(19) Евразийское патентное ведомство

(11) 037227 (13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.02.24

(21) Номер заявки
201892740

(22) Дата подачи заявки
2015.04.27

(51) Int. Cl. ***C07D 487/04*** (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
C07C 49/813 (2006.01)
C07C 45/29 (2006.01)
C07C 43/29 (2006.01)
C07C 311/08 (2006.01)
C07C 303/38 (2006.01)
C07D 213/81 (2006.01)
C07D 215/22 (2006.01)
C07D 215/233 (2006.01)
C07D 239/34 (2006.01)
C07F 5/04 (2006.01)

(54) 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))ПРОП-2-ЕН-1-ОНА И 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

(31) **201410175783.7**
(32) **2014.04.29**
(33) **CN**
(43) **2019.04.30**
(62) **201692176; 2015.04.27**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЧЖЭЦЗЯН ДТРМ БАЙОФАРМА КО., ЛТД. (CN)

(72) Изобретатель:
Хэ Вэй (CN)

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

(56) WO-A1-2013191965
CN-A-103534258
WO-A1-2014022569
US-B1-8673925
CN-A-102656173

(57) Изобретение относится к способу 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, включающему взаимодействие 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-((R)-пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина с акрилоилхлоридом в присутствии основания 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. Также изобретение относится к способу 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, включающему взаимодействие 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-(пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина с триэтиламином и акрилоилгалидом 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.

037227 B1

037227 B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к ряду новых поли-фтор-замещенных пиразолопиримидиновых соединений и способам их получения. Поли-фтор-замещенные пиразолопиримидиновые соединения являются ингибиторами BTK.

Уровень техники

Тирозинкиназа Брутона (BTK) является членом семейства Tec и состоит из уникальных N-концевых доменов, т.е. домена, гомологичного плекстрину (pH), домена, гомологичного Tec (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 B-лимфоцитов правильная экспрессия гена BTK в разных участках белка играет ключевую роль в функции B-клеток и различных путях передачи сигнала.

Существует множество рецепторов ниже функций BTK, включая факторы роста, B-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 BTK играет важную роль во многих сигнальных путях гемопоэтической клетки, и она также имеет решающее значение в активации, развитии, выживании и передачи сигнала B-клеток (Kurosaki, Molecular mechanisms in B cell antigen receptor signaling. Curr OP Imm, 1997, 9(3):309-18).

Существует доказательство того, что B-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 B-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 B-клеточной активации, может быть полезной в отношении заболеваний, связанных с B-клетами.

Доказательства роли BTK в отношении аутоиммунных заболеваний предоставлены с помощью модели мыши, дефицитной по BTK, и модели мыши, достаточной по BTK (Kil L.P., 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 мышиной модели хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL) у мышей с дефицитом BTK полностью исчез хронический лимфоцитарный лейкоз, сверхэкспрессия BTK ускоряет лейкемию и увеличивает смертность.

Селективность известного ингибитора BTK не является идеальной из-за ингибирования не только BTK, но и различных других киназ (таких как ETK, 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 BTK образуют множество производных in vivo, которые влияют на эффективность и приводят к побочным эффектам. Фармакокинетика известных ингибиторов BTK также может быть улучшена.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к способу 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, включающему взаимодействие 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-((R)-пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина с акрилоилхлоридом в присутствии основания 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.

Другим вариантом настоящего изобретения является 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 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-((R)-пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина с 3-хлоропропионил галидом и основанием 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.

Еще одним вариантом изобретения является 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-йод-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 $Pd(PPh_3)_4$ 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.

Также настоящее изобретение относится к способу 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, включающему взаимодействие 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-

тетрафторфенокси)фенил)-1-(пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина с триэтиламином и акрилоилгалидом 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.

Способы получения

Настоящее изобретение иллюстрируется с помощью вариантов осуществления и соединений, описанных в настоящем документе.

Одним из вариантов осуществления настоящего изобретения является 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 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-((R)-пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина с акрилоилхлоридом в присутствии основания 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.

Кроме того, указанный способ дополнительно включает взаимодействие (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-формиата с кислотой с получением кислой соли 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-((R)-пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина.

При этом (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-формиата получают взаимодействием (R)-трет-бутил 3-(4-амино-3-йод-1H-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.

Соединение (R)-трет-бутил 3-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата получают взаимодействием 3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина с DIAD, трет-бутил (3S)-3-гидроксициклопентилкарбаматом и PPh_3.

