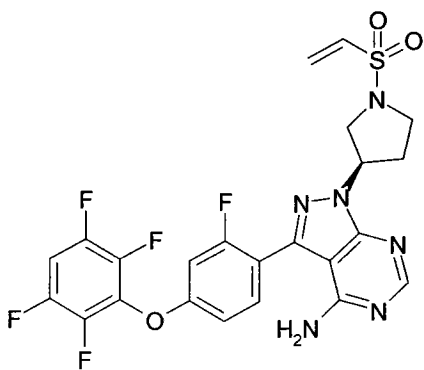
Способ получения:

Водный раствор гидроксиламина (50%, 0,5 мл, 0,254 ммоль, 2 экв.) добавляли к раствору (3R)-4-нитрофенил 3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (80 мг, 0,13 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 30 минут, гасили насыщенным NaHCO₃ (10 мл), и затем экстрагировали дихлорметаном (10 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,7% NH₄HCO₃, градиент: 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением целевого соединения (5 мг, выход: 9%).

Данные спектроскопии:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=2,803 мин; m/z=522,1 [M+H]⁺; Общее время анализа: 7 мин.

Пример 116



3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-((R)-1-(винилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

Способ получения:

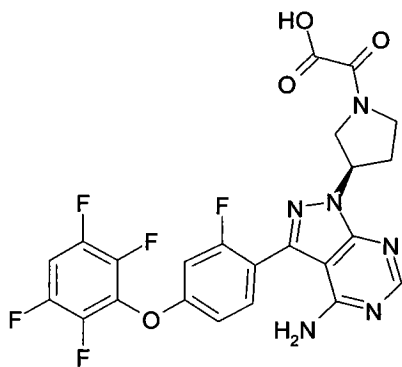
N,N-диизопропилэтиламин (31 мг, 0,238 ммоль, 2,2 экв.),

DMAP (1,32 мг, 0,011 ммоль, 0,1 экв.) и 2-хлорэтил сульфонилхлорид (21 мг, 0,130 ммоль, 1,2 экв.) добавляли к раствору 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-((R)-пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (50 мг, 0,108 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18, подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,5% HCl, градиент: 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением целевого соединения (6 мг, выход: 11%).

Данные спектроскопии:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=3,543 мин; $m/z=552,9 [M+H]^+$; Общее время анализа: 7 мин.

Пример 117



2-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)-2-оксоуксусная кислота

Способ получения:

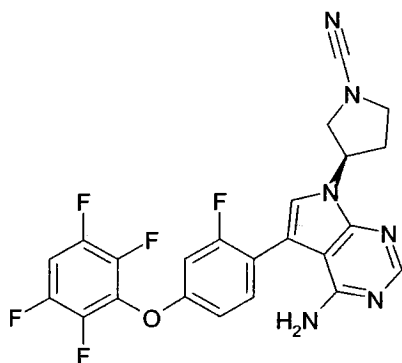
N,N-диизопропилэтиламин (41 мг, 0,33 ммоль, 3,0 экв.) и этил цианоформиат (13 мг, 0,13 ммоль, 1,2 экв.) добавляли к раствору 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-((R)-пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (50 мг, 0,11 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов,

разбавляли насыщенным NaHCO_3 (10 мл), и затем экстрагировали дихлорметаном (10 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,7% NH_4HCO_3 , градиент: 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением целевого соединения (5 мг, выход: 9%).

Данные спектроскопии:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=1,884 мин; $m/z=535,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; Общее время анализа: 3 мин.

Пример 118



(3R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфеноксифенил)-1H-пирроло[2,3-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-карбонитрил

Способ получения:

Цианистый бром (23 мг, 0,216 ммоль, 2,0 экв.) и бикарбонат натрия (27 мг, 0,324 ммоль, 3,0 экв.) добавляли к раствору 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфеноксифенил)-1-((R)-пирролидин-3-ил)-1H-пирроло[3,4-d]пиримидин-4-амин (50 мг, 0,108 ммоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов, разбавляли водой (10 мл), и затем экстрагировали дихлорметаном (10 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с

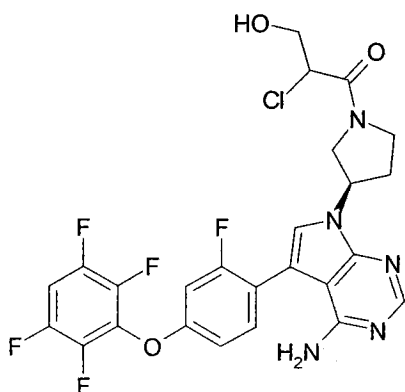
обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,7% NH₄НСО₃, градиент: 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением целевого соединения (26 мг, выход: 49%).

