

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202192151** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.12.31

(51) Int. Cl. *A61K 31/519* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2014.02.28

(54) ПРИМЕНЕНИЕ ПИРАЗОЛПИРИМИДИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НАРУШЕНИЙ, СВЯЗАННЫХ С P13Kδ

(31) 61/771,480

(32) 2013.03.01

(33) US

(62) 201591612; 2014.02.28

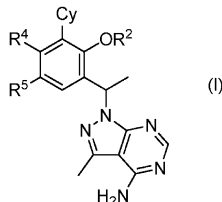
(71) Заявитель:
**ИНСАЙТ ХОЛДИНГС
КОРПОРЕЙШН (US)**

(72) Изобретатель:

**Ли Юнь-Лун, Яо Вэньцин, Комбс
Эндрю П., Юэ Эдди В., Мей Сун, Чжу
Вэньюй, Гленн Джозеф, Мадускуи,
мл., Томас П., Спаркс Ричард Б.,
Даути Brent, Хэ Чуньхун (US)**

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

(57) В заявке предложены способы лечения нарушений, связанных с P13Kδ, с применением соединений формулы (I)



или их фармацевтически приемлемых солей.

202192151

A1

A1

202192151

**ПРИМЕНЕНИЕ ПИРАЗОЛПИРИМИДИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
НАРУШЕНИЙ, СВЯЗАННЫХ С PI3K δ**

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США №61/771480, поданной 1 марта 2013 года, содержание которой включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

В настоящей заявке предложены способы лечения нарушений, связанных с PI3K δ , с применением пиразолпиримидиновых производных.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) принадлежат к крупному семейству липидных сигнальных киназ, которые фосфорилируют фосфоинозитиды по положению D3 инозитольного кольца (Cantley, Science, 2002, 296(5573):1655-7). PI3K делятся на три класса (I, II и III класс) в зависимости от структуры, регуляции и субстратной специфичности. I класс PI3K, включающий PI3K α , PI3K β , PI3K γ и PI3K δ , представляет собой семейство липид- и протеинкиназ с двойной специфичностью, которые катализируют фосфорилирование фосфатидилинозито-4,5-бисфосфата (PIP₂) с образованием фосфатидилинозито-3,4,5-трифосфата (PIP₃). PIP₃ функционирует как вторичный мессенджер, контролирующий ряд клеточных процессов, включая рост, выживание, адгезию и миграцию. Все четыре изоформы I класса PI3K существуют в виде гетеродимеров, состоящих из каталитической субъединицы (p110) и тесно связанной с ней регуляторной субъединицы, которая контролирует их экспрессию, активацию и внутриклеточную локализацию. PI3K α , PI3K β и PI3K δ ассоциированы с регуляторной субъединицей, известной как p85, и активируются факторами роста и цитокинами по механизму, опосредованному тирозинкиназами (Jimenez, et al., J Biol Chem., 2002, 277(44):41556-62), тогда как PI3K γ ассоциирована с двумя регуляторными субъединицами (p101 и p84), а ее активация опосредована активацией рецепторов, сопряженных с G-белком (Brock, et al., J Cell

Biol., 2003, 160(1):89-99). PI3K α и PI3K β экспрессируются повсеместно. В противоположность этому, PI3K γ и PI3K δ главным образом экспрессируются в лейкоцитах (Vanhaesebroeck, et al., Trends Biochem Sci., 2005, 30(4):194-204).

Различное распределение изоформ PI3K в тканях определяет их различные биологические функции. Генетическое снижение уровня PI3K α или PI3K β приводит к увеличению смертности эмбрионов, это указывает на то, что PI3K α и PI3K β имеют существенную и недублируемую функцию по меньшей мере во время развития (Vanhaesebroeck, et al., 2005). В противоположность этому, мыши с дефицитом PI3K γ и PI3K δ являются жизнеспособными, приносят потомство и имеют нормальную продолжительность жизни, хотя и имеют измененную иммунную систему. Дефицит PI3K γ приводит к нарушенному рекрутингу макрофагов и нейтрофилов в местах воспаления, а также к нарушенной активации Т-клеток (Sasaki, et al., Science, 2000, 287(5455):1040-6). Мыши с мутантной PI3K δ имеют определенные дефекты сигнальной системы В-клеток, которые приводят к нарушению развития В-клеток и к пониженному ответу антител после стимуляции антигеном (Clayton, et al., J Exp Med. 2002, 196(6):753-63; Jou, et al., Mol Cell Biol. 2002, 22(24):8580-91; Okkenhaug, et al., Science, 2002, 297(5583):1031-4).

Фенотипы мышей с мутантными PI3K γ и PI3K δ позволяют предположить, что указанные ферменты могут иметь значение при воспалении и других иммунных заболеваниях, что было подтверждено на доклинических моделях. Мыши с мутантной PI3K γ в большой степени устойчивы к заболеванию в моделях ревматоидного артрита (РА) и астмы у мышей (Camps, et al., Nat Med. 2005, 11(9):936-43; Thomas, et al., Eur J Immunol. 2005, 35(4):1283-91). Кроме того, было показано, что лечение мышей дикого типа с использованием селективного ингибитора PI3K γ облегчает гломерулонефрит и продлевает выживание в модели MRL-lpr системной красной волчанки (СКВ), а также подавляет воспаление суставов и повреждение в моделях РА (Barber, et al., Nat Med.

2005, 11(9):933-5; Camps, et al., 2005). Аналогично было показано, что у мышей с мутантной PI3K δ и мышей дикого типа, которых лечили с использованием селективного ингибитора PI3K δ , ослабевало аллергическое воспаление дыхательных путей и снижалась гиперчувствительность в модели астмы у мышей (Ali, et al., Nature. 2004, 431(7011):1007-11; Lee, et al., FASEB J. 2006, 20(3):455-65), а также ослабевало заболевание в модели РА (Randis, et al., Eur. J. Immunol., 2008, 38(5):1215-24).

Было показано, что пролиферация В-клеток играет важную роль в развитии воспалительных аутоиммунных заболеваний (Puri, Frontiers in Immunology (2012), 3(256), 1-16; Walsh, Kidney International (2007) 72, 676-682). Например, В-клетки поддерживают аутореактивность Т-клеток, которая является важным компонентом воспалительных аутоиммунных заболеваний. После активации и созревания В-клетки могут переноситься к местам воспаления и обеспечивать рекрутинг воспалительных клеток или дифференцироваться до плазмобластов. Таким образом, на активность В-клеток можно влиять путем направленного действия на цитокины, стимулирующие В-клетки, поверхностные рецепторы В-клеток или путем истощения В-клеток. Было показано, что ритуксимаб - относящееся к IgG1 к химерное моноклональное антитело мыши/человека, действующее в отношении поверхностного рецептора CD20 В-клеток, - истощает В-клетки CD20+. Было показано, что применение ритуксимаба является эффективным при лечении идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, аутоиммунной гемолитической анемии или васкулита. Например, лечение ритуксимабом приводило к ремиссии заболевания у пациентов, страдающих от связанного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА, англ.: ANCA) системного васкулита (CACV, англ.: AASV), при этом было показано истощение периферических В-клеток (Walsh, 2007; Lovric, Nephrol Dial Transplant (2009) 24: 179-185). Аналогично в одной-двух третях случаев был показан полный ответ при лечении ритуксимабом у пациентов со смешанным криоглобулинемическим васкулитом, включая пациентов с тяжелой формой васкулита, которые были

устойчивыми или обладали непереносимостью к другим способам лечения (Cascoub, *Ann Rheum Dis* 2008;67:283-287). Аналогично, было показано, что ритуксимаб является эффективным при лечении пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (или иммунной тромбоцитопенической пурпурой) (Garvey, *British Journal of Haematology*, (2008) 141, 149-169; Godeau, *Blood* (2008), 112(4), 999-1004; Medeo, *European Journal of Haematology*, (2008) 81, 165-169) и аутоиммунной гемолитической анемией (Garvey, *British Journal of Haematology*, (2008) 141, 149-169).

Сигнальная система PI3K δ связана с выживанием, миграцией и активацией В-клеток (Puri, *Frontiers in Immunology*, 2012, 3(256), 1-16, стр. 1-5; и Clayton, *J Exp Med*, 2002, 196(6):753-63). Например, PI3K δ требуется для антигензависимой активации В-клеток, опосредованной В-клеточным рецептором. За счет блокировки адгезии, выживания, активации и пролиферации В-клеток ингибирование PI3K δ может нарушать способность активации Т-клеток В-клетками, что предотвращает их активацию и снижает секрецию аутоантител и провоспалительных цитокинов. Таким образом, можно ожидать, что ингибиторы PI3K δ , которые могут ингибировать активацию В-клеток, подходят для лечения заболеваний, опосредованных В-клетками, которые поддаются лечению при помощи схожих способов, таких как истощение В-клеток под действием ритуксимаба. Действительно, было показано, что ингибиторы PI3K δ подходят для моделей различных аутоиммунных заболеваний у мышей, которые также поддаются лечению ритуксимабом, таких как артрит (Puri (2012)). Кроме того, врожденные В-клетки, связанные с аутоиммунитетом, восприимчивы к активности PI3K δ , так как клетки MZ и B-1 практически отсутствуют у мышей с дефицитом гена p110 δ (Puri (2012)). Ингибиторы PI3K δ могут снижать перенос и активацию клеток MZ и B-1, которые участвуют в аутоиммунных заболеваниях.

Помимо возможного участия в воспалительных заболеваниях все четыре изоформы I класса PI3K могут иметь значение при раке. При распространенных раковых заболеваниях, включая рак

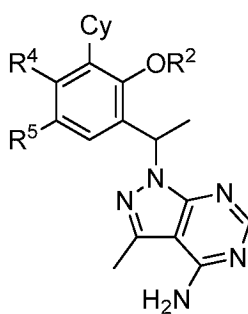
груди, простаты, толстой кишки и эндометрия, часто происходят мутации гена, кодирующего p110 α (Samuels, et al., Science, 2004, 304(5670):554; Samuels, et al., Curr Opin Oncol. 2006, 18(1):77-82). Восемьдесят процентов указанных мутаций представляют собой замену одной из трех аминокислот в спиральных или киназных доменах фермента и приводят к значительной повышающей регуляции активности киназы, что вызывает онкогенную трансформацию в клеточной культуре и животных моделях (Kang, et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2005, 102(3):802-7; Bader, et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2006, 103(5):1475-9). Такие мутации не выявлены для других изоформ PI3K, хотя существуют подтверждения того, что они могут влиять на развитие и прогрессирование злокачественных опухолей. Постоянную повышенную экспрессию PI3K δ наблюдают при острой миелобластной лейкемии (Sujobert, et al., Blood, 2005, 106(3):1063-6), и ингибиторы PI3K δ могут предотвращать рост клеток лейкемии (Billottet, et al., Oncogene. 2006, 25(50):6648-59). Повышенную экспрессию PI3K γ наблюдают при хронической миелоидной лейкемии (Hickey, et al., J Biol Chem. 2006, 281(5):2441-50). Изменения экспрессии PI3K β , PI3K γ и PI3K δ также наблюдают при раковых заболеваниях мозга, толстой кишки и мочевого пузыря (Benistant, et al., Oncogene, 2000, 19(44):5083-90; Mizoguchi, et al., Brain Pathol. 2004, 14(4):372-7; Knobbe, et al., Neuropathol Appl Neurobiol. 2005, 31(5):486-90). Кроме того, было показано, что указанные формы являются онкогенными в клеточных культурах (Kang, et al., 2006).

По указанным причинам существует потребность в разработке новых ингибиторов PI3K, которые можно применять при воспалительных нарушениях, аутоиммунных заболеваниях и раке. Настоящее изобретение направлено на удовлетворение указанной и других потребностей.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении предложены способы лечения идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, аутоиммунной

гемолитической анемии, васкулита, системной красной волчанки, волчаночного нефрита, пузырчатки, мембранной нефропатии, хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), неходжкинской лимфомы, волосатоклеточного лейкоза, лимфомы из клеток мантийной зоны, мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы, фолликулярной лимфомы, лимфоплазмоцитарной лимфомы, экстранодальной лимфомы из клеток маргинальной зоны, лимфомы Ходжкина, макроглобулинемии Вальденстрема, пролимфоцитарного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, миелофиброза, лимфомы лимфоидной ткани слизистых оболочек (MALT), медиастинальной (тимусной) В-клеточной крупноклеточной лимфомы, лимфоматоидного гранулематоза, лимфомы маргинальной зоны селезенки, первичной эффузионной лимфомы, внутрисосудистой В-клеточной крупноклеточной лимфомы, плазмноклеточного лейкоза, экстрамедуллярной плазмоцитомы, тлеющей миеломы (или асимптоматической миеломы), моноклональной гаммапатии неустановленной этиологии (MGUS), диффузной В-крупноклеточной лимфомы из В-клеток, подобных активированным В-клеткам (ABC), или диффузной В-крупноклеточной лимфомы из В-клеток герминативного центра (GCB) у пациента, включающие введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I:



I

или его фармацевтически приемлемой соли, где R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и Cy определены далее.

В настоящем изобретении также предложено соединение, описанное в настоящей заявке, или его фармацевтически приемлемая соль для применения в любом из способов, описанных в настоящей заявке.

В настоящем изобретении также предложено применение соединения, описанного в настоящей заявке, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для применения в любом из способов, описанных в настоящей заявке.

ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

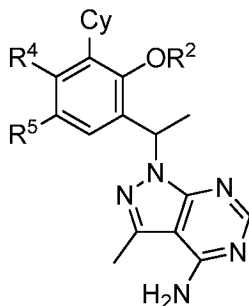
На **ФИГ. 1** изображена кристаллическая структура соединения согласно примеру 269.

На **ФИГ. 2** изображено ингибирующее действие в отношении опухоли после введения 0,3, 1, 3 или 10 мг/кг доз соединения согласно примеру 347 два раза в день в течение 14 дней в модели ксенотрансплантата диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы из клеток Пфайфера человека (ось y соответствует объему опухоли ($\text{мм}^3 \pm \text{СОС}$); ось x соответствует дням после имплантации).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

В настоящем изобретении предложен способ лечения идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, аутоиммунной гемолитической анемии, васкулита, системной красной волчанки, волчаночного нефрита, пузырчатки, мембранной нефропатии, хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), неходжкинской лимфомы, волосатоклеточного лейкоза, лимфомы из клеток мантийной зоны, мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы, фолликулярной лимфомы, лимфоплазмочитарной лимфомы, экстранодальной лимфомы из клеток маргинальной зоны, лимфомы Ходжкина, макроглобулинемии Вальденстрема, пролимфоцитарного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, миелофиброза, лимфомы лимфоидной ткани слизистых оболочек (MALT), медиастинальной (тимусной) В-клеточной крупноклеточной лимфомы, лимфоматоидного гранулематоза, лимфомы маргинальной зоны селезенки, первичной эффузионной лимфомы, внутрисосудистой В-клеточной крупноклеточной лимфомы, плазмноклеточного лейкоза, экстрамедуллярной плазмочитомы, тлеющей миеломы (или асимптоматической миеломы), моноклональной гаммапатии неустановленной этиологии (MGUS), диффузной В-крупноклеточной лимфомы из В-клеток, подобных активированным В-клеткам (ABC, ABC-DLBCL), или диффузной В-крупноклеточной лимфомы из В-клеток

герминативного центра (GCB, GCB-DLBCL) у пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I:



I

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

R² представляет собой C₁₋₆ алкил или C₁₋₆ галогеналкил;

R⁴ представляет собой галоген, OH, CN, C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ галогеналкил, C₁₋₄ алкокси или C₁₋₄ галогеналкокси;

R⁵ представляет собой галоген, OH, CN, C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ галогеналкил, C₁₋₄ алкокси или C₁₋₄ галогеналкокси;

Cy выбран из C₃₋₇ циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами R³;

каждый R³ независимо выбран из Cy¹, -(C₁₋₃ алкилен)-Cy¹, галогена, CN, NO₂, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, OR^{a1}, SR^{a1}, C(=O)R^{b1}, C(=O)NR^{c1}R^{d1}, C(=O)OR^{a1}, OC(=O)R^{b1}, OC(=O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=O)R^{b1}, NR^{c1}C(=O)OR^{b1}, NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^e)R^{b1}, C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(=O)R^{b1}, NR^{c1}S(=O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(=O)R^{b1}, S(=O)₂R^{b1} и S(=O)₂NR^{c1}R^{d1}; причем каждый указанный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами R¹¹;

каждый Cy¹ независимо выбран из C₃₋₇ циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами R¹¹;

каждый R^{a1}, R^{c1} и R^{d1} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₃₋₇ циклоалкила,

4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила; причем каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-7} циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными группами R^{11} ;

каждый R^{b1} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила; причем каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-7} циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными группами R^{11} ;

или R^{c1} и R^{d1} совместно с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена -ОН или C_{1-3} алкилом;

каждый R^e независимо выбран из H, CN, OH, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси; и

каждый R^{11} независимо выбран из OH, NO_2 , CN, галогена, C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила, C_{2-3} алкинила, C_{1-3} галогеналкила, циано- C_{1-3} алкила, HO- C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, amino, C_{1-3} алкиламино, ди(C_{1-3} алкил)амино, тио, C_{1-3} алкилтио, C_{1-3} алкилсульфинила, C_{1-3} алкилсульфонила, карбамила, C_{1-3} алкилкарбамила, ди(C_{1-3} алкил)карбамила, карбокси, C_{1-3} алкилкарбонила, C_{1-4} алкоксикарбонила, C_{1-3} алкилкарбониламино, C_{1-3} алкилсульфониламино, аминосульфофила, C_{1-3} алкиламиносульфофила, ди(C_{1-3} алкил) аминосульфофила, аминосульфофиламино, C_{1-3} алкиламиносульфофиламино, ди(C_{1-3} алкил) аминосульфофиламино, аминокарбониламино, C_{1-3} алкиламинокарбониламино и ди(C_{1-3} алкил) аминокарбониламино.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой C_{1-3} алкил или C_{1-3} фторалкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой метил, этил или 2,2-дифторметил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой метил. В

некоторых вариантах осуществления изобретения R² представляет собой этил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R⁴ представляет собой галоген, CN или C₁₋₃ алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R⁴ представляет собой F, Cl, CN или метил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R⁴ представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления изобретения R⁴ представляет собой Cl. В некоторых вариантах осуществления изобретения R⁴ представляет собой CN. В некоторых вариантах осуществления изобретения R⁴ представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R⁵ представляет собой галоген, CN или C₁₋₃ алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R⁵ представляет собой Cl, CN или метил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R⁵ представляет собой Cl. В некоторых вариантах осуществления изобретения R⁵ представляет собой CN. В некоторых вариантах осуществления изобретения R⁵ представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения Cy выбран из C₃₋₆ циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами R³. В некоторых вариантах осуществления изобретения Cy представляет собой 4-6-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами R³. В некоторых вариантах осуществления изобретения Cy выбран из циклопропильного кольца, фенильного кольца, азетидинового кольца, пирролидинового кольца, пиперидинового кольца, 3-оксоморфолин-6-ила, 2-оксопирролидин-4-ила, 2-оксооксазолидин-4-ила, 2-оксооксазолидин-5-ила, пиразольного кольца, пиридинового кольца и пиримидинового кольца, каждое (-ый) из которых необязательно замещено (замещен) 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами R³.