Далее, соединение 3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина получают взаимодействие N-йодсукцинимида с 1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амином.

Указанный выше способ дополнительно включает взаимодействие 3-(4-фтор-3-бромфенокси)-1,2,4,5-тетрафторбензола с бис-(пинаколято)дибороном 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.

В настоящем изобретении, соединение 3-(3-фтор-4-бромфенокси)-1,2,4,5-тетрафторбензола получают взаимодействие 1,2,3,4,5-пентафторфенила с 4-бром-3-фторфенолом и основанием.

Другим вариантом осуществления настоящего изобретения является 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 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-((R)-пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина с 3-хлоропропионил галидом и основанием 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.

Еще одним вариантом осуществления настоящего изобретения является 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-йод-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 Pd(PPh3)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.

Другим вариантом осуществления настоящего изобретения является 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-амина с триэтиламином и акрилоилгалидом 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.

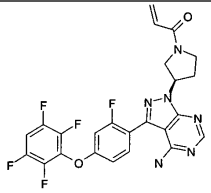
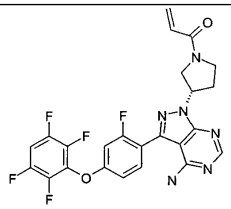
Указанный способ дополнительно включает взаимодействие трет-бутил 3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3, 5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-формиата с кислотой с получением кислой соли 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-(пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина.

Также указанный выше способ дополнительно включает взаимодействие трет-бутил 3-(4-амино-3-йод-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.

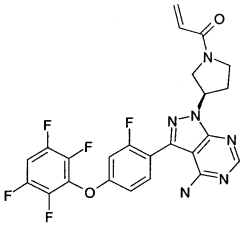
Кроме того, указанный выше способ дополнительно включает отделение 1-((R)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она от 1-((S)-3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она в смеси.

Соединения ингибиторов BTK.

Пример	Молекулярная структура	Название	M+1
1		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
2		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

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

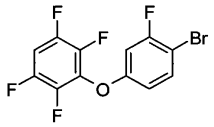
Пример 1.



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 A

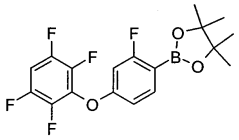


3-(3-Фтор-4-бромфенокси)-1,2,4,5-тетрафторбензол.

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 B



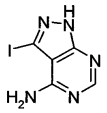
2-(2-Фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан.

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 ч. Реакционную смесь фильтро-

вали 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 C

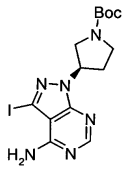


3-Йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин.

Способ получения.

NIS (N-йодсукцинимид) (250 г, 1,11 моль, 1,5 экв.) добавляли к раствору 1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (100 г, 0,74 моль, 1,0 экв.) в DMF (800 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80 85°C в течение 16 ч 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

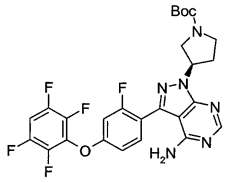


(R)-трет-Бутил 3-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-формиат.

Способ получения.

DIAD (27,6 г, 137,5 ммоль, 1,5 экв.) добавляли по каплям к раствору 3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (24 г, 92 ммоль, 1,0 экв.), трет-бутил (3S)-3-гидроксициклопентилкарбамата (26 г, 137,5 ммоль, 1,5 экв.) и PPh3 (36 г, 137,5 ммоль, 1,5 экв.) в тетрагидрофуране (720 мл) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч 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 ч. Полученную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали ацетонитрилом (20 мл) и сушили с получением целевого соединения (25 г, выход: 63%).

Стадия E

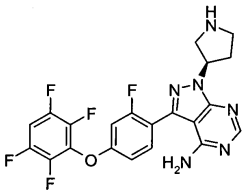


(3R)-трет-Бутил 3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-формиат.

Способ получения.

(R)-трет-Бутил 3-(4-амино-3-йод-1H-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



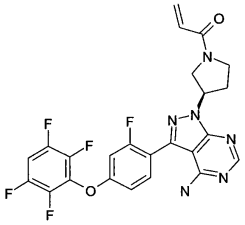
3-(2-Фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-((R)-пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин.

Способ получения.

4 M 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-формиата (60 г, сырой) в

этилацетате (100 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, 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-амина (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 ч, гасили насыщенным солевым 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 ч 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 $[M+H]^+$; общее время анализа: 7 мин.