Данные спектроскопии:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=3,338 мин; m/z=488,1 [M+H]⁺; Общее время анализа: 7 мин.

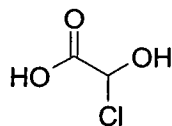
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,25 (с, 1H), 7,68 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,52-7,45 (м, 1H), 7,10-7,02 (м, 2H), 5,57-5,52 (м, 1H), 4,01-3,96 (м, 1H), 3,86-3,80 (м, 2H), 3,69-3,65 (м, 1H), 2,52-2,46 (м, 2H).

Пример 119



1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пирроло[2,3-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)-2-хлор-3-гидроксипропан-1-он

Стадия А:



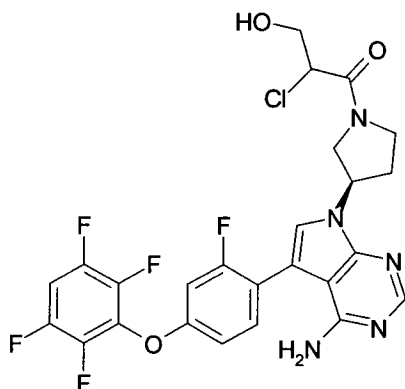
2-хлор-2-гидроксиуксусная кислота

Способ получения:

Нитрат серебра (620 мг, 3,669 ммоль, 1,04 экв.) добавляли к раствору карбонат натрия (530 мг, 6,386 ммоль, 1,42 экв.) в воде (3 мл). Полученную суспензию добавляли по каплям к раствору 2,2-дихлоруксусной кислоты (500 мг, 3,521 ммоль, 1,0

экв.) в воде (3 мл). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов и фильтровали. Фильтрат кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов и фильтровали. Фильтрат концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением целевого соединения (326 мг, выход: 84%).

Стадия В:



1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)-2-хлор-3-гидроксипропан-1-он

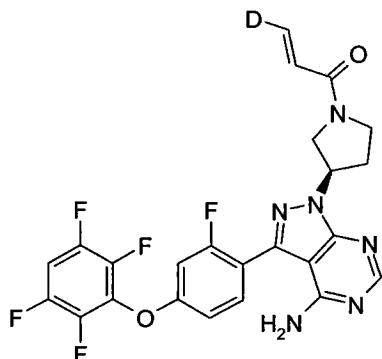
Способ получения:

2-хлор-2-гидроксиуксусную кислоту (15 мг, 0,163 ммоль, 1,5 экв.), НАТУ (45 мг, 0,119 ммоль, 1,1 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (42 мг, 0,324 ммоль, 3,0 экв.) последовательно добавляли к раствору 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-((R)-пирролидин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (50 мг, 0,108 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (3 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов, гасили насыщенным NaHCO₃ (10 мл), и затем экстрагировали дихлорметаном (10 мл) 3 раза. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,5% HCl, градиент: 10%-100% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением гидрохлорида целевого соединения (3,4 мг, выход: 6%).

Данные спектроскопии:

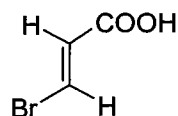
ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=4,221 мин; $m/z=569,0$ $[M+H]^+$; Общее время анализа: 7 мин.

Пример 120



(E)-1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пирроло[2,3-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)-3-дейтерий-проп-2-ен-1-он

Стадия А:



(E)-3-бромакриловая кислота

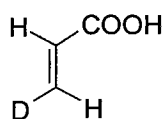
Способ получения:

Смесь пропиоловой кислоты (1 г, 14,28 ммоль, 1,0 экв.) и HBr (40% водный раствор, 1,7 мл, 0,88 экв.) перемешивали в течение ночи при 140°C, и упаривали для удаления растворителя при пониженном давлении, полученный сырой продукт кристаллизовали из воды (4 мл) три раза с получением целевого соединения (0,76 г, выход: 35%).

Данные спектроскопии:

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,76 (д, $J=14$ Гц, 1H), 6,55 (д, $J=14$ Гц, 1H).