В некоторых вариантах осуществления изобретения:

каждый R³ независимо выбран из Cy¹, -(C₁₋₃ алкилен)-Cy¹, галогена, CN, C₁₋₆ алкила, OR^{a1}, NR^{c1}R^{d1}, C(=O)R^{b1}, C(=O)OR^{a1},

$C(=O)NR^{c1}R^{d1}$ и $S(=O)_2R^{b1}$, где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами R^{11} ;

каждый Cy^1 независимо представляет собой C_{3-7} циклоалкил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами R^{11} ;

каждый R^{a1} , R^{c1} и R^{d1} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила, где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными группами R^{11} ;

каждый R^{b1} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 независимо выбранными группами R^{11} ; и

каждый R^{11} независимо представляет собой OH, CN, галоген, циано- C_{1-3} алкил, C_{1-3} галогеналкокси, amino, C_{1-3} алкиламино, ди(C_{1-3} алкил)амино, C_{1-3} алкилкарбонил, C_{1-3} алкоксикарбонил, карбамил, C_{1-3} алкилкарбамил или ди(C_{1-3} алкил)карбамил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения:

R^2 представляет собой C_{1-3} алкил или C_{1-3} фторалкил;

R^4 представляет собой галоген, CN или C_{1-3} алкил;

R^5 представляет собой галоген, CN или C_{1-3} алкил;

Cy выбран из C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами R^3 ;

каждый R^3 независимо выбран из Cy^1 , $-(C_{1-3} \text{ алкилен})-Cy^1$, галогена, CN, C_{1-6} алкила, OR^{a1} , $NR^{c1}R^{d1}$, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)OR^{a1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$ и $S(=O)_2R^{b1}$, где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами R^{11} ;

каждый Cy^1 независимо представляет собой C_{3-7} циклоалкил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами R^{11} ;

каждый R^{a1} , R^{c1} и R^{d1} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила, где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2 и 3 независимо выбранными группами R^{11} ;

каждый R^{b1} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 независимо выбранными группами R^{11} ; и

каждый R^{11} независимо представляет собой OH, CN, галоген, циано- C_{1-3} алкил, C_{1-3} галогеналкокси, amino, C_{1-3} алкиламино, ди(C_{1-3} алкил)амино, C_{1-3} алкилкарбонил, C_{1-3} алкоксикарбонил, карбамил, C_{1-3} алкилкарбамил или ди(C_{1-3} алкил)карбамил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения:

R^2 представляет собой метил, этил или 2,2-дифторметил;

R^4 представляет собой F, Cl, CN или метил;

R^5 представляет собой Cl, CN или метил;

Cy выбран из C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами R^3 ;

каждый R^3 независимо выбран из Cy^1 , $-(C_{1-3} \text{ алкилен})-Cy^1$, галогена, CN, C_{1-6} алкила, OR^{a1} , $NR^{c1}R^{d1}$, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)OR^{a1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$ и $S(=O)_2R^{b1}$, причем указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами R^{11} ;

каждый Cy^1 независимо представляет собой C_{3-7} циклоалкил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами R^{11} ;

каждый R^{a1} , R^{c1} и R^{d1} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила, где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными группами R^{11} ;

каждый R^{b1} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 независимо выбранными группами R^{11} ; и

каждый R^{11} независимо представляет собой OH, CN, галоген, циано- C_{1-3} алкил, C_{1-3} галогеналкокси, amino, C_{1-3} алкиламино, ди(C_{1-3} алкил)амино, C_{1-3} алкилкарбонил, C_{1-3} алкоксикарбонил, карбамил, C_{1-3} алкилкарбамил или ди(C_{1-3} алкил)карбамил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения:

R^2 представляет собой метил, этил или 2,2-дифторметил;

R^4 представляет собой F, Cl, CN или метил;

R^5 представляет собой Cl, CN или метил;

Cy выбран из циклопропильного кольца, фенильного кольца, азетидинового кольца, пирролидинового кольца, пиперидинового

кольца, 3-оксоморфолин-6-ила, 2-оксопирролидин-4-ила, 2-оксооксазолидин-4-ила, 2-оксооксазолидин-5-ила, пиразольного кольца, пиридинового кольца и пиримидинового кольца, каждое (-ый) из которых необязательно замещено (замещен) 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами R^3 ;

каждый R^3 независимо выбран из Cy^1 , $-(C_{1-3} \text{ алкилен})-Cy^1$, галогена, C_{1-6} алкила, OR^{a1} , $NR^{c1}R^{d1}$, $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)OR^{a1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$ и $S(=O)_2R^{b1}$, где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами R^{11} ;

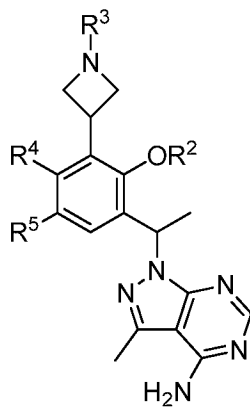
каждый Cy^1 независимо выбран из циклопропила и циклобутила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами R^{11} ;

каждый R^{a1} , R^{c1} и R^{d1} независимо выбран из H и C_{1-4} алкила; где указанный C_{1-4} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными группами R^{11} ;

каждый R^{b1} независимо представляет собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 независимо выбранными группами R^{11} ;

каждый R^{11} независимо представляет собой OH, CN, галоген, циано- C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, amino, C_{1-3} алкиламино, ди(C_{1-3} алкил)амино, C_{1-3} алкилкарбонил, C_{1-4} алкоксикарбонил, карбамил, C_{1-3} алкилкарбамил или ди(C_{1-3} алкил)карбамил.

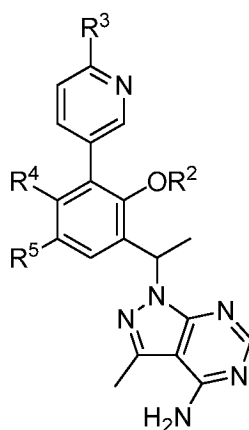
В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой соединение формулы II:



II

или его фармацевтически приемлемую соль.

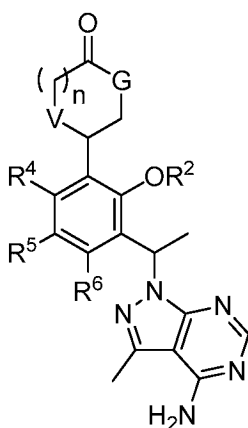
В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой соединение формулы III:



III

или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой соединение формулы IV:



IV

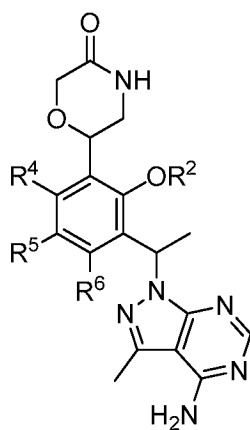
или его фармацевтически приемлемую соль; где

G представляет собой NH, n равен 1, и V представляет собой O; или

G представляет собой NH, n равен 0, и V представляет собой O или CH₂; или

G представляет собой O, n равен 0, и V представляет собой NH.

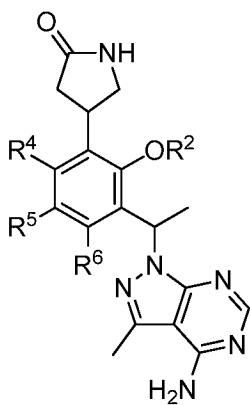
В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой соединение формулы IVa:



IVa

или его фармацевтически приемлемую соль.

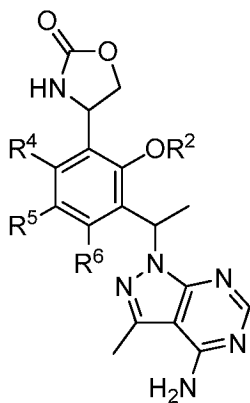
В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой соединение формулы IVb:



IVb

или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой соединение формулы IVc:

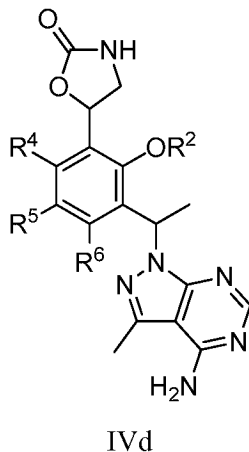


IVc

или его фармацевтически приемлемую соль.

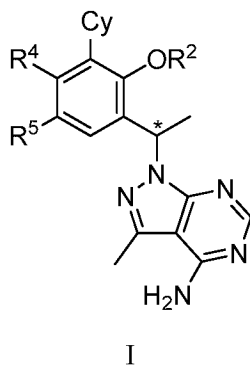
В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение

представляет собой соединение формулы IVd:



или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления изобретения атом углерода, отмеченный звездочкой в формуле I:



представляет собой хиральный атом углерода, и указанное соединение или указанная соль представляет собой (S)-энантиомер.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения представляют собой соединения, описанные в заявке на патент US №13/609349, поданной 31 августа 2012 года (опубликованная заявка на патент US №2013/0059835), содержание которой включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления изобретения указанный способ представляет собой способ лечения идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (или идиопатической иммунной тромбоцитопенической пурпуры) (ИТП). В некоторых вариантах осуществления изобретения ИТП представляет собой рецидивирующую ИТП. В некоторых вариантах осуществления изобретения ИТП представляет собой рефрактерную ИТП.

В некоторых вариантах осуществления изобретения указанный способ представляет собой способ лечения аутоиммунной гемолитической анемии (АИГА).

В некоторых вариантах осуществления изобретения указанный способ представляет собой способ лечения васкулита. В некоторых вариантах осуществления изобретения васкулит представляет собой болезнь Бехчета, синдром Когана, гигантоклеточный артериит, ревматическую полимиалгию (РП), артериит Такаясу, болезнь Бюргера (облитерирующий тромбангиит), васкулит центральной нервной системы, болезнь Кавасаки, узелковый полиартериит, синдром Черджа-Стросса, смешанный криоглобулинемический васкулит (эссенциальный или вызванный вирусом гепатита С (ВГС)), пурпуру Геноха-Шенлейна (HSP), гиперсенситивный васкулит, микроскопический полиангиит, гранулематоз Вегенера или связанный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) системный васкулит (САСВ). В некоторых вариантах осуществления изобретения указанный способ представляет собой способ лечения нефрита.

В некоторых вариантах осуществления изобретения способ лечения неходжкинской лимфомы (НХЛ) представляет собой способ лечения рецидивирующей или рефрактерной НХЛ или повторяющейся фолликулярной НХЛ.

В некоторых вариантах осуществления изобретения в настоящей заявке предложен способ лечения агрессивной лимфомы (например, из В-клеток, подобных клеткам герминативного центра (GCB) или В-клеток, подобных активированным В-клеткам (ABC)) у пациента, включающий введение терапевтического количества любого из соединений, описанных в настоящей заявке, или их фармацевтически приемлемых солей указанному пациенту.

В некоторых вариантах осуществления изобретения в настоящей заявке предложен способ лечения острой миелоидного лейкоза у пациента, включающий введение терапевтического количества любого из соединений, описанных в настоящей заявке, или их фармацевтически приемлемых солей указанному пациенту.

В некоторых вариантах осуществления изобретения в настоящей заявке предложен способ лечения лимфомы Беркетта у

пациента, включающий введение терапевтического количества любого из соединений, описанных в настоящей заявке, или их фармацевтически приемлемых солей указанному пациенту. Следует понимать, что определенные отличительные признаки изобретения, которые для ясности описаны в контексте различных вариантов осуществления изобретения, также могут быть предложены в виде комбинации в одном варианте осуществления изобретения. И наоборот, различные отличительные признаки изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления изобретения, также могут быть предложены по отдельности или в виде любой подходящей подкомбинации.

В различных местах настоящей заявки описаны двухвалентные линкерные заместители. В частности, предполагается, что каждый двухвалентный линкерный заместитель включает прямые и обратные формы линкерного заместителя. Например, $-NR(CR'R'')_n-$ включает $-NR(CR'R'')_n-$ и $-(CR'R'')_nNR-$. Если для структуры явным образом требуется линкерная группа, то следует понимать, что линкерными группами являются переменные Маркуша, перечисленные для указанной группы.

Термин «n-членный», где n представляет собой целое число, как правило, описывает количество атомов во фрагменте, образующих кольцо, где количество атомов, образующих кольцо, составляет n. Например, пиперидинил является примером 6-членного гетероциклоалкильного кольца, пиразолил является примером 5-членного гетероарильного кольца, пиридил является примером 6-членного гетероарильного кольца, а 1,2,3,4-тетрагидронафталин является примером 10-членной циклоалкильной группы.

Согласно настоящему описанию фраза «необязательно замещенный» обозначает незамещенный или замещенный. Согласно настоящему описанию термин «замещенный» означает, что атом водорода удален и заменен на заместитель. Следует понимать, что замещение данного атома ограничено его валентностью.

В определениях термин «C_{n-m}» обозначает диапазон, включающий предельные значения, где n и m представляют собой целые числа, обозначающие количество атомов углерода. Примеры

включают C_{1-4} , C_{1-6} и т.д.

Согласно настоящему описанию термин « C_{n-m} алкил», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к насыщенной углеводородной группе, которая может быть линейной или разветвленной, содержащей от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6 атомов углерода, от 1 до 4 атомов углерода, от 1 до 3 атомов углерода или от 1 до 2 атомов углерода. Примеры алкильных фрагментов включают, но не ограничиваются ими, химические группы, такие как метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, *трет*-бутил, изобутил, *втор*-бутил; высшие гомологи, такие как 2-метил-1-бутил, *n*-пентил, 3-пентил, *n*-гексил, 1,2,2-триметилпропил и т.д.

Согласно настоящему описанию « C_{n-m} алкенил» относится к алкильной группе, содержащей одну или более двойных углерод-углеродных связей и от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкенильный фрагмент содержит от 2 до 6, от 2 до 4 или от 2 до 3 атомов углерода. Примеры алкенильных групп включают, но не ограничиваются ими, этенил, *n*-пропенил, изопропенил, *n*-бутенил, *втор*-бутенил и т.д.

Согласно настоящему описанию « C_{n-m} алкинил» относится к алкильной группе, содержащей одну или более тройных углерод-углеродных связей и от n до m атомов углерода. Примеры алкинильных групп включают, но не ограничиваются ими, этинил, проп-1-инил, проп-2-инил и т.д. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкинильный фрагмент содержит от 2 до 6, от 2 до 4 или от 2 до 3 атомов углерода.

Согласно настоящему описанию термин «алкилен», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к двухвалентной алкильной линкерной группе. Примеры алкиленовых групп включают, но не ограничиваются ими, этан-1,2-диил, пропан-1,3-диил, пропан-1,2-диил, бутан-1,4-диил, бутан-1,3-диил, бутан-1,2-диил, 2-метилпропан-1,3-диил и т.д.

Согласно настоящему описанию термин « C_{n-m} алкокси», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы -O-алкил, где алкильная группа

содержит от n до m атомов углерода. Примеры алкоксигрупп включают метокси, этокси, пропокси (например, n -пропокси и изопропокси), трет-бутокси и т.д. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

Согласно настоящему описанию термин « C_{n-m} алкиламино» относится к группе формулы $-NH(\text{алкил})$, где алкильная группа содержит от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

Согласно настоящему описанию термин « C_{n-m} алкоксикарбонил» относится к группе формулы $-C(O)O\text{-алкил}$, где алкильная группа содержит от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

Согласно настоящему описанию термин « C_{n-m} алкилкарбонил» относится к группе формулы $-C(O)\text{-алкил}$, где алкильная группа содержит от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

Согласно настоящему описанию термин « C_{n-m} алкилкарбониламино» относится к группе формулы $-NHC(O)\text{-алкил}$, где алкильная группа содержит от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

Согласно настоящему описанию термин « C_{n-m} алкилсульфониламино» относится к группе формулы $-NHS(O)_2\text{-алкил}$, где алкильная группа содержит от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

Согласно настоящему описанию термин «аминосульфонил» относится к группе формулы $-S(O)_2NH_2$.

Согласно настоящему описанию термин « C_{n-m} алкиламиносульфонил» относится к группе формулы $-S(O)_2NH(\text{алкил})$, где алкильная группа содержит от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения

алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

Согласно настоящему описанию термин «ди(C_{n-m} алкил) аминосульфони́л» относится к группе формулы -S(O)₂N(алкил)₂, где каждая алкильная группа независимо содержит от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения каждая алкильная группа независимо содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

Согласно настоящему описанию термин «аминосульфониламино» относится к группе формулы -NHS(O)₂NH₂.

Согласно настоящему описанию термин «C_{n-m} алкиламиносульфониламино» относится к группе формулы -NHS(O)₂NH(алкил), где алкильная группа содержит от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

Согласно настоящему описанию термин «ди(C_{n-m} алкил) аминосульфониламино» относится к группе формулы -NHS(O)₂N(алкил)₂, где каждая алкильная группа независимо содержит от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения каждая алкильная группа независимо содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

Согласно настоящему описанию термин «аминокарбониламино», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы -NHC(O)NH₂.

Согласно настоящему описанию термин «C_{n-m} алкиламинокарбониламино» относится к группе формулы -NHC(O)NH(алкил), где алкильная группа содержит от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

Согласно настоящему описанию термин «ди(C_{n-m} алкил) аминокарбониламино» относится к группе формулы -NHC(O)N(алкил)₂, где каждая алкильная группа независимо содержит от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения каждая алкильная группа независимо

содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

Согласно настоящему описанию термин «C_{n-m} алкилкарбамил» относится к группе формулы -C(O)-NH(алкил), где алкильная группа содержит от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

Согласно настоящему описанию термин «тио» относится к группе формулы -SH.

Согласно настоящему описанию термин «C_{n-m} алкилтио» относится к группе формулы -S-алкил, где алкильная группа содержит от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

Согласно настоящему описанию термин «C_{n-m} алкилсульфинил» относится к группе формулы -S(O)-алкил, где алкильная группа содержит от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

Согласно настоящему описанию термин «C_{n-m} алкилсульфонил» относится к группе формулы -S(O)₂-алкил, где алкильная группа содержит от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

Согласно настоящему описанию термин «амино» относится к группе формулы -NH₂.

Согласно настоящему описанию термин «карбамил» относится к группе формулы -C(O)NH₂.

Согласно настоящему описанию термин «карбонил», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе -C(O)-.

Согласно настоящему описанию термин «циано-C₁₋₃ алкил» относится к группе формулы -(C₁₋₃ алкилен)-CN.

Согласно настоящему описанию термин «HO-C₁₋₃ алкил» относится к группе формулы -(C₁₋₃ алкилен)-OH.

Согласно настоящему описанию термин «C₁₋₃ алкокси-C₁₋₃ алкил» относится к группе формулы -(C₁₋₃ алкилен)-O(C₁₋₃ алкил).

Согласно настоящему описанию термин «карбокси» относится к группе формулы $-C(O)OH$.

Согласно настоящему описанию термин «ди(C_{n-m} алкил)амино» относится к группе формулы $-N(алкил)_2$, где каждая из двух алкильных групп независимо содержит от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения каждая алкильная группа независимо содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

Согласно настоящему описанию термин «ди(C_{n-m} алкил)карбамил» относится к группе формулы $-C(O)N(алкил)_2$, где каждая из двух алкильных групп независимо содержит от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения каждая алкильная группа независимо содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

Согласно настоящему описанию «галоген» относится к F, Cl, Br или I. В некоторых вариантах осуществления изобретения галогеновая группа представляет собой F или Cl.

Согласно настоящему описанию « C_{n-m} галогеналкокси» относится к группе формулы $-O$ -галогеналкил, содержащей от n до m атомов углерода. Примером галогеналкоксигруппы является OCF_3 . В некоторых вариантах осуществления изобретения галогеналкоксигруппа является исключительно фторированной. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

Согласно настоящему описанию термин « C_{n-m} галогеналкил», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к алкильной группе, содержащей от одного атома галогена до $2s+1$ атомов галогенов, которые могут быть одинаковыми или различными, где «s» представляет собой число атомов углерода в алкильной группе, причем алкильная группа содержит от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения галогеналкильная группа является исключительно фторированной (например, «фторалкильная группа»). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

Согласно настоящему описанию «циклоалкил» относится к неароматическим циклическим углеводородам, включая циклизированные алкильные и/или алкенильные группы. Циклоалкильные группы могут содержать 3, 4, 5, 6 или 7 атомов углерода, образующих кольцо (C_{3-7}). Атомы углерода, образующие кольцо, в циклоалкильной группе могут быть необязательно замещены оксо или сульфидо. Циклоалкильные группы также включают циклоалкилидены. Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентенил, циклогексенил, циклогексаденил, циклогептатриенил и т.д. В некоторых вариантах осуществления изобретения циклоалкил представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. В определение циклоалкила также включены фрагменты, содержащие одно или более ароматических колец, конденсированных (т.е. имеющих общую связь) с циклоалкильным кольцом, например, бензо- или тиенильные производные циклопентана, циклогексана и т.д.

Согласно настоящему описанию «гетероарил» относится к моноциклическому ароматическому гетероциклу, содержащему по меньшей мере один гетероатом, выбранный из серы, кислорода и азота, в качестве члена кольца. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероарильное кольцо содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, серы и кислорода, в качестве членов кольца. В некоторых вариантах осуществления изобретения любой атом N, образующий кольцо, в гетероарильном фрагменте может представлять собой N-оксид. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероарил содержит 5-6 атомов в кольце, где 1 или 2 гетероатома, являющиеся членами кольца, независимо выбраны из азота, серы и кислорода. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероарил представляет собой пятичленное или шестичленное гетероарильное кольцо.

Пятичленное гетероарильное кольцо представляет собой гетероарил, кольцо которого содержит пять атомов, где один или более (например, 1, 2 или 3) атомов в кольце независимо выбраны из N, O и S. Типовыми пятичленными гетероарилами являются

тиенил, фурил, пирролил, имидазолил, тиазолил, оксазолил, пиразолил, изотиазолил, изоксазолил, 1,2,3-триазолил, тетразолил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-триазолил, 1,3,4-тиадиазолил и 1,3,4-оксадиазолил.

Шестичленное гетероарильное кольцо представляет собой гетероарил, в кольце которого содержится шесть атомов, где один или более (например, 1, 2 или 3) атомов в кольце независимо выбраны из N, O и S. Типовыми шестичленными гетероарилами являются пиридил, пиразинил, пиримидинил, триазинил и пиридазинил.

Согласно настоящему описанию «гетероциклоалкил» относится к неароматическим моноциклическим гетероциклам, содержащим один или более гетероатомов, выбранных из O, N или S, образующих кольцо. В определение гетероциклоалкила включены моноциклические 4-, 5-, 6- и 7-членные гетероциклоалкильные группы. Примеры гетероциклоалкильных групп включают пирролидин-2-он, 1,3-изоксазолидин-2-он, пиранил, тетрагидропиран, оксетанил, азетидинил, морфолино, тиоморфолино, пиперазинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, пиперидинил, пирролидинил, изоксазолидинил, изотиазолидинил, пиразолидинил, оксазолидинил, тиазолидинил, имидазолидинил, азепанил, 3-оксоморфолин-6-ил, 2-оксопирролидин-4-ил, 2-оксооксазолидин-4-ил, 2-оксооксазолидин-5-ил и т.д. Атомы углерода и гетероатомы, образующие кольцо, в гетероциклоалкильной группе могут быть необязательно замещены оксо или сульфидо (например, C(O), S(O), C(S) или S(O)₂ и т.д.). Гетероциклоалкильная группа может быть присоединена через атом углерода, образующий кольцо, или гетероатом, образующий кольцо. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероциклоалкильная группа содержит от 0 до 3 двойных связей. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероциклоалкильная группа содержит от 0 до 2 двойных связей. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероциклоалкил содержит 4-7 или 4-6 атомов в кольце, где 1 или 2 гетероатома независимо выбраны из азота, кислорода или серы, и один или более членов кольца являются окисленными.