^{1}H 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-амина (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 ч, и затем перемешивали при 60°C в течение 12 ч. 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%).

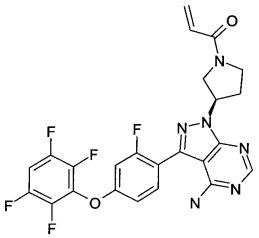
Метод 3.

Способ получения.

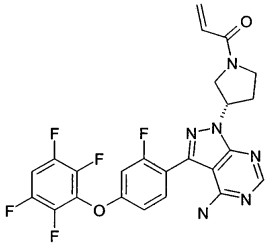
(R)-1-(3-(4-Амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (100 г, 0,26 ммоль, 1,0 экв.), 2-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (120 мг, 0,31 ммоль, 1,2 экв.), карбонат натрия (55 мг, 0,52 ммоль, 2,0 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (30 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 мин 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.

Примеры 1 и 2

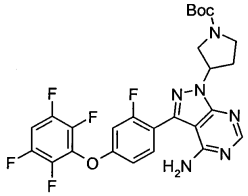


1-((R)-3-(4-Амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



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

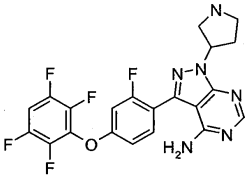


трет-Бутил 3-(4-амино-3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-формиат.

Способ получения.

трет-Бутил 3-(4-амино-3-йод-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 ч в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры реакционную 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 (элюент: этилацетат:петролейный эфир=1:1) с получением целевого соединения (2,5 г, выход: 25%).

Стадия В

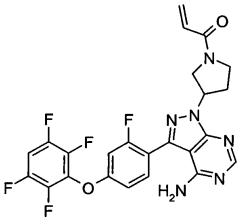


3-(2-Фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-(пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин.

Способ получения.

4 М 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 ч, концентрировали и сушили в центробежной сушилке с получением гидрохлорида целевого соединения (2,2 г, выход: 100%).

Стадия C



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.

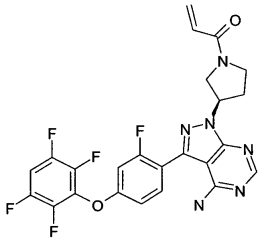
Способ получения.

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-амина (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 ч 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%).

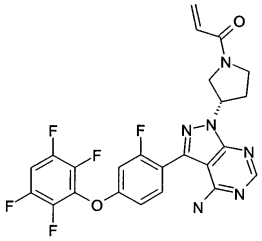
Данные спектроскопии.

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 1 (270 мг) и соединения примера 2 (320 мг).

Пример 2.

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

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. 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 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-((R)-пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина с акрилоилхлоридом в присутствии основания 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.

2. Способ по п.1, дополнительно включающий взаимодействие (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-формиата с кислотой с получением кислой соли 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-((R)-пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина.

3. Способ по п.2, дополнительно включающий взаимодействие (R)-трет-бутил 3-(4-амино-3-йод-1H-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)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-формиата.

4. Способ по п.3, дополнительно включающий взаимодействие 3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина с DIAD, трет-бутил (3S)-3-гидроксициклопентилкарбаматом и PPh3 с получением (R)-трет-бутил 3-(4-амино-3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата.

5. Способ по п.4, дополнительно включающий взаимодействие N-йодсукцинимида (NIS) с 1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амином с получением 3-йод-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина.

6. Способ по п.5, дополнительно включающий взаимодействие 3-(4-фтор-3-бромфенокси)-1,2,4,5-тетрафторбензола с бис-(пинаколято)дибороном 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.

7. Способ по п.6, 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.

8. 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 3-(2-фтор-4-(2,3,5,6-тетрафторфенокси)фенил)-1-((R)-пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина с 3-хлоропропионилгалидом и основанием 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.

9. 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-йод-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 $Pd(PPh_3)_4$ 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.

10. 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-амина с триэтиламином и акрилоилгалидом 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.

11. Способ по п.10, 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-формиата 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-амина.

12. Способ по п.10, дополнительно включающий взаимодействие трет-бутил 3-(4-амино-3-йод-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.

13. Способ по п.10, дополнительно включающий отделение 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 от 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 в смеси.

Евразийская патентная организация, ЕАПВ
Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2