Стадия В:



(E)-3-дейтерий акрилат

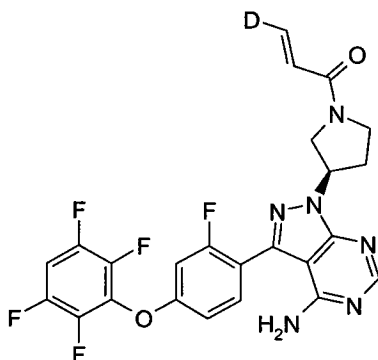
Способ получения:

Na-Hg (6 г, 49,67 ммоль, 2,5 экв.) добавляли к раствору (Е)-3-бромакриловой кислоты (3 г, 19,87 ммоль, 1,0 экв.) в D2O (30 мл) при температуре 0–5°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 36 часов и разделяли. Водную фазу доводили до значения pH=5 с помощью 1 М соляной кислоты, и затем экстрагировали диэтиловым эфиром (20 мл) 5 раз. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, и упаривали для удаления растворителя при пониженном давлении, таким образом, получая целевое соединение (0,52 г, выход: 36%).

Данные спектроскопии:

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,76 (д, J=17,2 Гц, 1H), 6,55 (д, J=17,2 Гц, 1H).

Стадия С:



(Е)-1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пирроло[2,3-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)-3-дейтерий-проп-2-ен-1-он

Способ получения:

(Е)-3-дейтерий акрилат (76 мг, 1,08 ммоль, 1,0 экв.), НАТУ (530 мг, 1,40 ммоль, 1,3 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (419 мг, 3,24 ммоль, 3,0 экв.) последовательно добавляли к раствору 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-((R)-пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (500 мг, 1,08 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (3 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением

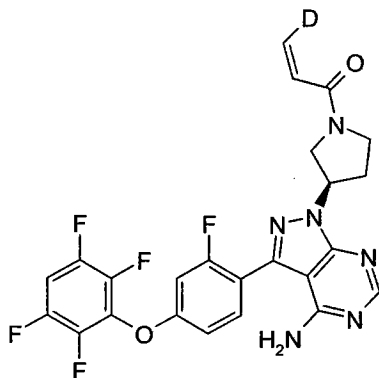
сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,5% HCl, градиент: 36%-37% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением гидрохлорида целевого соединения (76 мг, выход: 13%).

Данные спектроскопии:

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=2,765 мин; $m/z=518,1$ $[M+H]^+$; Общее время анализа: 7 мин.

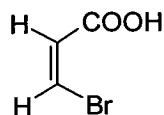
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,41 (с, 1H), 7,66 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,51-7,44 (м, 1H), 7,09-7,01 (м, 2H), 6,66-6,56 (м, 1H), 6,28-6,23 (м, 1H), 5,75-5,66 (м, 1H), 4,19-4,16 (м, 1H), 4,06-4,02 (м, 1,5H), 3,89-3,85 (м, 1H), 3,78-3,72 (м, 0,5H), 2,63-2,49 (м, 2H).

Пример 121



(Z)-1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пирроло[2,3-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)-3-дейтерий-проп-2-ен-1-он

Стадия А:



(Z)-3-бромакриловая кислота

Способ получения:

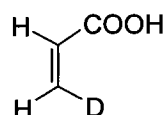
Смесь пропиоловой кислоты (1 г, 14,28 ммоль, 1,0 экв.) и HBr (40% водный раствор, 1,7 мл, 0,88 экв.) перемешивали в

течение ночи при 55°C, и упаривали для удаления растворителя при пониженном давлении, полученный сырой продукт кристаллизовали из воды (4 мл) три раза с получением целевого соединения (0,3 г, выход: 14%).

Данные спектроскопии:

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,16 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,67 (д, J=8,4 Гц, 1H).

Стадия В:



(Z)-3-дейтерий акрилат

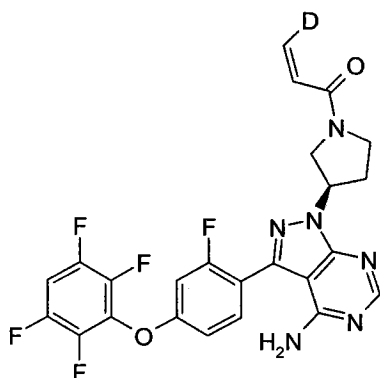
Способ получения:

Na-Hg (6 г, 49,67 ммоль, 2,5 экв.) добавляли к раствору (Z)-3-бромакриловой кислоты (3 г, 19,87 ммоль, 1,0 экв.) в D₂O (30 мл) при температуре 0–5°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 36 часов и разделяли. Водную фазу доводили до значения pH=5 с помощью 1 М соляной кислоты, и затем экстрагировали диэтиловым эфиром (20 мл) 5 раз. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, и упаривали для удаления растворителя при пониженном давлении, таким образом, получая целевое соединение (0,34 г, выход: 23%).