В определенных местах описания определения или варианты осуществления изобретения относятся к конкретным кольцам (например, к азетидиновому кольцу, пиридиновому кольцу и т.д.). Если не указано иное, указанные кольца могут быть присоединены через любой член кольца, при условии, что валентность атома не превышена. Например, азетидиновое кольцо может быть присоединено по любому положению кольца, тогда как азетидин-3-ильное кольцо присоединено по 3 положению.

Соединения, описанные в настоящей заявке, могут быть асимметрическими (например, содержать один или более стереоцентров). Если не указано иное, подразумеваются все стереоизомеры, такие как энантиомеры и диастереомеры. Соединения согласно настоящему изобретению, содержащие асимметрично замещенные атомы углерода, можно выделять в оптически активных или рацемических формах. В данной области техники известны способы получения оптически активных форм из оптически неактивных исходных веществ, такие как разделение рацемических смесей или стереоселективный синтез. Для соединений, описанных в настоящей заявке, может существовать множество геометрических изомеров олефинов, C=N двойных связей и т.д., и все указанные стабильнее изомеры подразумеваются в настоящем изобретении. Описаны *цис*- и *транс*-геометрические изомеры соединений согласно настоящему изобретению, и их можно выделять в виде смеси изомеров или отдельных изомерных форм.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение имеет (*R*)-конфигурацию. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение имеет (*S*)-конфигурацию.

Разделение рацемических смесей соединений можно проводить при помощи любого из многочисленных способов, известных в данной области техники. Один из примеров способов включает фракционную перекристаллизацию с использованием хиральной разделяющей кислоты, которая представляет собой оптически активную органическую кислоту, образующую соли. Подходящими разделяющими агентами для способов фракционной перекристаллизации являются, например, оптически активные кислоты, такие как D- и L-формы винной кислоты, диацетилвинной

кислоты, дибензоилвинной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты, молочной кислоты или различных оптически активных камфорсульфокислот, таких как β -камфорсульфокислота. Другие разделяющие агенты, подходящие для способов фракционной перекристаллизации, включают стереоизомерно чистые формы α -метилбензиламина (например, *S*- и *R*-формы или диастереомерно чистые формы), 2-фенилглицинола, норэфедрина, эфедрина, *N*-метилэфедрина, циклогексилэтиламина, 1,2-диаминоциклогексана и т.д.

Разделение рацемических смесей также можно проводить путем элюирования через колонку, заполненную оптически активным разделяющим агентом (например, динитробензоилфенилглицином). Специалисты в данной области техники могут определять подходящую композицию растворителей для элюирования.

Соединения, описанные в настоящей заявке, также включают таутомерные формы. Таутомерные формы образуются в результате перестановки простой связи и соседней двойной связи, сопровождающейся миграцией протона. Таутомерные формы включают прототропные таутомеры, которые представляют собой изомерные протонированные формы, имеющие одинаковую эмпирическую формулу и общий заряд. Примеры прототропных таутомеров включают пары кетон - енол, пары амид - имидиновая кислота, пары лактам - лактим, пары енамин - имин и кольцевые формы, где протон может занимать два или более положений гетероциклической системы, например, 1Н- и 3Н-имидазол, 1Н-, 2Н- и 4Н-1,2,4-триазол, 1Н- и 2Н-изоиндол и 1Н- и 2Н-пиразол. Таутомерные формы могут существовать в равновесии или принимать одну из форм, определяемых стерическими затруднениями, при выборе соответствующего заместителя.

Соединения, описанные в настоящей заявке, также могут включать все изотопы атомов, присутствующих в промежуточных или конечных соединениях. Изотопы включают атомы, имеющие одинаковые атомные, но различные массовые числа. Например, изотопы водорода включают тритий и дейтерий.

Подразумевается, что термин «соединение», используемый в

настоящем описании, включает все стереоизомеры, геометрические изомеры, таутомеры и изотопы изображенных структур. Предполагается, что соединения, описанные в настоящей заявке при помощи названия или структуры одной конкретной таутомерной формы, включают другие таутомерные формы, если конкретно не указано иное.

Все соединения и их фармацевтически приемлемые соли могут существовать совместно с другими веществами, такими как вода и растворители (например, в виде гидратов и сольватов), или могут быть выделены.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения, описанные в настоящей заявке, или их соли по существу выделены. Под «выделением по существу» понимают, что соединение по меньшей мере частично или по существу отделено от среды, в которой проводили его получение или обнаружение. Частично разделенная форма может включать, например, композицию, обогащенную соединениями, описанными в настоящей заявке. Существенно разделенные формы могут включать композиции, содержащие по меньшей мере примерно 50%, по меньшей мере примерно 60%, по меньшей мере примерно 70%, по меньшей мере примерно 80%, по меньшей мере примерно 90%, по меньшей мере примерно 95%, по меньшей мере примерно 97% или по меньшей мере примерно 99% по массе соединений, описанных в настоящей заявке, или их солей. Способы выделения соединений и их солей широко известны в данной области техники.

Фразу «фармацевтически приемлемый» используют в настоящей заявке для описания соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые согласно результатам тщательного медицинского обследования подходят для применения в контакте с тканями человека и животных, не вызывают избыточную токсичность, раздражение, аллергический ответ или другую проблему или осложнение и имеют приемлемое отношение польза/риск.

Выражения «температура окружающей среды» и «комнатная температура» или «КТ», используемые в настоящем описании, являются общепринятыми в данной области техники и относятся к

общем случае к температуре, например, к температуре взаимодействия, примерно равной температуре в помещении, в котором проводят взаимодействие, например, к температуре от примерно 20°C до примерно 30°C.

Настоящее изобретение также включает фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в настоящей заявке. Согласно настоящему описанию «фармацевтически приемлемые соли» относятся к производным предложенных соединений, где исходное соединение модифицировано путем превращения существующего кислотного или основного фрагмента в солевую форму. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, соли минеральных или органических кислот и основных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и т.д. Фармацевтически приемлемые соли согласно настоящему изобретению включают традиционные нетоксичные соли исходного соединения, полученные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Фармацевтически приемлемые соли согласно настоящему изобретению можно синтезировать из исходного соединения, содержащего основной или кислотный фрагмент, при помощи традиционных химических способов. В общем случае указанные соли можно получать путем взаимодействия указанных соединений в форме свободной кислоты или основания со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или органическом растворителе или в их смеси; в общем случае предпочтительными являются неводные среды, такие как диэтиловый эфир, этилацетат, спирты (например, метанол, этанол, изопропанол или бутанол) или ацетонитрил (ACN). Перечень подходящих солей приведен в *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 и *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977), содержание каждой из которых включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылки.

Способы

Соединения, описанные в настоящей заявке, могут

модулировать активность одной или более различных киназ, включая, например, фосфоинозитид-3-киназы (PI3K). Следует понимать, что термин «модулировать» относится к способности увеличивать или снижать активность одного или более членов семейства PI3K. Соответственно, соединения, описанные в настоящей заявке, можно применять в способах модуляции PI3K путем приведения в контакт PI3K с любыми одним или более соединениями или композициями, описанными в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения согласно настоящему изобретению могут действовать как ингибиторы одной или более PI3K. В дополнительных вариантах осуществления изобретения соединения, описанные в настоящей заявке, можно применять для модуляции активности PI3K у индивидуума, нуждающегося в модуляции рецептора, путем введения количества соединения, описанного в настоящей заявке, или его фармацевтически приемлемой соли, обеспечивающего модуляцию. В некоторых вариантах осуществления изобретения модуляция представляет собой ингибирование.

С учетом того, что на рост и выживание раковых клеток влияет множество сигнальных путей, настоящее изобретение подходит для лечения болезненных состояний, характеризующихся мутантными киназами, резистентными к лекарственным средствам. Кроме того, можно применять комбинации с другими ингибиторами киназ, которые предпочтительно модулируют активность других киназ. Такой подход может быть крайне эффективным при лечении болезненных состояний за счет направленного действия на несколько сигнальных путей, может снижать вероятность возникновения лекарственной резистентности в клетке и снижать токсичность при лечении заболевания.

Киназы, которые связывают и/или модулируют (например, ингибируют) соединения согласно настоящему изобретению, включают любые члены семейства PI3K. В некоторых вариантах осуществления изобретения PI3K представляет собой PI3K α , PI3K β , PI3K γ или PI3K δ . В некоторых вариантах осуществления изобретения PI3K представляет собой PI3K γ или PI3K δ . В

некоторых вариантах осуществления изобретения PI3K представляет собой PI3K γ . В некоторых вариантах осуществления изобретения PI3K представляет собой PI3K δ . В некоторых вариантах осуществления изобретения PI3K включает мутацию. Мутация может представлять собой замену одной аминокислоты на другую или делецию одной или более аминокислот. В указанных вариантах осуществления изобретения мутация может присутствовать в киназном домене PI3K.

В некоторых вариантах осуществления изобретения для ингибирования активности одной киназы (например, PI3K γ или PI3K δ) применяют более одного соединения, описанного в настоящей заявке.

В некоторых вариантах осуществления изобретения для ингибирования более чем одной киназы, то есть по меньшей мере двух киназ (например, PI3K γ и PI3K δ), применяют более одного соединения, описанного в настоящей заявке.

В некоторых вариантах осуществления изобретения для ингибирования активности одной киназы (например, PI3K γ или PI3K δ) применяют комбинацию одного или более соединений с другим ингибитором киназы.

В некоторых вариантах осуществления изобретения для ингибирования активности более чем одной киназы (например, PI3K γ и PI3K δ), то есть по меньшей мере двух киназ, применяют комбинацию одного или более соединений с другим ингибитором киназы.

Соединения, описанные в настоящей заявке, могут быть селективными. Под «селективным» понимают то, что соединение связывает или ингибирует киназу с более высокой аффинностью или активностью, соответственно, по сравнению по меньшей мере с одной другой киназой. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения, описанные в настоящей заявке, являются селективными ингибиторами PI3K γ или PI3K δ по сравнению с PI3K α и/или PI3K β . В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения, описанные в настоящей заявке, являются селективными

ингибиторами PI3K δ (например, по сравнению с PI3K α , PI3K β и PI3K γ). В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения, описанные в настоящей заявке, являются селективными ингибиторами PI3K γ (например, по сравнению с PI3K α , PI3K β и PI3K δ). В некоторых вариантах осуществления изобретения селективность может быть по меньшей мере примерно 2-кратной, 5-кратной, 10-кратной, по меньшей мере примерно 20-кратной, по меньшей мере примерно 50-кратной, по меньшей мере примерно 100-кратной, по меньшей мере примерно 200-кратной, по меньшей мере примерно 500-кратной или по меньшей мере примерно 1000-кратной. Селективность можно измерять при помощи способов, общепринятых в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления изобретения селективность можно исследовать при концентрации K_m АТФ для каждого фермента. В некоторых вариантах осуществления изобретения селективность соединений, описанных в настоящей заявке, можно определять в клеточных исследованиях, связанных с активностью конкретной PI3K киназы.

Согласно настоящему описанию термин «приведение в контакт» относится к объединению указанных фрагментов в системе *in vitro* или в системе *in vivo*. Например, «приведение в контакт» PI3K с соединением, описанным в настоящей заявке, включает введение соединения согласно настоящему изобретению индивидууму или пациенту, такому как человек, имеющему PI3K, а также, например, введение соединения, описанного в настоящей заявке, в образец, содержащий клеточный или очищенный препарат, содержащий PI3K.

Согласно настоящему описанию термины «индивидуум» или «пациент», которые используют взаимозаменяемо, относятся к любым животным, включая млекопитающих, предпочтительно к мышам, крысам, другим грызунам, кроликам, собакам, кошкам, свиньям, крупному рогатому скоту, овцам, лошадям или приматам и наиболее предпочтительно к человеку.

Согласно настоящему описанию фраза «терапевтически эффективное количество» относится к количеству активного соединения или фармацевтического агента, которое обеспечивает биологический или медицинский ответ в ткани, организме, у

животного, индивидуума или человека, ожидаемый исследователем, ветеринаром, врачом или другим медицинским работником. В некоторых вариантах осуществления изобретения дозировка соединения или его фармацевтически приемлемой соли, которую вводят пациенту или индивидууму, составляет от примерно 1 мг до примерно 2 г, от примерно 1 мг до примерно 1000 мг, от примерно 1 мг до примерно 500 мг, от примерно 1 мг до примерно 100 мг, от примерно 1 мг до 50 мг или от примерно 50 мг до примерно 500 мг.

Согласно настоящему описанию термин «лечить» или «лечение» относится к одному или более из (1) предотвращения заболевания; например, предотвращения заболевания, состояния или нарушения у индивидуума, который может быть предрасположен к заболеванию, состоянию или нарушению, но у которого еще не проявилась или отсутствует патология или совокупность симптомов заболевания; (2) подавления заболевания; например, подавления заболевания, состояния или нарушения у индивидуума, у которого проявилась или присутствует патология или совокупность симптомов заболевания, состояния или нарушения (т.е. блокировки дальнейшего развития патологии и/или совокупности симптомов); и (3) ослабления заболевания; например, ослабления заболевания, состояния или нарушения у индивидуума, у которого проявилась или присутствует патология или совокупность симптомов заболевания, состояния или нарушения (т.е. обращения вспять патологии и/или совокупности симптомов), такого как снижение тяжести заболевания.

Комбинированная терапия

Для лечения заболеваний, нарушений или состояний, связанных с PI3K, в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению можно применять один или более дополнительных фармацевтических агентов, таких как, например, химиотерапевтические агенты, противовоспалительные агенты, стероиды, иммунодепрессанты, а также ингибиторы Bcr-Abl, Flt-3, EGFR, HER2, JAK (например, JAK1 или JAK2), c-MET, VEGFR, PDGFR, cKit, IGF-1R, RAF, FAK, Akt, mTOR, PIM и AKT (например, AKT1, AKT2 или AKT3) киназ, такие как те, что описаны, например, в WO

2006/056399, или другие агенты, такие как терапевтические антитела. Один или более дополнительных фармацевтических агентов можно вводить пациенту одновременно или последовательно.

Примеры антител для применения в комбинированной терапии включают, но не ограничиваются ими, трастузумаб (например, к HER2), ранибизумаб (например, к VEGF-A), бевацизумаб (торговая марка Avastin, например, к VEGF), панитумумаб (например, к EGFR), цетуксимаб (например, к EGFR), ритуксан (к CD-20) и антитела, направленные на c-MET.

В комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению можно применять один или более из следующих агентов, которые приведены далее в неограничивающем списке: цитостатический агент, цисплатин, доксорубин, таксотер, таксол, этопозид, иринотекан, камптостар, топотекан, паклитаксел, доцетаксел, эпотилоны, тамоксифен, 5-фторурацил, метотрексат, темозоломид, циклофосфамид, SCH 66336, R115777, L778,123, BMS 214662, иресса, тарцева, антитела к EGFR, Gleevec™, интрон, ara-C, адриамицин, цитоксан, гемцитабин, урациловый иприт, хлорметин, ифосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, пипоброман, триэтиленмеламин, триэтилентифосфорамина, бусульфан, кармустин, ломустин, стрептозоцин, дакарбазин, флоксуридин, цитарабин, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, флударабина фосфат, оксалиплатин, лейковирин, ELOXATIN™, пентостатин, винбластин, винкристин, виндесин, блеомицин, дактиномицин, даунорубин, доксорубин, эпирубин, идарубин, митрамицин, дезоксикоформицин, митомицин-C, L-аспарагиназа, тенипозид, 17-альфа этинилэстрадиол, диэтилстилбестрол, тестостерон, преднизон, флуоксиместерон, дромостанолон пропионат, тестолактон, мегестролацетат, метилпреднизолон, метилтестостерон, преднизолон, триамцинолон, хлортрианизин, гидроксипрогестерон, аминоклутетимид, эстрамустин, медроксипрогестеронацетат, лейпролид, флутамид, торемифен, гoserelin, цисплатин, карбоплатин, гидроксимочевина, амсакрин, прокарбазин, митотан, митоксантрон, левамизол, навелбен, анастразол, летразол, капецитабин, релоксафин,

дролоксафин, гексаметилмеламин, авастин, герцептин, Веххар, Velcade, зевалин, трисенокс, кселода, винорелбин, порфимер, эрбитукс, Liposomal, тиотепа, алтретамин, мелфалан, трастузумаб, лерозол, фулфестрант, эксеместан, фулвестрант, ифосфамид, ритуксимаб, C225, Campath, клофарабин, кладрибин, афидиколон, ритуксан, сунитиниб, дасатиниб, тезацитабин, Sm11, флударабин, пентостатин, триапин, дидокс, тримидокс, амидокс, 3-AP, MDL-101,731, бендамустин (Treanda), офатумумаб или GS-1101 (также известный как CAL-101).

Примеры химиотерапевтических агентов включают ингибиторы протеосомы (например, бортезомиб), талидомид, ревлимид и агенты, повреждающие ДНК, такие как мелфалан, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, этопозид, кармустин и т.д.

Примеры стероидов включают кортикостероиды, такие как дексаметазон или преднизон.

Примеры ингибиторов Bcr-Abl включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли, имеющие род и вид, предложенные в патенте US №5521184, WO 04/005281 и заявке на патент US №60/578491.

Примеры подходящих ингибиторов Flt-3 включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли, такие как те, что предложены в WO 03/037347, WO 03/099771 и WO 04/046120.

Примеры подходящих ингибиторов RAF включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли, такие как те, что предложены в WO 00/09495 и WO 05/028444.

Примеры подходящих ингибиторов FAK включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли, такие как те, что предложены в WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595 и WO 01/014402.

Примеры подходящих ингибиторов mTOR включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли, такие как те, что предложены в WO 2011/025889.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения согласно настоящему изобретению можно применять в комбинации с одним или более другими ингибиторами киназ, включая иматиниб, в частности для лечения пациентов с резистентностью к иматинибу

или другим ингибиторам киназ.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения согласно настоящему изобретению можно применять в комбинации с химиотерапевтическим агентом для лечения рака, такого как множественная миелома, и они могут улучшать ответ на лечение по сравнению с ответом на химиотерапевтический агент, используемый отдельно, в отсутствие токсических эффектов. Примеры дополнительные фармацевтических агентов, применяемых для лечения множественной миеломы, например, могут включать без ограничений мелфалан, мелфалан и преднизон [MP], доксорубин, дексаметазон и Velcade (бортезомиб). Дополнительные агенты, используемые для лечения множественной миеломы, включают ингибиторы Bcr-Abl, Flt-3, RAF и FAK киназ. Аддитивное или синергическое действие является желаемым результатом объединения ингибитора PI3K согласно настоящему изобретению с дополнительным агентом. Кроме того, резистентность клеток множественной миеломы к агентам, таким как дексаметазон, можно обращать вспять при лечении с применением ингибитора PI3K согласно настоящему изобретению. Агенты можно объединять с соединением согласно настоящему изобретению в одной лекарственной форме или в лекарственной форме для непрерывного введения, или агенты можно вводить одновременно или последовательно в составе отдельных лекарственных форм.

В некоторых вариантах осуществления изобретения кортикостероид, такой как дексаметазон, вводят пациенту в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению, где дексаметазон вводят с перерывами, но не непрерывно.

В некоторых дополнительных вариантах осуществления изобретения комбинации соединений согласно настоящему изобретению с другими терапевтическими агентами можно вводить пациенту до, во время и/или после трансплантации костного мозга или трансплантации стволовых клеток.

Фармацевтические составы и лекарственные формы

При использовании в качестве фармацевтических средств соединения, описанные в настоящей заявке, можно вводить в виде фармацевтических композиций. Указанные композиции можно

получать при помощи способов, хорошо известных в области фармацевтики, и можно вводить при помощи различных способов в зависимости от необходимости местного или системного лечения и области, для которой требуется лечение. Введение может быть местным (включая чрескожное, эпидермальное, внутриглазное или введение на слизистые мембраны, включая интраназальную, внутривагинальную и ректальную доставку), внутрилегочным (например, путем ингаляции или инсуффляции порошков или аэрозолей, включая использование небулайзера; внутритрахеальное или интраназальное введение), пероральным или парентеральным. Парентеральное введение включает внутривенное, внутриартериальное, подкожное, интраперитонеальное, внутримышечное или инъекцию или инфузию; или интракраниальное, например, интратекальное или внутрижелудочковое введение. Парентеральное введение может представлять собой введение одной дозы в виде болуса или, например, введение с использованием насоса для непрерывной инфузии. Фармацевтические композиции и составы для местного введения могут включать чрескожные пластыри, мази, лосьоны, кремы, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. Применение традиционных фармацевтических носителей, водных, порошковых или масляных основ, загустителей и т.д. может быть необходимым или желательным.

Настоящее изобретение также включает фармацевтические композиции, содержащие в качестве активного ингредиента соединение, описанное в настоящей заявке, или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями (вспомогательными веществами). В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция подходит для местного введения. При получении композиций согласно настоящему изобретению активный ингредиент, как правило, смешивают со вспомогательным веществом, разбавляют во вспомогательном веществе или заключают внутрь указанного носителя в виде, например, капсулы, саше, бумажного или иного контейнера. Если вспомогательное вещество действует как разбавитель, оно может представлять собой твердое, полутвердое

или жидкое вещество, которое выступает в качестве наполнителя, носителя или среды для активного агента. Таким образом, композиции могут иметь форму таблеток, пилюль, порошков, пастилок, саше, крахмальных капсул, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в твердой или жидкой среде), мазей, содержащих, например, до 10% по массе активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, суппозиториев, стерильных инъеклируемых растворов и стерильно упакованных порошков.

При получении состава активное соединение можно измельчать с обеспечением частиц соответствующего размера перед объединением с другими ингредиентами. Если активное соединение является по существу нерастворимым, его можно измельчать до частиц с размером менее 200 меш. Если активное соединение по существу растворимо в воде, то размер частиц можно регулировать путем измельчения для обеспечения по существу равномерного распределения в составе, например, примерно до 40 меш.

Соединения, описанные в настоящей заявке, можно измельчать при помощи известных способов измельчения, таких как мокрое измельчение, для получения частиц, имеющих размер, подходящий для изготовления таблеток и других типов составов. Мелкодисперсные (состоящие из наночастиц) препараты соединений, описанных в настоящей заявке, можно получать при помощи способов, известных в данной области техники, см., например, международную заявку WO 2002/000196.

Некоторые примеры подходящих вспомогательных веществ включают лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, аравийскую камедь, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, воду, сироп и метилцеллюлозу. Составы могут дополнительно включать: смазывающие агенты, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; увлажнители; эмульгаторы и суспендирующие агенты; консерванты, такие как метил- и пропилгидроксibenзоаты; подсластители; и вкусоароматические добавки. Композиции согласно настоящему изобретению можно получать таким образом,

чтобы обеспечивать быстрое, замедленное или отсроченное высвобождение активного ингредиента после введения пациенту, при помощи способов, известных в данной области техники.

Композиции можно получать в виде стандартной лекарственной формы, где каждая дозировка содержит от примерно 5 до примерно 1000 мг (1 г), чаще от примерно 100 до примерно 500 мг активного ингредиента. Термин «стандартные лекарственные формы» относится к физически отдельным формам, подходящим для введения стандартных доз субъекту-человеку и другим млекопитающим, где каждая стандартная форма содержит предварительно определенное количество активного вещества, подобранное для обеспечения желаемого терапевтического действия, совместно с подходящим фармацевтическим вспомогательным веществом.

В некоторых вариантах осуществления изобретения композиции согласно настоящему изобретению содержат от примерно 5 до примерно 50 мг активного ингредиента. Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что указанный диапазон охватывает композиции, содержащие от примерно 5 до примерно 10, от примерно 10 до примерно 15, от примерно 15 до примерно 20, от примерно 20 до примерно 25, от примерно 25 до примерно 30, от примерно 30 до примерно 35 от примерно 35 до примерно 40, от примерно 40 до примерно 45 или от примерно 45 до примерно 50 мг активного ингредиента.

В некоторых вариантах осуществления изобретения композиции согласно настоящему изобретению содержат от примерно 50 до примерно 500 мг активного ингредиента. Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что указанный диапазон охватывает композиции, содержащие от примерно 50 до примерно 100, от примерно 100 до примерно 150, от примерно 150 до примерно 200, от примерно 200 до примерно 250, от примерно 250 до примерно 300, от примерно 350 до примерно 400 или от примерно 450 до примерно 500 мг активного ингредиента.

В некоторых вариантах осуществления изобретения композиции согласно настоящему изобретению содержат от примерно 500 до примерно 1000 мг активного ингредиента. Специалистам в данной

области техники должно быть понятно, что указанный диапазон охватывает композиции, содержащие от примерно 500 до примерно 550, от примерно 550 до примерно 600, от примерно 600 до примерно 650, от примерно 650 до примерно 700, от примерно 700 до примерно 750, от примерно 750 до примерно 800, от примерно 800 до примерно 850, от примерно 850 до примерно 900, от примерно 900 до примерно 950 или от примерно 950 до примерно 1000 мг активного ингредиента.

Схожие дозировки соединений, описанных в настоящей заявке, можно применять в способах и применениях согласно настоящему изобретению.

Активное соединение может быть эффективным в широком диапазоне дозировок, в общем случае его вводят в фармацевтически эффективном количестве. Следует понимать, тем не менее, что фактически вводимое количество соединения обычно определяется лечащим врачом с учетом важным факторов, включая состояние, подвергающееся лечению, выбранный способ введения, фактическое вводимое соединение, возраст, массу и ответ каждого пациента, тяжесть симптомов пациента и т.д.

Для получения твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент смешивают с фармацевтическим вспомогательным веществом с образованием твердой предварительной композиции, содержащей гомогенную смесь соединения согласно настоящему изобретению. Если указанные предварительные композиции называют гомогенными, это означает, что активный ингредиент, как правило, равномерно распределен по композиции, таким образом, композицию можно легко разделять на стандартные лекарственные формы, обладающие равной эффективностью, такие как таблетки, пилюли и капсулы. Указанный твердый предварительный состав затем делят на стандартные лекарственные формы описанного выше типа, содержащие, например, от примерно 0,1 до примерно 1000 мг активного ингредиента согласно настоящему изобретению.

Таблетки или пилюли согласно настоящему изобретению могут быть покрыты оболочкой или получены иным образом для обеспечения лекарственной формы, обладающей преимуществом

продолжительного действия. Например, таблетка или пилюля может содержать внутренний дозируемый и внешний дозируемый компонент, причем последний образует оболочку вокруг первого. Два компонента могут быть разделены кишечнорастворимым слоем, который служит для противостояния распаданию в желудке и обеспечивает попадание внутреннего компонента непосредственно в двенадцатиперстную кишку в отсутствие нежелательных взаимодействий или задержку его высвобождения. В качестве указанных кишечнорастворимых слоев или оболочек можно применять ряд материалов, включая различные полимерные кислоты и смеси полимерных кислот с такими материалами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы.

Жидкие формы, в которые можно включать соединения и композиции согласно настоящему изобретению, предназначенные для перорального введения или инъекции, включают водные растворы, подходящие ароматизированные сиропы, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии с пищевыми маслами, такими как хлопковое масло, кунжутное масло, кокосовое масло или арахисовое масло, а также эликсиры и схожие фармацевтические носители.

Композиции для ингаляции или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или их смесях и порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, такие как описано выше. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиции вводят в дыхательные пути перорально или через нос для обеспечения местного или системного действия. Композиции можно распылять с использованием инертных газов. Распыляемые растворы можно вдыхать непосредственно из распыляющего устройства, или же распыляющее устройство может быть присоединено к маске, тампону или дыхательному аппарату с прерывистым положительным давлением. Композиции в виде раствора, суспензии или порошка можно вводить перорально или интраназально с использованием устройств, обеспечивающих доставку состава подходящим образом.

Местные составы могут содержать один или более

традиционных носителей. В некоторых вариантах осуществления изобретения мази могут содержать воду и один или более гидрофобных носителей, выбранных, например, из жидкого парафина, простого алкильного эфира полиоксиэтилена, пропиленгликоля, белого вазелина и т.д. Композиции носителей в кремах могут быть получены на основе воды в комбинации с глицерином и одним или более другими компонентами, например, глицерилмоностеаратом, ПЭГ-глицерилмоностеаратом и цетостеариловым спиртом. Гели можно получать с использованием изопропилового спирта и воды в комбинации с другими подходящими компонентами, такими как, например, глицерин, гидроксипропилцеллюлоза и т.д. В некоторых вариантах осуществления изобретения местные составы содержат по меньшей мере примерно 0,1, по меньшей мере примерно 0,25, по меньшей мере примерно 0,5, по меньшей мере примерно 1, по меньшей мере примерно 2 или по меньшей мере примерно 5 масс.% соединения, описанного в настоящей заявке. Местные составы могут быть упакованы в подходящие, например, 100 г, тубы, которые необязательно содержат инструкции для лечения при выбранном показании, например, при псориазе или другом состоянии кожи.

Количество соединения или композиции, которое вводят пациенту, может быть различным в зависимости от вводимого соединения, задачи введения, такой как профилактика или терапия, состояния пациента, способа введения и т.д. Для терапевтических применений композиции можно вводить пациенту, уже страдающему от заболевания, в количестве достаточном для излечения или по меньшей мере частичного подавления симптомов заболевания и его осложнений. Эффективные дозы зависят от болезненного состояния, подвергающегося лечению, а также от выбора лечащего врача, основанного на таких факторах, как тяжесть заболевания, возраст, масса и общее состояние здоровья пациента и т.д.

Композиции, вводимые пациенту, могут иметь форму фармацевтических композиций, описанных выше. Указанные композиции можно стерилизовать при помощи традиционных способов стерилизации или путем стерильного фильтрования. Водные

растворы можно упаковывать для непосредственного применения в таком виде или лиофилизировать, где лиофилизированный препарат объединяют со стерильным водным носителем перед введением. рН препаратов соединения, как правило, составляет от 3 до 11, более предпочтительно от 5 до 9 и наиболее предпочтительно от 7 до 8. Следует понимать, что применение определенных указанных выше вспомогательных веществ, носителей или стабилизаторов может приводить к образованию фармацевтических солей.

Терапевтическая дозировка соединения согласно настоящему изобретению может изменяться в зависимости, например, от конкретного предназначения способа лечения, способа введения соединения, состояния здоровья и болезненного состояния пациента и выбора лечащего врача. Содержание или концентрация соединения, описанного в настоящей заявке, в фармацевтической композиции могут быть различными в зависимости от ряда факторов, включая дозировку, химические характеристики (например, гидрофобность) и способ введения. Например, соединения, описанные в настоящей заявке, могут быть обеспечены в водном физиологическом буферном растворе, содержащем от примерно 0,1 до примерно 10% (масс./об.) соединения, для парентерального введения. Некоторые типовые диапазоны дозировок составляют от примерно 1 мкг/кг до примерно 1 г/кг массы тела в день. В некоторых вариантах осуществления изобретения диапазон дозировок составляет от примерно 0,01 мг/кг до примерно 100 мг/кг массы тела в день. Можно предположить, что дозировка зависит от таких переменных как тип и степень прогрессирования заболевания или нарушения, общее состояние здоровья конкретного пациента, относительная биологическая эффективность выбранного соединения, состав вспомогательных веществ и способ введения. Эффективные дозы можно получать путем экстраполяции кривых зависимости доза-ответ, полученных при исследовании систем *in vitro* или в животных моделях.

Композиции согласно настоящему изобретению могут дополнительно содержать один или более дополнительных фармацевтических агентов, таких как химиотерапевтический агент, стероид, противовоспалительное соединение или иммунодепрессант,

примеры которых перечислены в настоящем описании.

Наборы

Настоящее изобретение также включает фармацевтические наборы, подходящие, например, для лечения или предотвращения заболеваний или нарушений, связанных с РІЗК, таких как рак, содержащие один или более контейнеров, содержащих фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество соединения, описанного в настоящей заявке. При необходимости указанные наборы могут дополнительно включать один или более различных традиционных компонентов фармацевтических наборов, таких как, например, контейнеры с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, дополнительные контейнеры и т.д., что должно быть понятно специалистам в данной области техники. Также в наборе могут содержаться инструкции, представленные в виде вкладышей или этикеток, в которых указаны вводимые количества компонентов, инструкции по введению и/или инструкции по смешению компонентов.

Синтез

Соединения, описанные в настоящей заявке, включая их соли, можно получать при помощи известных способов органического синтеза и можно синтезировать при помощи любого из различных возможных способов синтеза. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения можно получать согласно описанию заявки на патент US №13/601349, поданной 31 августа 2012 года, содержание которой включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылки.

Взаимодействия для получения соединений, описанных в настоящей заявке, можно проводить в подходящих растворителях, которые легко могут выбирать специалисты в области органического синтеза. Подходящие растворители могут по существу не взаимодействовать с исходными веществами (реагентами), промежуточными соединениями или продуктами при температурах, при которых проводят взаимодействие, например, при температурах, которые могут находиться в диапазоне от температуры замерзания растворителя до температуры кипения

растворителя. Данное взаимодействие можно проводить в одном растворителе или в смеси более чем одного растворителя. Специалисты в данной области техники могут выбирать подходящие растворители для конкретной стадии взаимодействия в зависимости от конкретной стадии взаимодействия.

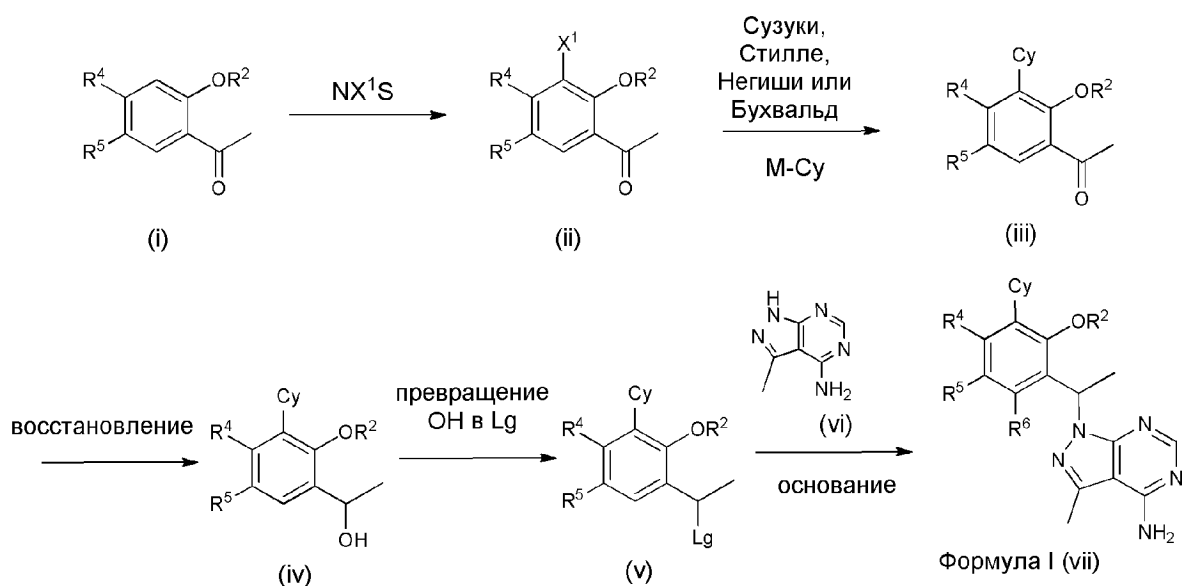
Получение соединений, описанных в настоящей заявке, может включать введение и удаление защиты различных химических групп. Специалисты в данной области техники могут легко делать вывод о необходимости проведения и удаления защиты, а также выбирать соответствующие защитные группы. Химию защитных групп можно найти, например, в T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999), содержание которой включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылки.

Прохождение взаимодействий можно отслеживать при помощи любых подходящих способов, известных в данной области техники. Например, образование продукта можно отслеживать при помощи спектроскопических средств, таких как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (например, ^1H или ^{13}C), инфракрасная спектроскопия, спектрофотометрия (например, в УФ диапазоне), масс-спектрометрия, или при помощи хроматографических способов, таких как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), жидкостная хроматография-масс-спектрометрия (ЖХМС) или тонкослойная хроматография (ТСХ). Специалисты в данной области техники могут очищать соединения при помощи различных способов, включая высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) ("Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization" Karl F. Blom, Brian Glass, Richard Sparks, Andrew P. Combs J. *Combi. Chem.* **2004**, 6(6), 874-883, содержание которой включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылки) и нормально-фазовую хроматографию на оксиде кремния.

Например, соединения формулы I можно получать так, как показано на схеме I. Соединение (i) можно галогенировать с использованием N-хлорсукцинамида, N-бромсукцинамида или N-йодсукцинамида с получением соединения (ii), где $\text{X}^1 = \text{Cl}$, Br или I. Можно проводить сочетание по галогеновой группе в (ii) с

$Cy-M$, где M представляет собой бороновую кислоту, сложный эфир бороновой кислоты или соответствующий замещенный металл (например, $Cy-M$ представляет собой $Cy-B(OH)_2$, $Cy-Sn(Bu)_4$ или $Zn-Cy$), в стандартных условиях реакции Сузуки или стандартных условиях реакции Стилле (например, в присутствии катализатора, содержащего палладий (0), такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0), и основания (например, бикарбонатного или карбонатного основания)) или в стандартных условиях реакции Негиши (например, в присутствии катализатора, содержащего палладий (0), такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0)) с получением производного формулы (iii). В качестве альтернативы $Cy-M$ может представлять собой циклический амин (где M представляет собой H и присоединен к атому азота в амине), а сочетание с соединением (ii) проводят путем нагревания в основании или в условиях реакции Бухвальда (например, в присутствии катализатора, содержащего палладий (0), такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0), и основания (например, алкоксидного основания)) с получением кетона (iii). Восстановление кетона (iii) с использованием подходящего реагента, такого как тетрагидроборат натрия, может приводить к получению спирта (iv), который можно превращать в производное, содержащее уходящую группу, (v) (например, LG представляет собой хлорид, если проводят взаимодействие с хлорангидридом циануровой кислоты, или мезилат, если проводят взаимодействие с ангидридом метансульфокислоты). Наконец, соединение (v) можно подвергать взаимодействию с 3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амином (vi) в основных условиях (например, NaN или $CsCO_3$ или K_2CO_3) с получением соединения формулы I (vii).

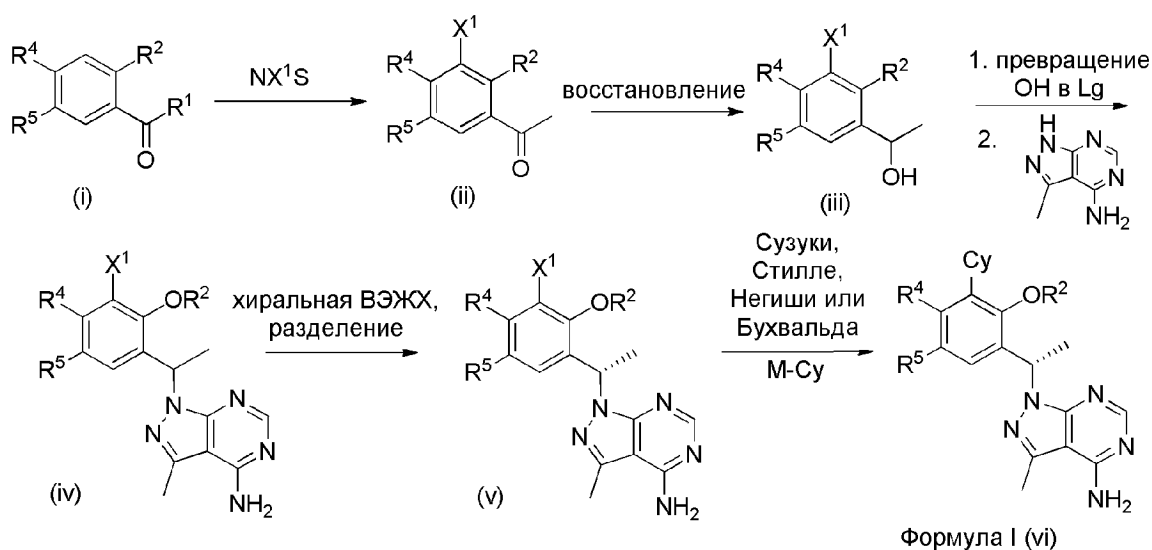
Схема I



В качестве альтернативы соединения формулы I также можно получать так, как показано на схеме II. Кетонсодержащее соединение (i) можно галогенировать с использованием *N*-хлорсукцинамида, *N*-бромсукцинамида или *N*-йодсукцинамида с получением соединения (ii), где $X^1 = Cl, Br$ или I . Кетон (ii) можно восстанавливать с использованием подходящего реагента, такого как тетрагидроборат натрия, с получением спирта (iii), который можно превращать в производное, содержащее уходящую группу (например, Lg представляет собой хлорид, если проводят взаимодействие с хлорангидридом циануровой кислоты, или мезилат, если проводят взаимодействие с ангидридом метансульфокислоты), а затем проводить взаимодействие с гетероциклом с получением гетероциклического производного (iv). Энантиомеры соединения (iv) можно разделять путем хиральной хроматографии с получением отдельного энантиомера гетероциклического соединения (v). Наконец, можно проводить сочетание по галогеновой группе в (v) с $Cy-M$, где M представляет собой бороновую кислоту, сложный эфир бороновой кислоты или соответствующий замещенный металл (например, $Cy-M$ представляет собой $Cy-B(OH)_2$, $Cy-Sn(Bu)_4$ или $Zn-Cy$), в стандартных условиях реакции Сузуки или стандартных условиях реакции Стилле (например, в присутствии катализатора,

содержащего палладий (0), такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0), и основания (например, бикарбонатного или карбонатного основания)) или в стандартных условиях реакции Негishi (например, в присутствии катализатора, содержащего палладий (0), такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0)) с получением производного формулы I (vi).