Данные спектроскопии:

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,14 (д, J=10,4 Гц, 1H), 5,96 (д, J=10,4 Гц, 1H).

Стадия С:



(Z)-1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)-3-дейтерий-проп-2-ен-1-он

Способ получения:

(Z)-3-дейтерий акрилат (151 мг, 2,16 ммоль, 1,0 экв.), НАТУ (1,06 г, 2,80 ммоль, 1,3 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (838 мг, 6,48 ммоль, 3,0 экв.) последовательно добавляли к раствору 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-((R)-пирролидин-3-ил)-1Н-пирразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (1,0 г, 2,16 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением сырого продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ с колонкой с обратной фазой C18 (подвижная фаза: ацетонитрил/вода/0,5% HCl, градиент: 36%-37% (объемное соотношение)), упаривали для удаления летучих компонентов при пониженном давлении и лиофилизировали с получением гидрохлорида целевого соединения (228 мг, выход: 20%).

ЖХ/МС (Метод: сверхбыстрая высокоэффективная жидкостная хроматография): Время удерживания=2,775 мин; m/z=518,1 [M+H]⁺; Общее время анализа: 7 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,45 (с, 1H), 7,70 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,52-7,46 (м, 1H), 7,13-7,05 (м, 2H), 6,71-6,61 (м, 1H), 5,80-5,73 (м, 2H), 4,23-4,20 (м, 1H), 4,09-4,04 (м, 1,5H), 3,93-3,90 (м, 1H), 3,80-3,75 (м, 0,5H), 2,67-2,56 (м, 2H).

Анализ in vitro

Анализ ингибирования активности ВТК-киназы: Анализируемое соединение, контрастное соединение или воду (контроль) добавляли в 50 мМ HEPES (pH 7,5) буфера, содержащего 1 нМ ВТК дикого типа, 1 мкМ биотин-ТК1 пептида, и 30 мкМ АТФ в буфере. Смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 60 минут, и гасили добавлением EDTA. Затем, добавляли 2 нМ антитела и 62,5 нМ XL665 к ингибиторам (5 мкл). Планшеты инкубировали при комнатной температуре в течение 60 минут и затем использовали планшет-ридер (Envision, Perkin Elmer) для

измерения интенсивности флуоресценции, затем результаты исследования преобразовывали в уровень ингибирования киназной активности%.

Анализ In Vivo

Фармакокинетические исследования у самцов крыс SD: Самцов крыс SD для 24-часового фармакокинетического исследования разделили на две группы: внутривенного введения и перорального введения. В каждой группе было три крысы. Для группы внутривенного введения, брали образцы крови на 0,0833, 0,167, 0,5, 1, 2, 4, 8, 24 часа до введения дозы и после введения дозы; для группы перорального введения, брали образцы крови на 0,167, 0,5, 1, 2, 4, 8, 24 часа перед введением и после введения дозы. После сбора крови, использовали ВЭЖХ-МС/МС для определения концентрации соединения в плазме. Вычисленные фармакокинетические параметры группы с внутривенным введением включали средний плазменный клиренс (CL_p), средний кажущийся объем распределения в равновесном состоянии (V_{dss}), площадь под фармакокинетической кривой (AUC) в пределах 0-24 часа, 0-24 часа среднее время удержания (MRT), период полувыведения (T_{1/2}); вычисленные фармакокинетические параметры группы с пероральным введением включали среднюю максимальную концентрацию (C_{max}), площадь под фармакокинетической кривой (AUC) в пределах 0-24 часа, 0-24 часа среднее время удержания (MRT); среднюю относительную биодоступность для исследования.