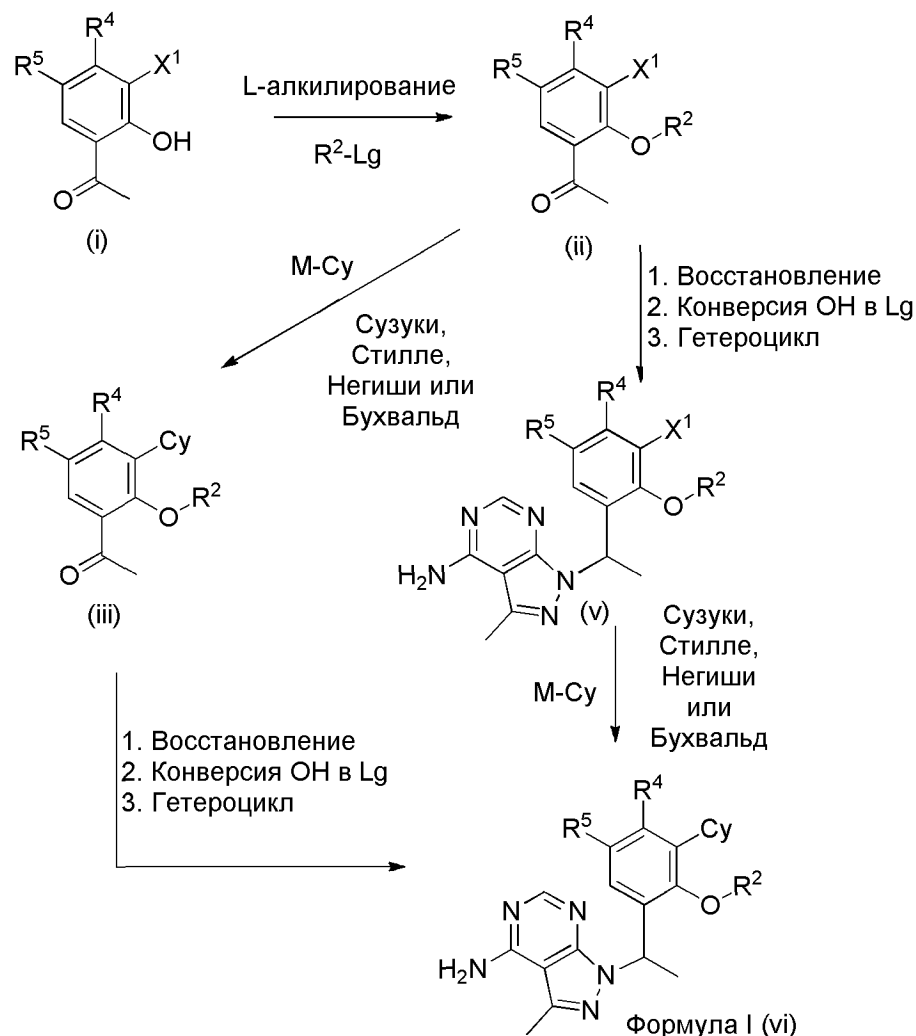
Схема II



Соединения формулы I также можно получать так, как показано на схеме III. Фенол (i) можно алкилировать в условиях реакции Мицунобу (например, R'OH, DEAD, Ph₃P) или стандартных условиях реакции алкилирования (R'-Lg, Lg = уходящая группа) с получением простых эфирных производных (ii), соответственно. Можно проводить сочетание по галогеновой группе в (ii) с Cu-M, где M представляет собой бороновую кислоту, сложный эфир бороновой кислоты или соответствующий замещенный металл (например, Cu-M представляет собой Cu-B(OH)₂, Cu-Sn(Bu)₄ или Zn-Cu), в стандартных условиях реакции Сузуки или стандартных условиях реакции Стилле (например, в присутствии катализатора, содержащего палладий (0), такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0), и основания (например, бикарбонатного или карбонатного основания)) или в стандартных условиях реакции Негishi (например, в присутствии катализатора, содержащего палладий (0), такого как

тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0)) с получением производного формулы (iii). В качестве альтернативы Су-М может представлять собой циклический амин (где М представляет собой Н и присоединен к атому азота в амине), а сочетание с соединением (ii) проводят путем нагревания в основании или в условиях реакции Бухвальда (например, в присутствии катализатора, содержащего палладий (0), такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0), и основания (например, алкоксидного основания)) с получением соединений формулы (iii). Кетон (iii) можно превращать при помощи способов, схожих с теми, что показаны на схемах I и II, с получением соединений формулы I (iv). В качестве альтернативы галогенкетон (ii) можно превращать при помощи способов, схожих с теми, что показаны на схемах I и II, с получением галогенсодержащего промежуточного соединения (v). Сочетание Су-М по Сузуки, Стилле, Негиши или Бухвальду с галогенсодержащим промежуточным соединением (v) при помощи способов, схожих с теми, что описаны на схемах I и II, также может приводить к получению соединений формулы I (vi).

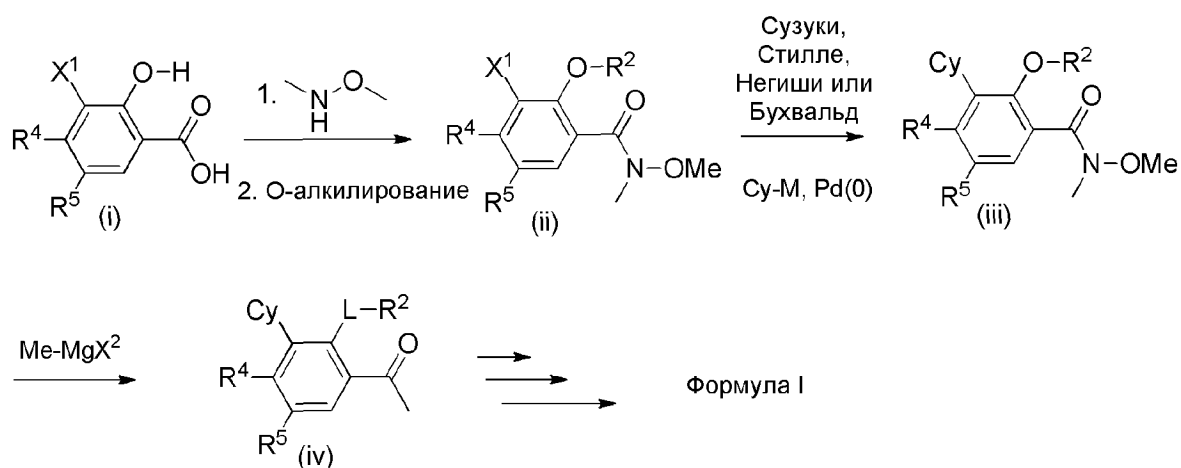
Схема III



Кетоны, которые можно применять в способах согласно схемам I, II и III, можно получать так, как показано ниже на схеме IV. Карбоновую кислоту (i) можно активировать с использованием агента сочетания (например, HBTU или HATU), а затем проводить взаимодействие с *N,O*-диметилгидроксиламином с получением *N*-метокси-*N*-метилкарбоксамид. Фенолы можно алкилировать в условиях реакции Мицунобу (например, R^2OH , DAED, Ph_3P) или стандартных условиях алкилирования (R^2-Lg , Lg = уходящая группа) с получением простых эфирных производных (ii), соответственно. Можно проводить сочетание по галогеновой группе в (ii) (X^1 представляет собой галоген) с $Cu-M$, где M представляет собой бороновую кислоту, сложный эфир бороновой кислоты или соответствующий замещенный металл (например, $Cu-M$ представляет собой $Cu-B(OH)_2$, $Cu-Sn(Bu)_4$ или $Zn-Cu$), в

стандартных условиях реакции Сузуки или стандартных условиях реакции Стилле (например, в присутствии катализатора, содержащего палладий (0), такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0), и основания (например, бикарбонатного или карбонатного основания)) или в стандартных условиях реакции Негиши (например, в присутствии катализатора, содержащего палладий (0), такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0)) с получением производного формулы (iii). В качестве альтернативы Су-М может представлять собой циклический амин (где М представляет собой Н и присоединен к атому азота в амине), а сочетание с соединением (ii) проводят путем нагревания в основании или в условиях реакции Бухвальда (например, в присутствии катализатора, содержащего палладий (0), такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0), и основания (например, алкоксидного основания)) с получением амидов (iii). Взаимодействие соединения (iii) с реактивом Гриньяра формулы Me-MgX^2 ($\text{X}^2 = \text{галоген}$) может приводить к получению кетона (iv). Кетон (iv) можно превращать при помощи способов, схожих с теми, что показаны на схемах I, II и III, с получением соединений формулы I.

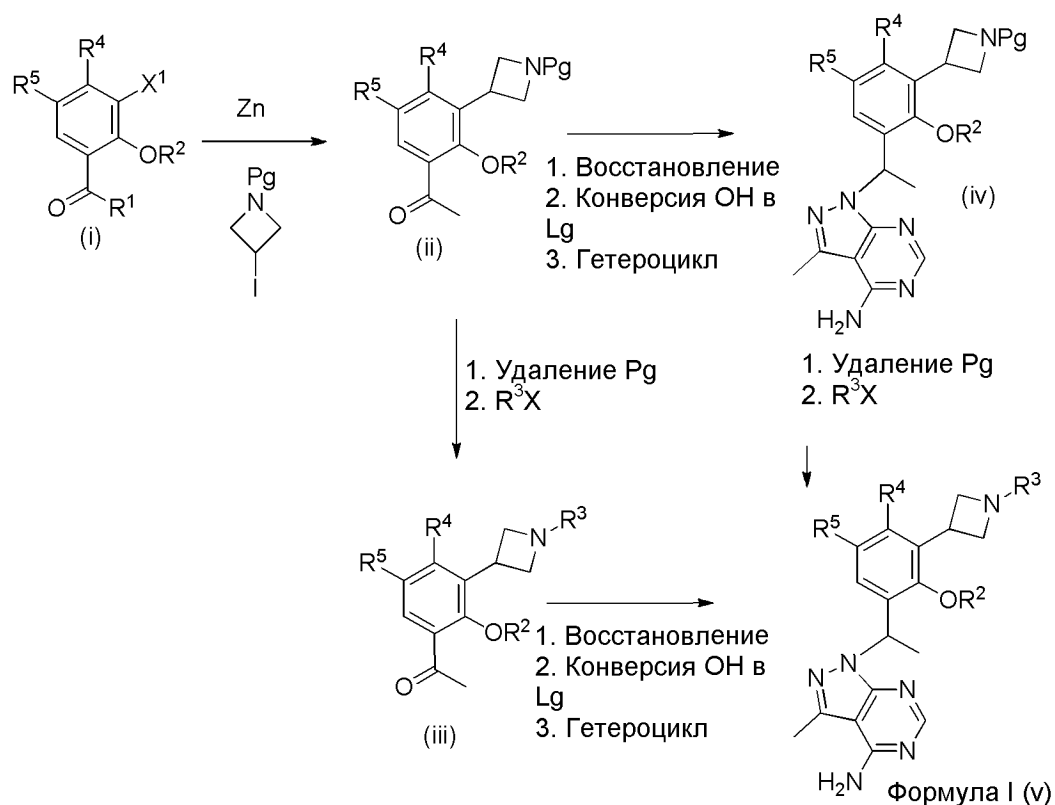
Схема IV



Кетоны, которые можно применять в способах согласно схемам I, II и III, также можно получать так, как показано ниже на схеме V. Можно проводить сочетание по галогеновой группе

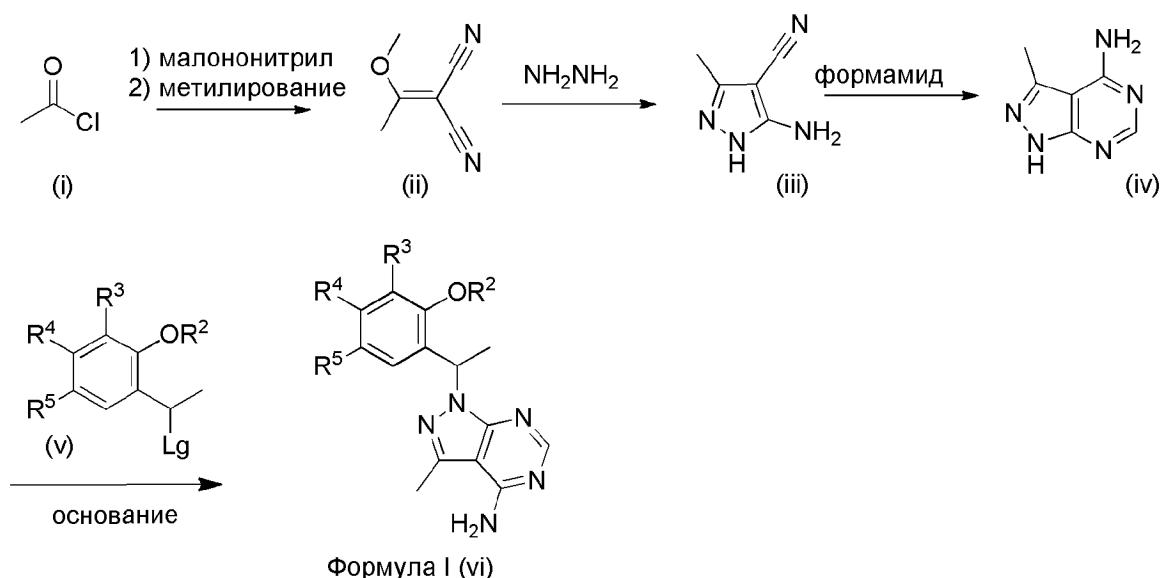
(например, $X^1 = I$) в (i) с цинксодержащим реагентом Cu-Zn (например, таким как трет-бутил-3-йодазетидин-1-карбоксилат с цинковой пылью) в стандартных условиях реакции Кнохеля/Негиши (например, в присутствии катализатора, содержащего палладий (0), такого как три(2-фурил)фосфин и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) и 1,2-дибромэтан и хлортриметилсилан) с получением производного формулы (ii). Можно удалять защитные группы в азетидине (ii) (например, $Rg = Boc$, с использованием ТФУ), а затем проводить взаимодействие в условиях алкилирования, ацилирования или восстановительного аминирования (например, R^3X , такой как R^3-Br , R^3COCl , R^3-SO_2Cl , $R^3N=C=O$ или R^3CHO и восстановитель) с получением кетонсодержащих производных (iii), которые можно превращать в соединения формулы I (v) при помощи способов, схожих с теми, что показаны на схемах I, II и III. В качестве альтернативы кетон (ii) можно восстанавливать с использованием подходящих реагентов ($NaBH_4$ или хиральный катализатор Кори для реакции CBS) с получением, главным образом, единственного изомера спирта, полученный спирт можно превращать в уходящую группу (например, Lg представляет собой хлорид, если проводят взаимодействие с хлорангидридом циануровой кислоты, или мезилат, если проводят взаимодействие с ангидридом метансульфокислоты), а затем хлорид или мезилат подвергают взаимодействию с соответствующим гетероциклом (например, при помощи способов, схожих с теми, что показаны на схемах I, II и III) с получением производных формулы (iv). Защитную группу амина можно удалять в стандартных условиях, а затем проводят взаимодействие в условиях алкилирования, ацилирования или восстановительного аминирования (например, R^3X , такой как R^3-Br , R^3COCl , R^3-SO_2Cl , $R^3N=C=O$ или R^3CHO , и восстановитель) с получением соединений формулы I (v).

Схема V



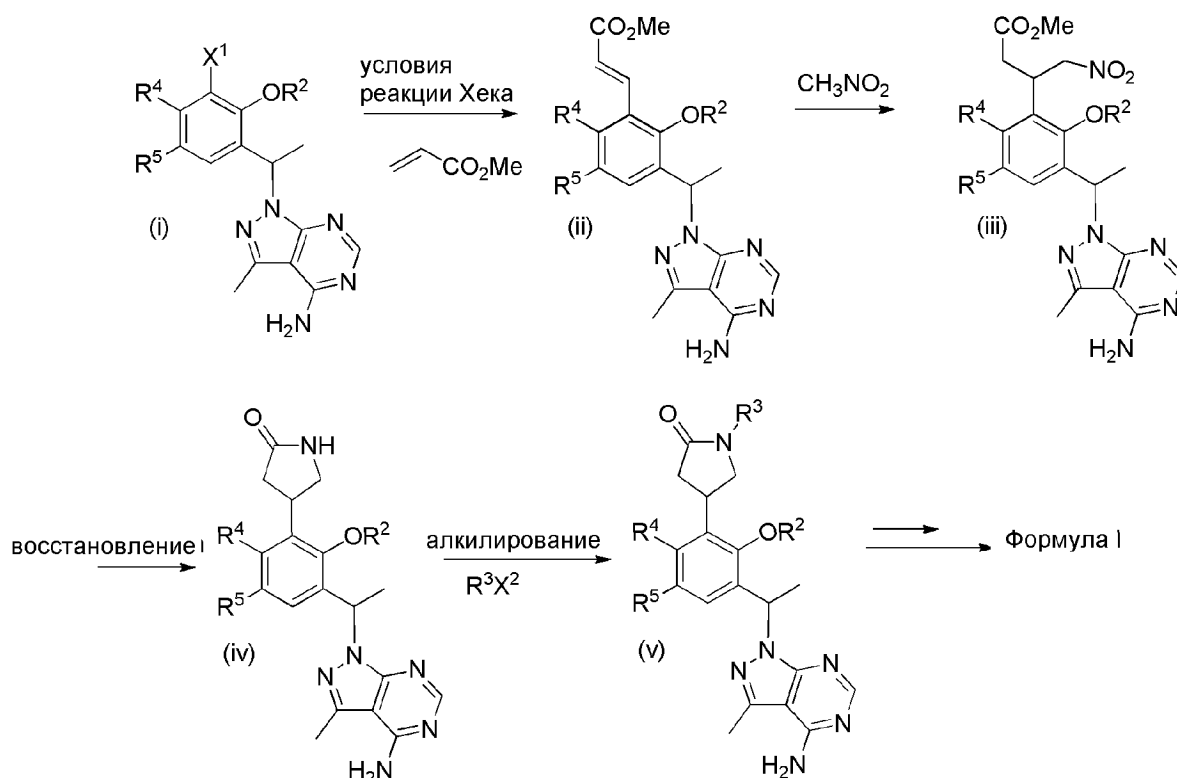
Соединение формулы I можно синтезировать из хлорангидридного соединения (i), как проиллюстрировано на схеме VI. Конденсация хлорангидрида (i) с малононитрилом в присутствии основания, такого как гидрид натрия, может приводить к получению дицианоенольного промежуточного соединения, которое можно O-метилировать с использованием соответствующего реагента, такого как диметилсульфонат, в присутствии соответствующего основания, такого как бикарбонат натрия, с получением простого енольного эфира (ii). Взаимодействие простого енольного эфира (ii) с дигидрохлоридом гидразина в присутствии подходящего основания, такого как триэтиламин, может приводить к получению пиразольного соединения (iii). Затем пиразольное соединение (iii) можно подвергать взаимодействию с формамидом с получением пиразолопиримидина (iv). Наконец, соединение (iv) можно подвергать взаимодействию с соответствующим соединением, содержащим уходящую группу, (v) в основных условиях с получением соединения формулы I (vi).

Схема VI



Соединения формулы I также можно получать, как показано на схеме VII. Можно проводить сочетание по галогеновой группе, X^1 , в (i) с алкеном (например, с акрилатом или акриламидом) в стандартных условиях реакции Хека (например, в присутствии катализатора, содержащего палладий (II), такого как ацетат палладия) с получением алкена формулы (ii). Взаимодействие алкена (ii) с нитрометаном в присутствии DBU может приводить к получению нитропроизводного (iii), которое можно восстанавливать в стандартных условиях (например, $NiCl_2/NaBH_4$) с получением свободного амина, который циклизуется с образованием лактама (iv). Лактам можно алкилировать в стандартных условиях (например, R^3-X^2 , где X^2 = галоген, в присутствии основания, такого как ТЭА или NaH) с получением *N*-алкиллактама (v). Соединения формулы (v) и пирролидины, полученные путем восстановления лактама (v) с использованием подходящих восстановителей, таких как $LiAlH_4$, можно превращать в соединения формулы I в условиях, описанных на схемах I, II и III.

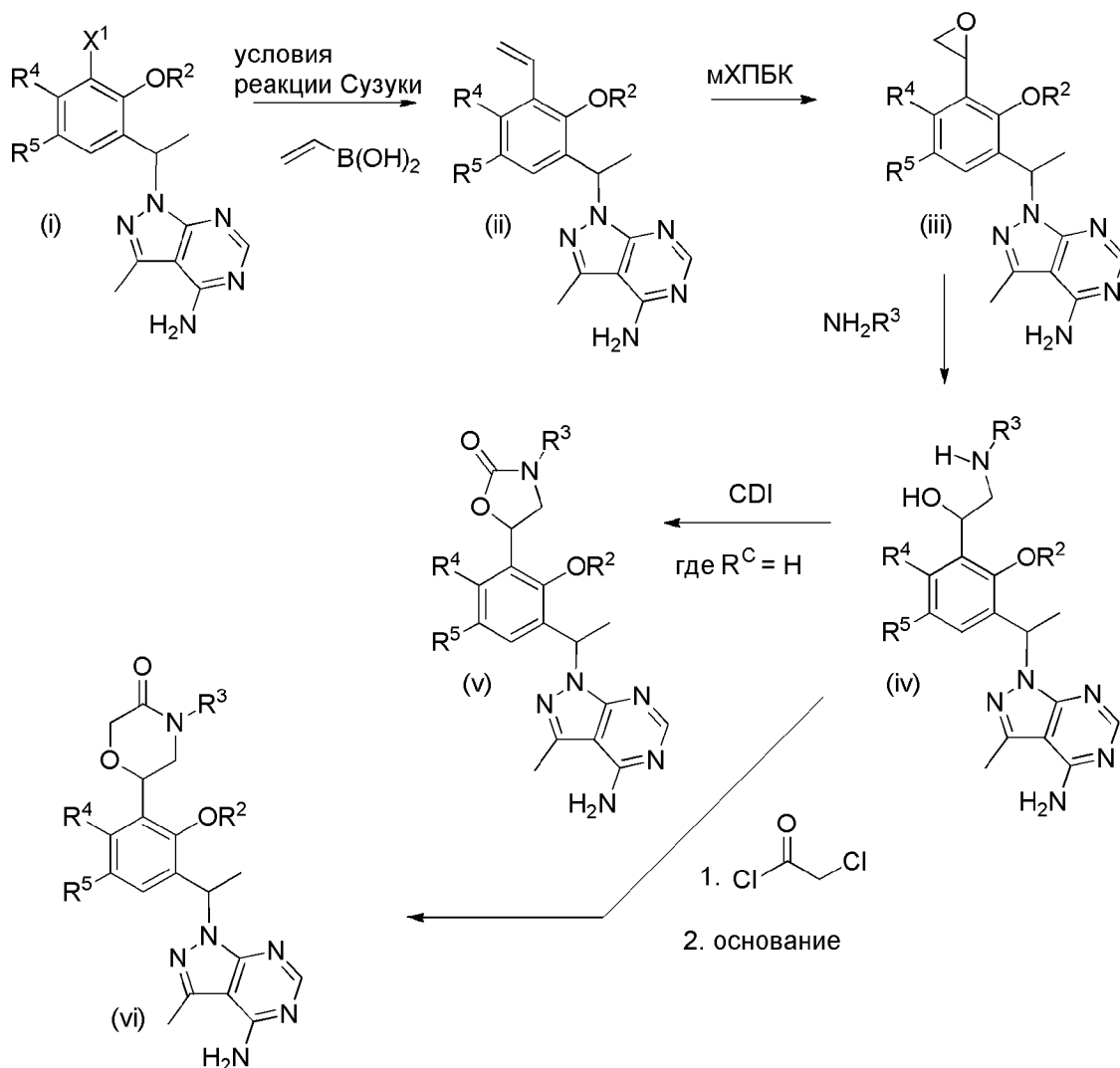
Схема VII



Соединения формулы I также можно получать так, как показано на схеме VIII. Можно проводить сочетание по галогеновой группе X^1 в (i) с алкенбороновой кислотой или сложным эфиром в стандартных условиях реакции Сузуки (например, в присутствии катализатора, содержащего палладий (0), такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий (0)) с получением алкена формулы (ii). Эпоксидирование алкена (ii) с использованием мХПБК может приводить к получению эпоксида (iii), который можно подвергать взаимодействию с вторичным или первичным амином (амин = NH_2R^3) с получением аминосоединений формулы (iv). Вторичные или третичные аминосодержащие производные (iv) можно дополнительно подвергать взаимодействию с карбонилдиимидазолом или фосгеном с образованием оксазолидинона (v) или с ацетилгалогенидом (например, с хлорацетилхлоридом в присутствии основания, такого как ТЭА) с получением N-ацильного производного, которое можно превращать в морфолиновое производное (vi) путем обработки основанием (например, NaNH). Можно удалять защитные группы в соединениях формулы (iv, v и vi) в стандартных условиях (например, соединения с защитными

ТНР группами можно обрабатывать кислотой, такой как ТФУ или HCl) с получением соединений формулы I.

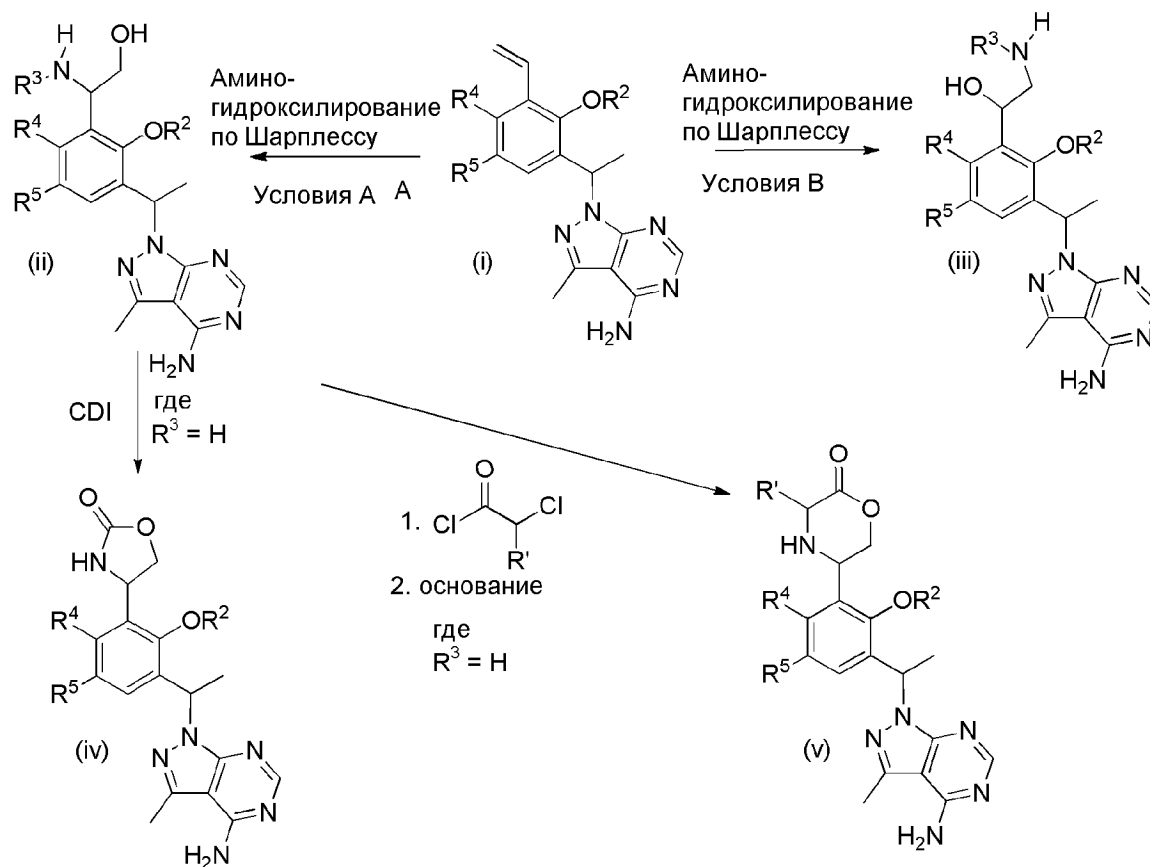
Схема VIII



Соединения формулы I также можно получать так, как показано на схеме IX. Аминогидроксилирование по Шарплессу алкена формулы (i) в подходящих условиях (А или В, описанных в JACS, 2001, 123(9), 1862–1871 и J. Org. Chem, 2011, 76, 358–372) может приводить к получению аминогидроксисодержащего изомера (ii) или (iii). Соединения (ii) и (iii) можно подвергать взаимодействию с карбонилдиимидазолом или фосгеном с получением оксазолидинона (iv) или с ацетилгалогенидом (например, с хлорацетилхлоридом в присутствии основания, такого как ТЭА) с получением N-ацильного производного, которое можно превращать в морфолиновое производное (v) путем обработки

основанием (например, NaNH). В качестве альтернативы амингидроксисодержащий изомер (iii) можно превращать в оксазолидиноновые или морфолиноновые производные так, как показано на схеме XV.

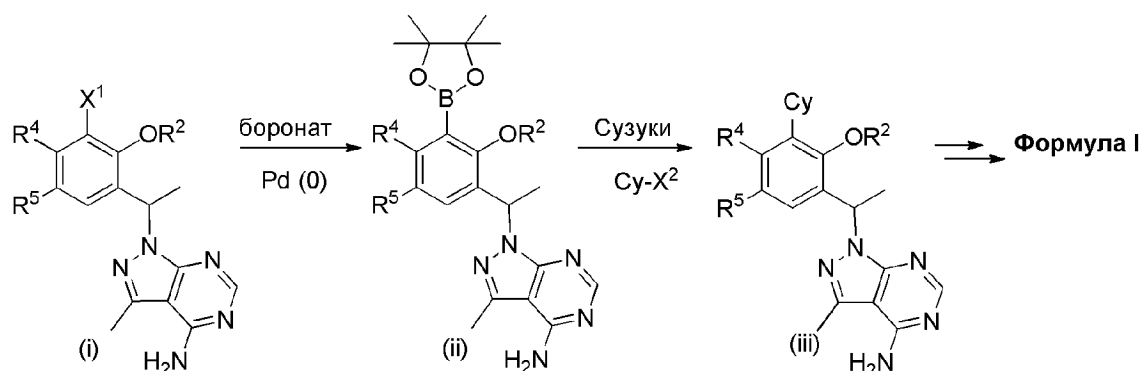
Схема IX



Соединения формулы I можно синтезировать так, как показано на схеме X. Галогеновую группу (например, $\text{X}^1 = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) в (i) можно превращать в сложный эфир бороновой кислоты (ii) в стандартных условиях (например, пинаколборонатный эфир в присутствии катализатора, содержащего палладий (0), такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0)). Боронат (ii) можно подвергать взаимодействию с арилгалогенидом или гетероарилгалогенидом (например, R^3-X^2) в условиях реакции Сузуки (например, в присутствии катализатора, содержащего палладий (0), такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0), и основания, такого как Na_2CO_3) с получением соединения формулы (iii). Соединение формулы (iii) можно превращать в соединение формулы I с использованием условий взаимодействия, описанных на

схемах I, II или III.

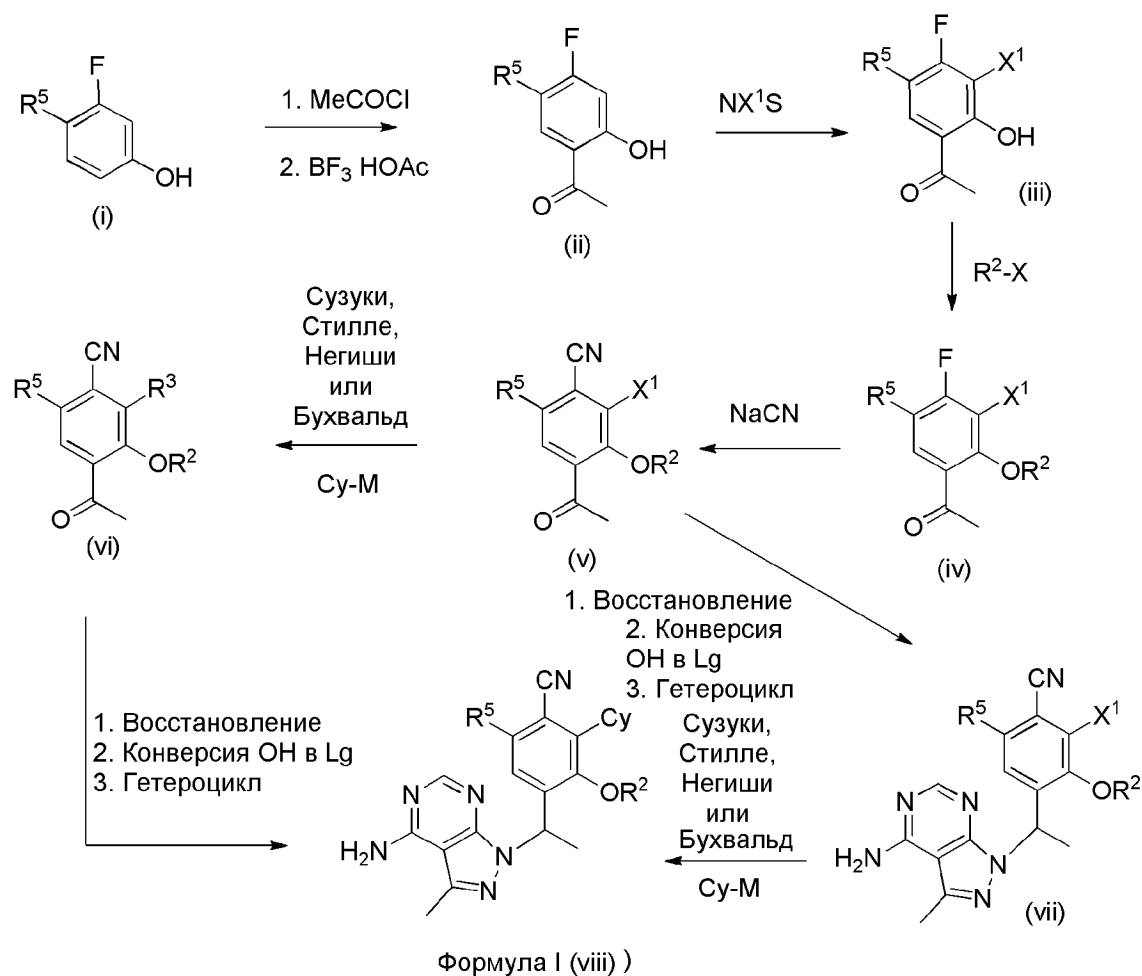
Схема X



Соединения формулы I, где R⁴ = F или CN, можно получать так, как показано на схеме XI. Соединение (i) можно ацилировать с использованием подходящего ацилирующего агента (например, Me-COCl) с образованием сложного эфира, в котором можно проводить перегруппировку в условиях с использованием кислоты Льюиса (например, комплекса BF₃/HOAc) с получением кетона (ii). Кетон (ii) можно галогенировать с использованием N-хлорсукцинамида, N-бромсукцинамида или N-йодсукцинамида с получением фенола (iii), где X¹ = Cl, Br или I. Соединение (iii) можно алкилировать (например, R²-X и основание, такое как NaN или Na₂CO₃; или в условиях реакции Мицунобу) с получением простого эфира (iv). Фторидную группу в (iv) можно заменять (например, с использованием NaCN или KCN) с получением цианосодержащего производного (v). Можно проводить сочетание по галогеновой группе в (v) с Cy-M, где M представляет собой бороновую кислоту, сложный эфир бороновой кислоты или соответствующий замещенный металл (например, Cy-M представляет собой Cy-B(OH)₂, Cy-Sn(Bu)₄ или Zn-Cy), в стандартных условиях реакции Сузуки или стандартных условиях реакции Стилле (например, в присутствии катализатора, содержащего палладий (0), такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0), и основания (например, бикарбонатного или карбонатного основания)) или в стандартных условиях реакции Негishi (например, в присутствии катализатора, содержащего палладий (0), такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0)) с получением производного формулы (vi). В качестве альтернативы Cy-M может представлять

собой циклический амин (где М представляет собой Н и присоединен к атому азота в амине), а сочетание с соединением (v) проводят путем нагревания в основании или в условиях реакции Бухвальда (например, в присутствии катализатора, содержащего палладий (0), такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0), и основания (например, алкоксидного основания)) с получением кетона (vi). Восстановление кетона (vi) с использованием подходящего реагента, такого как тетрагидроборат натрия или реагент Кори для реакции CBS, может приводить к получению спирта, который можно превращать в производное, содержащее уходящую группу (например, Lg представляет собой хлорид, если проводят взаимодействие с хлорангидридом циануровой кислоты, или мезилат, если проводят взаимодействие с ангидридом метансульфокислоты), а затем проводят взаимодействие с 3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амином в основных условиях (например, NaH или CsCO₃ или K₂CO₃) с получением соединения формулы I (viii). В качестве альтернативы две последние стадии можно проводить в обратном порядке, то есть сначала кетон (v) можно восстанавливать с получением спирта, который превращают в уходящую группу и заменяют на гетероцикл, а затем проводят сочетание по Сузуки, Стилле, Негиши или Бухвальду с получением соединений формулы I (viii). Фторсодержащие производные (iv) также можно превращать в соединения формулы I путем пропуска стадии цианирования на схеме XI.

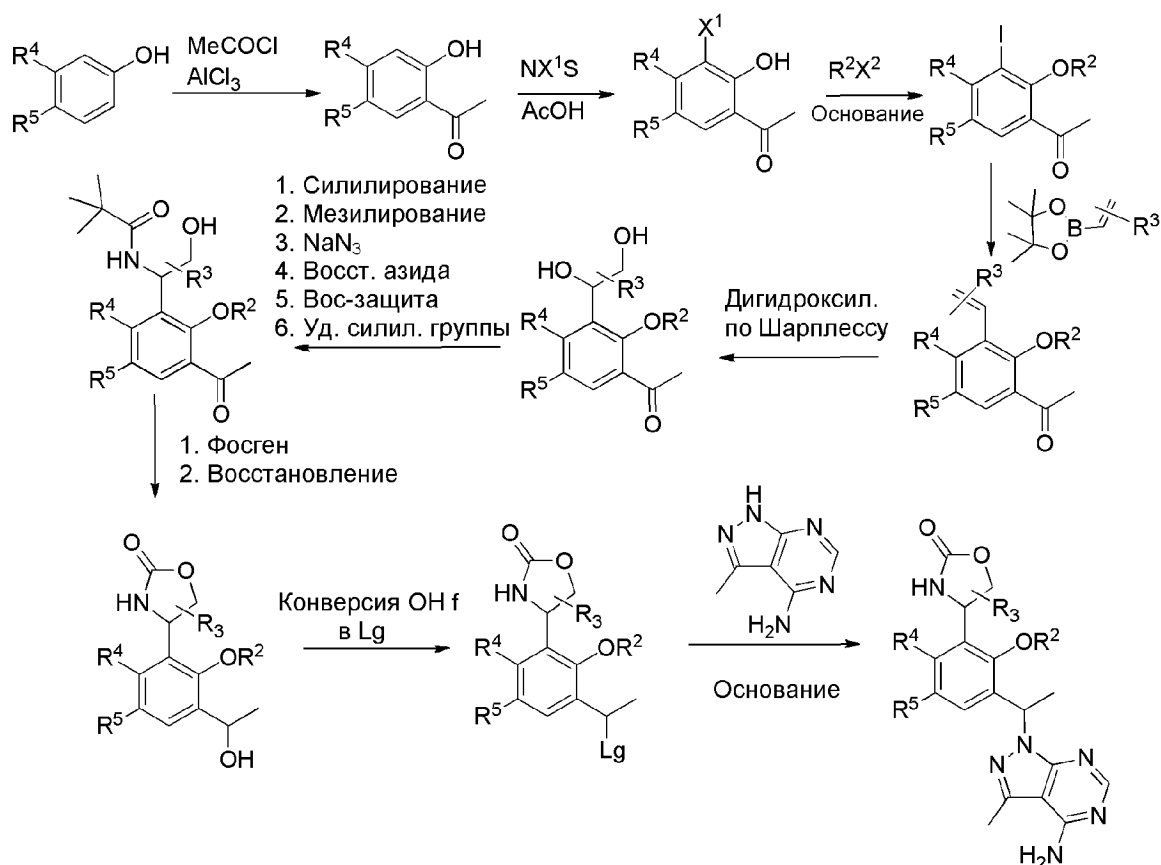
Схема XI



Соединения формулы I также можно получать так, как показано на схеме XII. Соединение (i) можно ацилировать с использованием подходящего ацилирующего агента (например, MeCOCl) с получением сложного эфира, в котором можно проводить перегруппировку с использованием кислоты Льюиса (например, AlCl₃ или комплекса BF₃/HOAc) с получением кетона (ii). Галогенирование кетона (ii) с использованием NX¹S (например, NX¹S = N-хлорсукцинамид, N-бромсукцинамид или N-йодсукцинамид) может приводить к получению соединения (iii), где X¹ = Cl, Br или I. Фенол можно превращать в простой эфир (iv) в стандартных условиях (например, неорганическое основание, такое как K₂CO₃, и алкилгалогенид, такой как Et-I). Можно проводить сочетание по галогеновой группе в (iv) с R³-M, где M представляет собой бороновую кислоту, сложный эфир бороновой кислоты или соответствующий замещенный металл (например, R³-M представляет

с собой $R^3-B(OH)_2$, $R^3-Sn(Bu)_4$ или $Zn-R^3$, а R^3 представляет собой замещенный или незамещенный олефин, такой как винил), в стандартных условиях реакции Сузуки или стандартных условиях реакции Стилле (например, в присутствии катализатора, содержащего палладий (0), такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0), и основания (например, бикарбонатного или карбонатного основания)) с получением производного формулы (v). Затем можно проводить дигидроксилирование алкена в условиях реакции Шарплесса с получением диола (vi). Образование преимущественно одного энантиомера вторичного спирта можно достигать с использованием стандартных способов асимметрического дигидроксилирования по Шарплессу. Вторичный спирт можно превращать в N-Вос-защищенный амин при помощи 6-стадийного способа (например, введение силильной защиты (например, TBS-Cl и DIEA) первичного спирта, мезилирование вторичного спирта, замещение мезилата с использованием NaN_3 , восстановление азида с использованием Ph_3P , Вос-защита полученного первичного амина и последующее удаление силильной защитной группы первичного спирта с использованием TBAF) с получением аминокспирта (vii). Аминокспирт (vii) можно превращать в оксазолидинон путем обработки фосгеном, а последующее восстановление кетона с использованием подходящего реагента, такого как тетрагидроборат натрия или боргидрид натрия, может приводить к получению спирта (viii), который можно превращать в производное, содержащее уходящую группу (ix) (например, Lg представляет собой хлорид, если проводят взаимодействие с хлорангидридом циануровой кислоты, или мезилат, если проводят взаимодействие с ангидридом метансульфокислоты). Наконец, соединение (ix) можно подвергать взаимодействию с соответствующим гетероциклом (x) (например, с 3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амином или 4-аминопиридо[2,3-*d*]пиримидин-5(8*H*)-оном) в основных условиях (например, NaH или CS_2CO_3 или K_2CO_3) с получением соединения формулы I (xi).

Схема XII



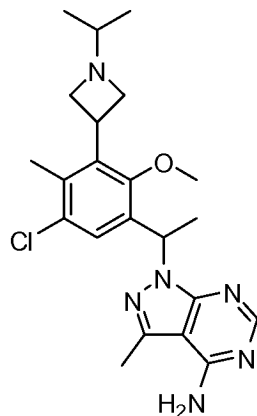
Далее изобретение будет более подробно описано при помощи конкретных примеров. Следующие примеры приведены для иллюстрации и не ограничивают изобретение каким-либо образом. Специалисты в данной области техники могут легко выделять различные некритические параметры, которые можно изменять или модифицировать для получения по существу таких же результатов. Согласно результатам по меньшей мере одного исследования, описанного в настоящей заявке, было обнаружено, что соединения, приведенные в примерах, являются ингибиторами Р13К.

ПРИМЕРЫ

Соединения, приведенные ниже в примерах, содержащие один или более хиральных центров, получали в форме рацемата или смесей изомеров, если конкретно не указано иное. Предполагается, что стехиометрия солей, указанная для любого из приведенных ниже продуктов, определяет только вероятную стехиометрию и не исключает возможность образования солей, имеющих другую стехиометрию. Сокращения «ч» и «мин» относятся к

часу (-ам) и минуте (-ам), соответственно.