Фармакокинетическое исследование собак породы Бигль: Собак породы Бигль для 24-часового фармакокинетического исследования разделили на две группы: внутривенного введения (1 мг на килограмм) и перорального введения (3 мг на килограмм). В каждой группе было три собаки. Для группы внутривенного введения, брали образцы крови на 0,033, 0,083, 0,25, 0,5, 1, 3, 6, 9, 24 часа до введения дозы и после введения дозы; для группы перорального введения, брали образцы крови на 0,083, 0,25, 0,5, 1, 3, 6, 9, 24 часов перед введением и после введения дозы. После сбора крови, использовали ВЭЖХ-МС/МС для определения концентрации соединения в плазме. Вычисленные фармакокинетические параметры группы с внутривенным введением

включали средний плазменный клиренс (CL_p), средний кажущийся объем распределения в равновесном состоянии (V_{dss}), площадь под фармакокинетической кривой (AUC) в пределах 0-24 часа, 0-24 часа среднее время удержания (MRT), период полувыведения ($T_{1/2}$); вычисленные фармакокинетические параметры группы с пероральным введением включали среднюю максимальную концентрацию (C_{max}), площадь под фармакокинетической кривой (AUC) в пределах 0-24 часа, 0-24 часа среднее время удержания (MRT); средняя относительная биодоступность для исследования.

Исследование ингибирования роста опухоли *in vivo*: мыши SCID или "голые" мыши (весом около 18 г в начале эксперимента) были случайным образом разделены на группы с помощью программного обеспечения для достижения близких средних масс между группами и контроля отклонения в пределах допустимого диапазона. Мышам инъецировали клеточные линии ВТК для образования опухоли. Ингибиторы вводили перорально один раз или два раза в день, в общей сложности 7 дней или 14 дней. Массы тела и объем опухоли регистрировали.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение 1-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение N-((1s,4s)-4-(4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)циклогексил)акриламид или его энантиомер, его диастереомер, или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение 1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2-фторбензоил)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он, его энантиомер, его диастереомер, или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение 1-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(3-фторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-((R)-1-(винилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин, его энантиомер, его диастереомер, или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Способ получения 1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, включающий

взаимодействие 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-((R)-пирролидин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин с акрилоилхлоридом в присутствии основания с получением 1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она.

7. Способ по п.6, дополнительно включающий взаимодействие (3R)-трет-бутил 3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-формата с кислотой с получением кислой соли 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-((R)-пирролидин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин.

8. Способ по п.7, дополнительно включающий

взаимодействие (R)-трет-бутил 3-(4-амино-3-иод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-формиата с 2-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксабороланом в присутствии соли и Pd с получением (3R)-трет-бутил 3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-формиата.

9. Способ по п.8, дополнительно включающий

взаимодействие 3-иод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин с DIAD, трет-бутил (3S)-3-гидроксициклопентилкарбаматом и PPh₃ с получением (R)-трет-бутил 3-(4-амино-3-иод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата.

10. Способ по п.9, дополнительно включающий

взаимодействие NIS с к раствору 1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амином с получением 3-иод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин.

11. Способ по п.10, дополнительно включающий

взаимодействие 3-(4-фтор-3-бромфенокси)-1,2,4,5-тетрафторбензола с бис(пинаколято)дибороном в присутствии с ацетатной солью и (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)дихлорпалладием с получением 2-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана.

12. Способ по п.11, дополнительно включающий

взаимодействие 1,2,3,4,5-пентафторфенила с 4-бром-3-фторфенолом и основанием с получением 3-(3-фтор-4-бромфенокси)-1,2,4,5-тетрафторбензола.

13. Способ получения 1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, включающий

взаимодействие 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-((R)-пирролидин-3-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин с 3-хлоропропионил галидом и основанием с получением 1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она.

14. Способ получения 1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, включающий

взаимодействие (R)-1-(3-(4-амино-3-иод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она с 2-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксабороланом, основанием и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ с получением 1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она.

15. Способ получения смеси 1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она и 1-((S)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, включающий

взаимодействие 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-(пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин с триэтиламином и акрилоил галидом с получением смеси 1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она и 1-((S)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она.

16. Способ по п. 15, дополнительно включающий

взаимодействие трет-бутил 3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-формата с кислотой с получением кислой соли 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-(пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин.

17. Способ по п.15, дополнительно включающий

взаимодействие трет-бутил 3-(4-амино-3-иод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата с 2-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксабороланом в присутствии соли и Pd с получением трет-бутил 3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата.

18. Способ по п.15, дополнительно включающий
отделение 1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пирразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил) пирролидин-1-ил) проп-2-ен-1-она от 1-((S)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пирразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил) пирролидин-1-ил) проп-2-ен-1-она в смеси.

По доверенности