Пример 1. Бис(трифторацетат) 1-{1-[5-хлор-3-(1-изопропилазетидин-3-ил)-2-метокси-4-метилфенил]этил}-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амин



2-ТФУ

Стадия 1. 1-(5-хлор-2-гидрокси-3-йод-4-метилфенил)этанон

В перемешиваемый раствор 1-(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)этанона (получали от Oakwood, 50,0 г, 271 ммоль) в уксусной кислоте (300 мл) добавляли *N*-йодсукцинимид (73,1 г, 325 ммоль) и полученную смесь перемешивали в колбонагревателе при 60~80°C в течение 3,5 часа, затем охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. В смесь по частям добавляли воду (500 мл), что приводило к образованию темного твердого вещества. После перемешивания в течение 10 минут отфильтровывали твердые вещества, дополнительно промывали водой. Светло- и темно-коричневые твердые вещества сушили в вакууме в течение 4 часов, затем сушили на воздухе в течение выходных с получением 81,3 г (97%) целевого продукта. ЖХМС: расчет для $C_9H_9ClIO_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 310,9$; эксперимент: 311,0. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 13,21 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,63 (с, 3H) м.д.

Стадия 2. 1-(5-хлор-3-йод-2-метокси-4-метилфенил)этанон

В смесь 1-(5-хлор-2-гидрокси-3-йод-4-метилфенил)этанона (81,3 г, 262 ммоль) и метилиодида (19,6 мл, 314 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (250 мл) добавляли карбонат калия (72,4 г, 524 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Добавляли воду (500 мл) и перемешивали в течение 15 минут. Отфильтровывали темные твердые вещества и сушили в

вакууме с получением 42,3 г целевого продукта. Экстрагировали фильтрат EtOAc (4х). Объединенные фильтраты промывали водой (2х) и соевым раствором, сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали. Сушили твердые вещества в вакууме с получением еще 37,2 г целевого продукта. Продукт использовали без дополнительной очистки. ЖХМС: расчет для $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClIO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 324,9; эксперимент: 325,0. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7,62 (с, 1H), 3,78 (с, 3H), 2,65 (с, 3H), 2,62 (с, 3H) м.д.

Стадия 3. Трет-бутил-3-(3-ацетил-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)азетидин-1-карбоксилат

Цинк (1,71 г, 26,2 ммоль) суспендировали в *N,N*-диметилформамиде (45,0 мл) и добавляли 1,2-дибромэтан (210 мкл, 2,5 ммоль). Смесь грели при 60°C в течение 10 минут, а затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли хлортриметилсилан (330 мкл, 2,6 ммоль) и перемешивали при 60°C в течение 10 минут и охлаждали до комнатной температуры. Затем добавляли раствор трет-бутил-3-йодазетидин-1-карбоксилата (получали от Oakwood, 6,25 г, 22,1 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (5,0 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Последовательно добавляли 1-(5-хлор-3-йод-2-метокси-4-метилфенил)этанон (5,00 г, 15,4 ммоль), три(2-фурил)фосфин (358 мг, 1,54 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (0,70 г, 0,77 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разделяли в этилацетате (EtOAc) и нас. растворе NH_4Cl . Разделяли слои и водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc (2х). Объединенные органические слои промывали водой и соевым раствором, сушили над MgSO_4 и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле, элюируя 0-30% EtOAc в гексанах, с получением 3,0 г (55%) целевого продукта в виде оранжевого твердого вещества. ЖХМС: расчет для $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{ClNO}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺: m/z = 376,1; эксперимент: 376,0. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,52 (с, 1H), 4,32 (м, 2H), 4,16 (м, 3H), 3,66 (с, 3H), 2,59 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 1,45 (с, 9H) м.д.

Стадия 4. Трет-бутил-3-[3-хлор-5-(1-гидроксиэтил)-6-

метокси-2-метилфенил]азетидин-1-карбоксилат

В раствор трет-бутил-3-(3-ацетил-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)азетидин-1-карбоксилата (1,3 г, 3,7 ммоль) в метаноле (20 мл), перемешиваемый при 0°C, добавляли тетрагидроборат натрия (0,167 г, 4,41 ммоль). Смесь перемешивали при 0~5°C в течение 1 часа. Реакцию гасили водой и смесь экстрагировали EtOAc (3х). Объединенные экстракты сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением 1,3 г (100%) целевого продукта. ЖХМС: расчет для C₁₈H₂₆ClNO₄Na (M+Na)⁺: m/z = 378,2; эксперимент: 378,1. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,37 (с, 1H), 5,10 (кв, 1H), 4,30 (м, 2H), 4,14 м, 3H), 3,63 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,48 (д, 3H), 1,44 (с, 9H) м.д.

Стадия 5. Трет-бутил-3-[3-хлор-5-(1-хлорэтил)-6-метокси-2-метилфенил]азетидин-1-карбоксилат

Хлорангидрид циануровой кислоты (получали от Aldrich, 1,22 г, 6,62 ммоль) взвешивали в колбе и добавляли N,N-диметилформамид (0,512 мл, 6,62 ммоль). После перемешивания в течение нескольких минут добавляли раствор трет-бутил-3-[3-хлор-5-(1-гидроксиэтил)-6-метокси-2-метилфенил]азетидин-1-карбоксилата (1,5 г, 4,2 ммоль) в метиленхлориде (30 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду, а затем разбавляли дихлорметаном. Разделяли слои и органический слой промывали нас. раствором NaHCO₃, водой, соевым раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали. Полученный остаток очищали на силикагеле, элюируя 0-35% EtOAc в гексанах, с получением целевого продукта (1,36 г, 86%). ЖХМС: расчет для C₁₃H₁₇ClNO (M-Cl-Вос+H)⁺: m/z = 238,1; эксперимент: 238,1. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,46 (с, 1H), 5,44, (кв, 1H), 4,32 (м, 2H), 4,18-4,10 (м, 3H), 3,67 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 1,79 (д, 3H), 1,44 (с, 9H) м.д.

Стадия 6. Трет-бутил-3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-карбоксилат

При комнатной температуре в суспензию 3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (получали от ChemBridge, 0,59

г, 4,0 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (20 мл) добавляли гидрид натрия (0,32 г, 8,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 25 минут, за это время суспензия превращалась в практически прозрачный раствор. В полученную смесь добавляли раствор *трет*-бутил-3-[3-хлор-5-(1-хлорэтил)-6-метокси-2-метилфенил]азетидин-1-карбоксилата (1,35 г, 3,61 ммоль, полученного на стадии 5 примера 1) в *N,N*-диметилформамиде (10 мл). Смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. После охлаждения смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (2х). Объединенные экстракты промывали водой и солевым раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали. Полученный остаток очищали на силикагеле, элюируя 0-10% MeOH в дихлорметане, с получением 1,03 г (59%) целевого продукта в виде желтого вязкого вещества. Рацемические продукты помещали в колонку Phenomenex Lux-Cellulose 2 (21,1x250 мм, размер частиц 5 микрон), элюировали 10% этанолом в гексанах с расходом 18 мл/мин, 4 мг/проба, с получением двух энантиомеров. Время удерживания первого пика составляло 8,34 мин, а время удерживания второго пика составляло 10,92 мин. 1 пик (463 мг), ЖХМС: расчет для C₂₄H₃₂ClN₆O₃ (M+H)⁺: m/z = 487,2; эксперимент: 487,1. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,21 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 6,30, (кв, 1H), 5,40 (с, 2H), 4,23 (м, 2H), 4,17 ~ 4,00 (м, 3H), 3,57 (с, 3H), 2,58 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,76 (д, 3H), 1,37 (с, 9H) м.д.

Стадия 7. Дигидрохлорид 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

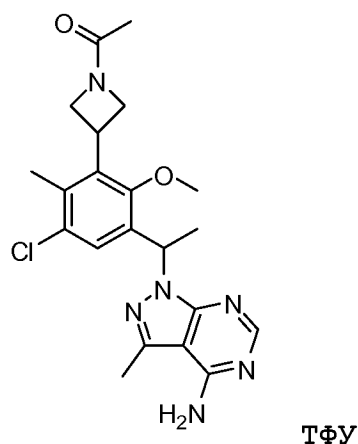
В раствор *трет*-бутил-3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-карбоксилата (318 мг, 0,653 ммоль) (1 пик, полученный выше) в метиленхлориде (3,2 мл) добавляли 4,0M хлороводород в 1,4-диоксане (1,6 мл, 6,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 75 минут. Выпаривали растворители и сушили остаток в вакууме с получением 0,30 г целевого продукта в виде бис-соли HCl. ЖХМС:

расчет для $C_{19}H_{24}ClN_6O$ $(M+H)^+$: $m/z = 387,2$; эксперимент: 387,1.

Стадия 8. Бис(трифторацетат) 1-{1-[5-хлор-3-(1-изопропилазетидин-3-ил)-2-метокси-4-метилфенил]этил}-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

В смесь дигидрохлорида 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (58 мг, 0,13 ммоль), ацетона (18,5 мкл, 0,252 ммоль) и триэтиламина (54,5 мкл, 0,391 ммоль) в метиленхлориде (1,0 мл) добавляли смолу триацетоксиборгидрида натрия (108 мг, 0,249 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Фильтровали смесь и концентрировали. Неочищенный продукт очищали путем ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,05% ТФУ, с расходом 30 мл/мин) с получением 50 мг (60%) целевого продукта в виде соли ТФУ. ЖХМС: расчет для $C_{22}H_{30}ClN_6O$ $(M+H)^+$: $m/z = 429,2$; эксперимент: 429,1. Выделяли продукт в виде отдельного энантиомера. 1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,47 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 6,29 (кв, $J=6,9$ Гц, 1H), 4,52 (м, 2H), 4,21 (м, 1H), 4,15 (т, $J=9,8$ Гц, 1H), 4,06 (т, $J=9,7$ Гц, 1H), 3,53 (с, 3H), 3,39 ~ 3,27 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 1,75 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,11 (дд, $J=6,0, 3,8$ Гц, 6H) м.д.

Пример 2. Трифторацетат 1-{1-[3-(1-ацетилазетидин-3-ил)-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил]этил}-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин



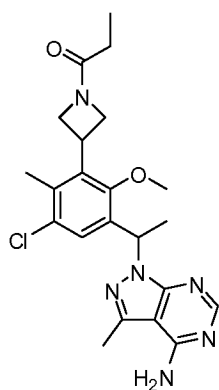
Стадия 1. Дигидрохлорид 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

В раствор рацемата трет-бутил-3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-карбоксилата (146 мг, 0,300 ммоль) (промежуточный рацемат, полученный на стадии 6 примера 1) в метиленхлориде (1,5 мл) добавляли 4,0М хлороводород в 1,4-диоксане (0,75 мл, 3,0 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 2 часов выпаривали растворители и полученный остаток сушили в вакууме с получением 138 мг целевого продукта в виде соли HCl. ЖХМС: расчет для $C_{19}H_{24}ClN_6O$ (M+H)⁺: m/z = 387,2; эксперимент: 387,1.

Стадия 2. Трифторацетат 1-{1-[3-(1-ацетилазетидин-3-ил)-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил]этил}-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

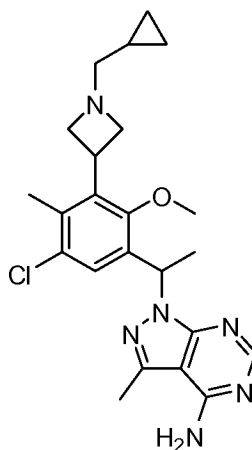
В смесь дигидрохлорида 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (20,0 мг, 0,0435 ммоль, полученного на стадии 1 примера 2) и триэтиламина (30,3 мкл, 0,217 ммоль) в метиленхлориде (0,20 мл) добавляли ацетилхлорид (6,18 мкл, 0,0870 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Выпаривали растворители и неочищенный остаток очищали путем ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,05% ТФУ, с расходом 30 мл/мин) с получением целевого продукта в виде соли ТФУ. Выделяли продукт в виде рацемической смеси. ЖХМС: расчет для $C_{21}H_{26}ClN_6O_2$ (M+H)⁺: m/z = 429,2; эксперимент: 429,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,35 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 6,26 (кв, 1H), 4,50 (м, 1H), 4,28 ~ 4,20 (м, 2H), 4,01 (м, 1H), 3,88 (м, 1H), 3,52 (с, 3H), 2,58 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,75 ~ 1,71 (м, 6H) м.д.

Пример 3. Трифторацетат 1-{1-[5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(1-пропионилазетидин-3-ил)фенил]этил}-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

**ТФУ**

Указанное соединение получали при помощи способов, аналогичных тем, что описаны в примере 2, с использованием пропаноилхлорида вместо ацетилхлорида. Выделяли продукт в виде рацемической смеси. ЖХМС: расчет для $C_{22}H_{28}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$: $m/z = 443,2$; эксперимент: 443,2. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,30 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 6,25 (кв, 1H), 4,49 (м, 1H), 4,27 ~ 4,18 (м, 2H), 4,02 (м, 1H), 3,90 (м, 1H), 3,54 (с, 3H), 2,57 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 2,05 (кв, 2H), 1,72 (д, 3H), 0,93 (т, 3H) м.д.

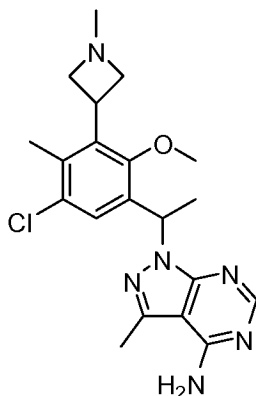
Пример 4. Бис(трифторацетат) 1-(1-{5-хлор-3-[1-(циклопропилметил)азетидин-3-ил]-2-метокси-4-метилфенил}этил)-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

**2-ТФУ**

Указанное соединение получали при помощи способов, аналогичных тем, что описаны в примере 1, с использованием рацемата дигидрохлорида 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин, полученного на стадии 1 примера 2, и циклопропанкарбосальдегида (получали от Aldrich) вместо ацетона. Выделяли продукт в виде рацемической смеси. ЖХМС:

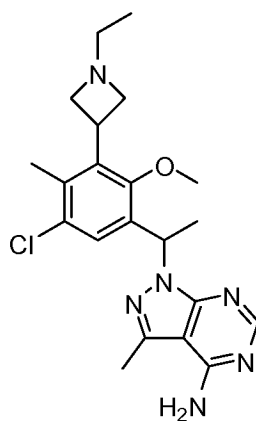
расчет для $C_{23}H_{30}ClN_6O$ $(M+H)^+$: $m/z = 441,2$; эксперимент: 441,1.
 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,06 (с, 1H), 7,13 (с, 1H), 5,96 (кв, 1H), 4,22 (м, 2H), 4,07 (м, 1H), 3,90 (м, 1H), 3,80 (м, 1H), 3,24 (с, 3H), 2,68 (т, 2H), 2,21 (с, 3H), 1,80 (с, 3H), 1,45 (д, 3H), 0,64 (м, 1H), 0,24 (м, 2H), 0,01 (м, 2H) м.д.

Пример 5. 1-{1-[5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(1-метилазетидин-3-ил) фенил] этил}-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин



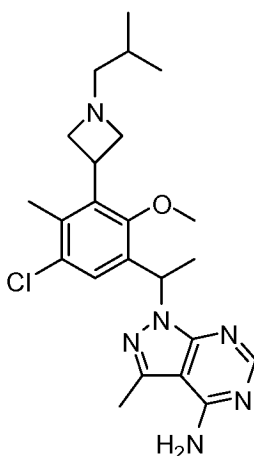
Указанное соединение получали при помощи способов, аналогичных тем, что описаны в примере 1, с использованием рацемата дигидрохлорида 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил) этил]-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин, полученного на стадии 1 примера 2, и формальдегида вместо ацетона. Неочищенный остаток очищали путем ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,1% гидроксида аммония, с расходом 30 мл/мин) с получением целевого продукта. Выделяли продукт в виде рацемической смеси. ЖХМС: расчет для $C_{20}H_{26}ClN_6O$ $(M+H)^+$: $m/z = 401,2$; эксперимент: 401,2.

Пример 6. 1-{1-[5-хлор-3-(1-этилазетидин-3-ил)-2-метокси-4-метилфенил] этил}-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин



Указанное соединение получали при помощи способов, аналогичных тем, что описаны в примере 1, с использованием рацемата дигидрохлорида 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин, полученного на стадии 1 примера 2, и ацетальдегида вместо ацетона. Неочищенный остаток очищали путем ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,1% гидроксида аммония, с расходом 30 мл/мин) с получением целевого продукта. Выделяли продукт в виде рацемической смеси. ЖХМС: расчет для $C_{21}H_{28}ClN_6O$ $(M+H)^+$: $m/z = 415,2$; эксперимент: 415,1.

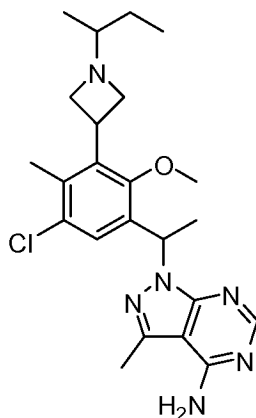
Пример 7. 1-{1-[5-хлор-3-(1-изобутилазетидин-3-ил)-2-метокси-4-метилфенил]этил}-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин



Указанное соединение получали при помощи способов, аналогичных тем, что описаны в примере 1, с использованием рацемата дигидрохлорида 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин,

полученного на стадии 1 примера 2, и изобутиральдегида вместо ацетона. Неочищенный остаток очищали путем ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,1% гидроксида аммония, с расходом 30 мл/мин) с получением целевого продукта. Выделяли продукт в виде рацемической смеси. ЖХМС: расчет для $C_{23}H_{32}ClN_6O$ $(M+H)^+$: $m/z = 443,2$; эксперимент: 443,1. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,29 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 6,37 (кв, 1H), 5,37 (с, 2H), 4,01 (м, 2H), 3,87 (м, 1H), 3,57 (с, 3H), 3,05 (т, 1H), 2,86 (т, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,18 (д, 2H), 2,11 (с, 3H), 1,82 (д, 3H), 1,62 (м, 1H), 0,89 (д, 6H) м.д.

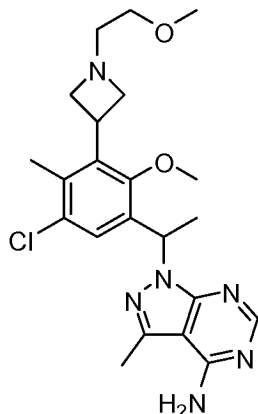
Пример 8. 1-{1-[3-(1-втор-бутилазетидин-3-ил)-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил]этил}-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин



Указанное соединение получали при помощи способов, аналогичных тем, что описаны в примере 1, с использованием рацемата дигидрохлорида 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин, полученного на стадии 1 примера 2, и 2-бутанона вместо ацетона. Неочищенный остаток очищали путем ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,1% гидроксида аммония, с расходом 30 мл/мин) с получением целевого продукта. Выделяли продукт в виде смеси диастереомеров. ЖХМС: расчет для $C_{23}H_{32}ClN_6O$ $(M+H)^+$: $m/z = 443,2$; эксперимент: 443,1.

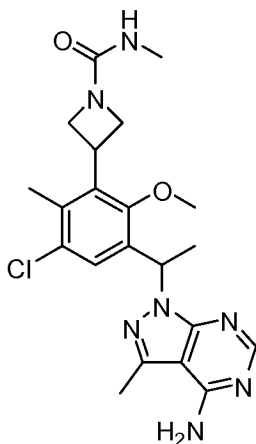
Пример 9. 1-(1-{5-хлор-2-метокси-3-[1-(2-метоксиэтил)азетидин-3-ил]-4-метилфенил}этил)-3-метил-1H-

пиразоло [3,4-d] пиримидин-4-амин



Указанное соединение получали при помощи способов, аналогичных тем, что описаны в примере 1, с использованием рацемата дигидрохлорида 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин, полученного на стадии 1 примера 2, и метоксиацетальдегида вместо ацетона. Неочищенный остаток очищали путем ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесью ацетонитрил/вода, содержащими 0,1% гидроксида аммония, с расходом 30 мл/мин) с получением целевого продукта. Выделяли продукт в виде рацемической смеси. ЖХМС: расчет для $C_{22}H_{30}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$: $m/z = 445,2$; эксперимент: 445,2.

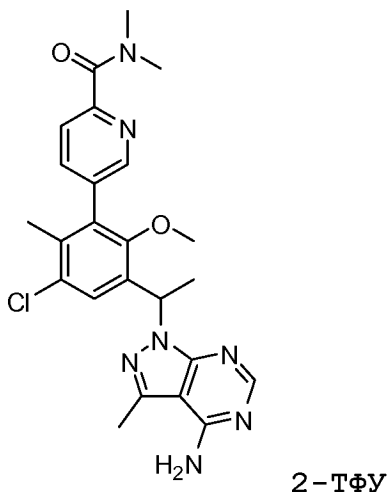
Пример 10. 3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-N-метилазетидин-1-карбоксамид



Указанное соединение получали при помощи способов, аналогичных тем, что описаны в примере 2, с использованием метилизоцианата вместо ацетилхлорида. Неочищенный остаток

очищали путем ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,1% гидроксида аммония, с расходом 30 мл/мин) с получением целевого продукта. Выделяли продукт в виде рацемической смеси. ЖХМС: расчет для $C_{21}H_{27}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: $m/z = 444,2$; эксперимент: 444,2.

Пример 11. Бис(трифторацетат) 5-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамида



Стадия 1. 1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этанон

В перемешиваемый раствор 1-(5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этанона (5,00 г, 25,2 ммоль, получали от Oakwood) в уксусной кислоте (100 мл) добавляли N-бромсукцинимид (4,93 г, 27,7 ммоль) и полученную смесь грели при 100°C в течение 18 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды концентрировали реакционную смесь в вакууме, затем нейтрализовали нас. бикарбонатом натрия, отфильтровывали нерастворимый сукцинимид. Экстрагировали фильтрат EtOAc. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, а затем концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали на силикагеле, элюируя 0-50% смесью EtOAc в гексанах, с получением целевых продуктов (2,66 г, 38%). ЖХМС: расчет для $C_{10}H_{11}BrClO_2$ $(M+H)^+$: $m/z = 277,0$; эксперимент: 277,0. 1H ЯМР (DMSO- d_6 , 300 МГц): δ 7,70 (1H, с), 3,77 (3H, с), 2,57 (3H, с), 2,50 (3H, с) м.д.

Стадия 2. 5-(3-ацетил-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамида

В смесь 1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этанона (0,38 г, 1,4 ммоль) и *N,N*-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-карбоксамида (получали от PerTech, 0,46 г, 1,6 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) добавляли карбонат калия (0,38 г, 2,7 ммоль) в воде (2 мл). Реакционную смесь продували N_2 . Добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (0,095 г, 0,082 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, концентрировали и очищали на силикагеле (элюировали 0-100% EtOAc в гексанах) с получением целевого продукта. ЖХМС: расчет для $C_{18}H_{20}ClN_2O_3$ $(M+H)^+$: $m/z = 347,1$; эксперимент: 347,1.

Стадия 3. 5-[3-хлор-5-(1-гидроксиэтил)-6-метокси-2-метилфенил]-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамид

В раствор 5-(3-ацетил-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)-*N,N*-диметилпиридин-2-карбоксамида (106 мг, 0,306 ммоль) в метаноле (2 мл), охлажденный до 0°C, добавляли тетрагидроборат натрия (14 мг, 0,37 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем реакцию гасили водой, смесь экстрагировали EtOAc. Органические слои сушили над $MgSO_4$ и концентрировали с получением неочищенного спирта. ЖХМС: расчет для $C_{18}H_{22}ClN_2O_3$ $(M+H)^+$: $m/z = 349,1$; эксперимент: 349,1.

Стадия 4. 5-[3-хлор-5-(1-хлорэтил)-6-метокси-2-метилфенил]-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамид

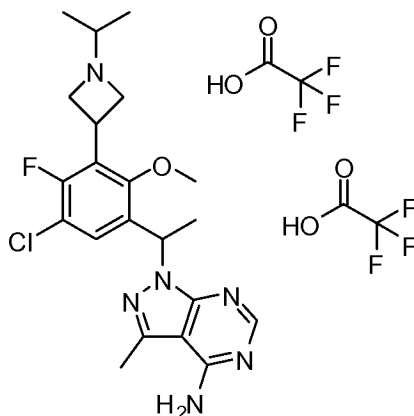
В *N,N*-диметилформамид (0,036 мл, 0,46 ммоль) при комнатной температуре добавляли хлорангидрид циануровой кислоты (85 мг, 0,46 ммоль). После образования белого твердого вещества (10 минут) добавляли метиленхлорид (2 мл), затем 5-[3-хлор-5-(1-гидроксиэтил)-6-метокси-2-метилфенил]-*N,N*-диметилпиридин-2-карбоксамид (115 мг, 0,330 ммоль, полученный на стадии 3 примера 11). После завершения добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду, а затем разбавляли дихлорметаном. Органическую фазу промывали нас. раствором $NaHCO_3$, водой и соевым раствором, затем сушили над $MgSO_4$, концентрировали. Остаток очищали на силикагеле

(элюировали смесями от 0 до 80% EtOAc в гексанах) с получением целевого продукта (76 мг, 63%). ЖХМС: расчет для $C_{18}H_{21}Cl_2N_2O_2$ $(M+H)^+$: $m/z = 367,1$; эксперимент: 367,0.

Стадия 5. Бис(трифторацетат) 5-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамида

В раствор 3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (6,1 мг, 0,041 ммоль) в N,N-диметилформамиде (0,4 мл) добавляли гидрид натрия (60%, 2,0 мг, 0,082 ммоль) при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. В полученную смесь добавляли раствор 5-[3-хлор-5-(1-хлорэтил)-6-метокси-2-метилфенил]-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамида (15,0 мг, 0,0408 ммоль) в N,N-диметилформамиде (0,2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенную смесь очищали путем ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,05% ТФУ, с расходом 30 мл/мин) с получением целевого продукта в виде бис-соли ТФУ. Выделяли продукт в виде рацемической смеси. ЖХМС: расчет для $C_{24}H_{27}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: $m/z = 480,2$; эксперимент: 480,1.

Пример 13. Бис(трифторацетат) 1-{1-[5-хлор-4-фтор-3-(1-изопропилазетидин-3-ил)-2-метоксифенил]этил}-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин



Стадия 1. 1-(5-хлор-4-фтор-2-гидроксифенил)этанон

В 4-хлор-3-фторфенол (получали от Aldrich, 20 г, 100 ммоль) добавляли ацетилхлорид (14,1 мл, 199 ммоль) в атмосфере N_2 при перемешивании. Полученная смесь быстро превращалась в

прозрачный раствор при комнатной температуре, и ее грели при 60°C в течение 2 часов. В полученную смесь по частям добавляли трихлорид алюминия (25,0 г, 187 ммоль) и реакционную смесь грели при 180°C в течение 30 минут. Твердые вещества медленно растворялись при повышенной температуре. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, осторожно вращая колбу, для образования тонкого слоя твердого вещества внутри колбы, а затем реакцию медленно гасили 1,0 н. HCl (300 мл) при охлаждении на ледяной бане и смесь перемешивали в течение ночи. Желтый осадок промывали водой и сушили в вакууме с получением целевого продукта в виде желтого твердого вещества (23,8 г), которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2. 1-(5-хлор-4-фтор-2-гидрокси-3-йодфенил)этанон

Раствор 1-(5-хлор-4-фтор-2-гидроксифенил)этанона (23,8 г, 126 ммоль) в уксусной кислоте (100 мл) обрабатывали *N*-йодсукцинимидом (34,1 г, 151 ммоль) и перемешивали при 70°C в течение 2 часов. Концентрировали реакционную смесь, разбавляли EtOAc и реакцию гасили нас. раствором NaHCO₃ до прекращения газообразования. Отделяли органические слои, промывали водой, сушили над MgSO₄ и концентрировали с получением целевого продукта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3. 1-(5-хлор-4-фтор-3-йод-2-метоксифенил)этанон

1-(5-Хлор-4-фтор-2-гидрокси-3-йодфенил)этанон (13 г, 41 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (41,3 мл). Добавляли метилиодид (3,9 мл, 62 ммоль), затем карбонат калия (11 г, 83 ммоль). Реакционную смесь грели при 60°C в течение 1 часа. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли диэтиловым эфиром. Отделяли и объединяли органические слои, промывали водой, сушили над MgSO₄, концентрировали и очищали на силикагеле (элюировали смесями от 0 до 10% EtOAc в гексанах) с получением целевого продукта (10 г, 70%). ЖХМС: расчет для C₉H₈ClFIO₂ (M+N)⁺: m/z = 328,9; эксперимент: 328,9.

Стадия 4. Трет-бутил-3-(3-ацетил-5-хлор-6-фтор-2-

метоксифенил)азетидин-1-карбоксилат

Цинк (0,682 г, 10,4 ммоль) суспендировали с 1,2-дибромэтаном (0,0598 мл, 0,694 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (12 мл). Смесь грели при 70°C в течение 10 минут, а затем охлаждали до комнатной температуры. По каплям добавляли хлортриметилсилан (0,088 мл, 0,69 ммоль) и продолжали перемешивать в течение 1 часа. Затем добавляли раствор трет-бутил-3-йодазетидин-1-карбоксилата (2,5 г, 8,7 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (10 мл) и смесь грели при 40°C в течение 1 часа, после чего добавляли смесь 1-(5-хлор-4-фтор-3-йод-2-метоксифенил)этанона (3,0 г, 9,1 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (0,16 г, 0,17 ммоль) и три(2-фурил)фосфина (0,081 г, 0,35 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (20 мл). Реакционную смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение ночи. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и разделяли в диэтиловом эфире и нас. растворе NH_4Cl . Органические слои промывали водой, сушили над MgSO_4 , концентрировали и очищали на силикагеле (элюировали смесями от 0 до 25% EtOAc в гексанах) с получением целевого продукта (0,8 г). ЖХМС: расчет для $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClFNO}_4\text{Na}$ $(\text{M}+\text{Na})^+$: $m/z = 380,1$; эксперимент: 380,1.

Стадия 5. Трет-бутил-3-[3-хлор-2-фтор-5-(1-гидроксиэтил)-6-метоксифенил]азетидин-1-карбоксилат

В раствор трет-бутил-3-(3-ацетил-5-хлор-6-фтор-2-метоксифенил)азетидин-1-карбоксилата (0,17 г, 0,48 ммоль) в метаноле (3 мл), охлажденный до 0°C, добавляли тетрагидроборат натрия (0,022 г, 0,57 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем гасили водой, экстрагировали EtOAc . Объединяли органические слои, сушили над MgSO_4 и концентрировали с получением неочищенного спирта (0,19 г). ЖХМС: расчет для $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{ClFNO}_4\text{Na}$ $(\text{M}+\text{Na})^+$: $m/z = 382,1$; эксперимент: 382,0.

Стадия 6. Трет-бутил-3-[3-хлор-5-(1-хлорэтил)-2-фтор-6-метоксифенил]азетидин-1-карбоксилат

В *N,N*-диметилформамид (0,059 мл, 0,77 ммоль) при комнатной

температуре добавляли хлорангидрид циануровой кислоты (140 мг, 0,78 ммоль). После образования белого твердого вещества (примерно 10 минут) добавляли метиленхлорид (4 мл), затем трет-бутил-3-[3-хлор-2-фтор-5-(1-гидроксиэтил)-6-метоксифенил]азетидин-1-карбоксилат (197 мг, 0,547 ммоль). После завершения добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду, а затем разбавляли дихлорметаном. Органические фазы промывали нас. раствором NaHCO_3 , водой и соевым раствором, сушили над MgSO_4 и концентрировали. Полученный остаток очищали на силикагеле (элжировали смесями от 0 до 30% EtOAc в гексанах) с получением целевого продукта (110 мг, 53%).

Стадия 7. Трет-бутил-3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-фтор-2-метоксифенил}азетидин-1-карбоксилат

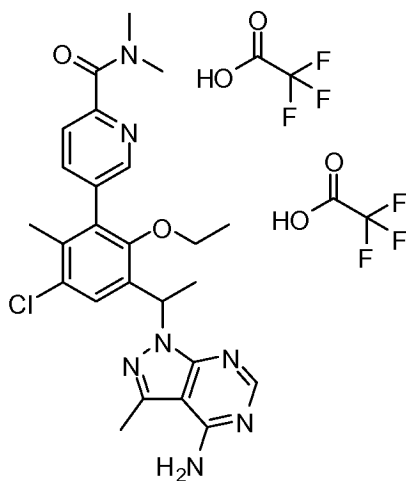
В раствор 3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (7,9 мг, 0,053 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (0,6 мл) добавляли гидрид натрия (60%, 2,5 мг, 0,11 ммоль) при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. В смесь добавляли раствор трет-бутил-3-[3-хлор-5-(1-хлорэтил)-2-фтор-6-метоксифенил]азетидин-1-карбоксилата (20 мг, 0,053 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (0,3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 35°C в течение ночи, затем реакцию гасили водой, смесь экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 и концентрировали с получением целевого продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХМС: расчет для $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{ClFN}_6\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 491,2$; эксперимент: 491,1.

Стадия 8. Бис(трифторацетат) 1-{1-[5-хлор-4-фтор-3-(1-изопропилазетидин-3-ил)-2-метоксифенил]этил}-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

Смесь трет-бутил-3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-фтор-2-метоксифенил}азетидин-1-карбоксилата (14 мг, 0,028 ммоль) в метиленхлориде (0,2 мл) обрабатывали 4,0М хлороводородом в диоксане (0,2 мл, 0,8 ммоль)

при комнатной температуре в течение 1 часа, а затем удаляли растворитель с получением соли HCl 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-4-фтор-2-метоксифенил)этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амин. В смесь неочищенной соли HCl в смеси ацетонитрил (0,1 мл)/метанол (0,1 мл)/тетрагидрофуран (0,1 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,1 мл, 0,6 ммоль), затем ацетон (0,050 мл, 0,68 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 минут, после чего добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,030 г, 0,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем реакцию гасили и очищали смесь путем ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,05% ТФУ, с расходом 30 мл/мин) с получением целевого продукта в виде соли ТФУ. Выделяли продукт в виде рацемической смеси. ЖХМС: расчет для C₂₁H₂₇ClFN₆O (M+H)⁺: m/z = 433,2; эксперимент: 433,1.

Пример 14. Бис(трифторацетат) 5-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}-*N,N*-диметилпиридин-2-карбоксамида



Стадия 1. 1-(5-хлор-2-этокси-3-йод-4-метилфенил)этанон

1-(5-Хлор-2-гидрокси-3-йод-4-метилфенил)этанон (18,9 г, 60,9 ммоль) (полученный на стадии 1 примера 1) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (60,8 мл). Добавляли йодэтан (7,3 мл, 91 ммоль), затем карбонат калия (17 г, 120 ммоль). Реакционную смесь грели при 60°C в течение 1 часа. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли диэтиловым эфиром. Объединяли органические слои, промывали водой, сушили над MgSO₄,

концентрировали и очищали на силикагеле (элюировали 0-10% EtOAc в гексанах) с получением целевого продукта (18,9 г, 91,7%). ЖХМС: расчет для $C_{11}H_{13}ClIO_2$ $(M+H)^+$: $m/z = 339,0$; эксперимент: 339,0.

Стадия 2. 5-(3-ацетил-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамид

В смесь 1-(5-хлор-2-этокси-3-йод-4-метилфенил)этанона (0,69 г, 2,0 ммоль) и N,N-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-карбоксамида (0,68 г, 2,4 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли карбонат калия (0,56 г, 4,1 ммоль) в воде (3 мл, 200 ммоль). Реакционную смесь продували N_2 . Добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (0,24 г, 0,20 ммоль) и продували N_2 . Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 95°C. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, концентрировали и очищали на силикагеле (элюировали смесями от 0 до 90% EtOAc в гексанах) с получением целевого продукта (0,6 г, 82%). ЖХМС: расчет для $C_{19}H_{22}ClN_2O_3$ $(M+H)^+$: $m/z = 361,1$; эксперимент: 361,0.

Стадия 3. 5-[3-хлор-6-этокси-5-(1-гидроксиэтил)-2-метилфенил]-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамид

В раствор 5-(3-ацетил-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамида (0,60 г, 1,7 ммоль) в метаноле (10 мл), охлажденный до 0°C, добавляли тетрагидроборат натрия (0,075 г, 2,0 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем реакцию гасили водой, смесь экстрагировали EtOAc. Экстракты сушили над $MgSO_4$ и концентрировали с получением неочищенного спирта (0,6 г). ЖХМС: расчет для $C_{19}H_{24}ClN_2O_3$ $(M+H)^+$: $m/z = 363,1$; эксперимент: 363,0.

Стадия 4. 5-[3-хлор-5-(1-хлорэтил)-6-этокси-2-метилфенил]-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамид

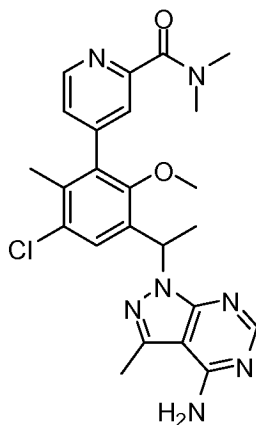
В N,N-диметилформамид (0,18 мл, 2,3 ммоль) при комнатной температуре добавляли хлорангидрид циануровой кислоты (0,43 г, 2,3 ммоль). После образования белого твердого вещества (10 минут) добавляли метиленхлорид (10 мл), затем 5-[3-хлор-6-

этоксигидрокси-5-(1-гидроксиэтил)-2-метилфенил]-*N,N*-диметилпиридин-2-карбоксамид (0,6 г, 2 ммоль). После завершения добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем разбавляли дихлорметаном и промывали нас. раствором NaHCO_3 . Органические слои сушили над MgSO_4 , концентрировали. Остаток очищали на силикагеле (элюировали смесями от 0 до 50% EtOAc в гексанах) с получением целевого продукта (0,58 г, 90%). ЖХМС: расчет для $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{NO}_2$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 381,1$; эксперимент: 381,0.

Стадия 5. Бис(трифторацетат) 5-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этоксигидрокси-6-метилфенил}-*N,N*-диметилпиридин-2-карбоксамида

В раствор 3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина (47 мг, 0,31 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) добавляли гидрид натрия (60%, 12,6 мг, 0,524 ммоль) при 0°C и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. В смесь добавляли раствор 5-[3-хлор-5-(1-хлорэтил)-6-этоксигидрокси-2-метилфенил]-*N,N*-диметилпиридин-2-карбоксамида (100 мг, 0,3 ммоль, полученного на стадии 4 примера 14) в *N,N*-диметилформамиде (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 35°C в течение ночи. Гасили реакцию и смесь помещали в систему ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,05% ТФУ, с расходом 30 мл/мин) с получением целевого продукта в виде бис-соли ТФУ. Выделяли продукт в виде рацемической смеси. ЖХМС: расчет для $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_7\text{O}_2$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 494,2$; эксперимент: 494,1.

Пример 16. 4-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-*N,N*-диметилпиридин-2-карбоксамид



Стадия 1. 1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этанол

В смесь 1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этанона (полученного на стадии 1 примера 11) (1,5 г, 5,4 ммоль) в метаноле (25 мл) при 0°C добавляли тетрагидроборат натрия (0,31 г, 8,1 ммоль) и полученную реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Удаляли растворитель, а полученный остаток разбавляли этилацетатом, промывали нас. NaHCO_3 , водой, соевым раствором, затем сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали путем хроматографии на силикагеле, элюируя смесями от 0 до 40% EtOAc в гексанах (0,30 г, 90%).

Стадия 2. 4-[3-хлор-5-(1-гидроксиэтил)-6-метокси-2-метилфенил]пиридин-2-карбонитрил

Смесь 1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этанола (0,30 г, 1,1 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-карбонитрила (получали от Combi-Blocks, 0,27 г, 1,2 ммоль), карбоната натрия (230 мг, 2,1 ммоль) и комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (1:1) (100 мг, 0,13 ммоль) в смеси ацетонитрил (8 мл)/вода (2 мл) дегазировали, а затем повторно заполняли N_2 . Реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение 2 часов, затем охлаждали и разбавляли этилацетатом, промывали нас. NaHCO_3 , водой, соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали путем хроматографии на силикагеле, элюируя смесями от 0 до 40% EtOAc в гексанах (0,249 г, 75%). ЖХМС: расчет для $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 303,1; эксперимент: 303,0.

Стадия 3. 4-[3-хлор-5-(1-хлорэтил)-6-метокси-2-метилфенил]пиридин-2-карбонитрил

Смесь хлорангидрида циануровой кислоты (170 мг, 0,94 ммоль) и *N,N*-диметилформамида (73 мкл, 0,94 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, а затем добавляли раствор 4-[3-хлор-5-(1-гидроксиэтил)-6-метокси-2-метилфенил]пиридин-2-карбонитрила (190 мг, 0,628 ммоль) в метиленхлориде (4 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Разбавляли смесь метиленхлоридом, промывали нас. NaHCO_3 , водой, соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без очистки (121 мг, 60%). ЖХМС: расчет для $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 321,0$; эксперимент: 321,0.

Стадия 4. 4-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}пиридин-2-карбонитрил

В смесь 4-[3-хлор-5-(1-хлорэтил)-6-метокси-2-метилфенил]пиридин-2-карбонитрила (90 мг, 0,28 ммоль), 3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амин (63 мг, 0,42 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (4 мл) добавляли гидрид натрия (20 мг, 0,50 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение ночи. Охлаждали смесь, обрабатывали водой, а затем фильтровали с получением целевого продукта. ЖХМС: расчет для $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClN}_7\text{O}$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 434,1$; эксперимент: 434,2.

Стадия 5. 4-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}пиридин-2-карбоновая кислота

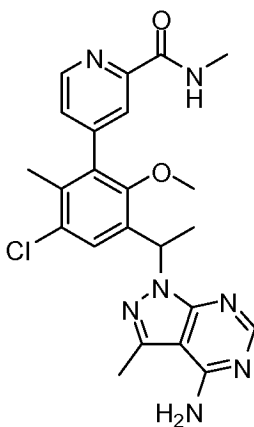
В смесь 4-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}пиридин-2-карбонитрила (0,060 г, 0,14 ммоль) в этаноле (1,0 мл) добавляли гидроксид натрия (1,0М) в воде (0,70 мл, 0,70 ммоль) и полученную смесь грели при 95°C в течение 6 часов. В это время добавляли конц. HCl для доведения pH до ~3. Удаляли растворитель и использовали остаток на следующей стадии без

дополнительной очистки. ЖХМС: расчет для $C_{22}H_{22}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 453,1; эксперимент: 453,2.

Стадия 6. 4-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-N,N-диметилпиридин-2-карбоксаимид

В раствор 4-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}пиридин-2-карбоновой кислоты (9,6 мг, 0,021 ммоль) и гексафторфосфата бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония (10 мг, 0,03 ммоль) в N,N-диметилформамиде (0,7 мл) при комнатной температуре добавляли 2,0М диметиламин в ТГФ (0,14 мл, 0,28 ммоль), после чего добавляли триэтиламин (8,8 мкл, 0,064 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Неочищенную смесь очищали путем ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,1% гидроксида аммония, с расходом 30 мл/мин) с получением целевого продукта. Выделяли продукт в виде рацемической смеси. ЖХМС: расчет для $C_{24}H_{27}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 480,2; эксперимент: 480,2.

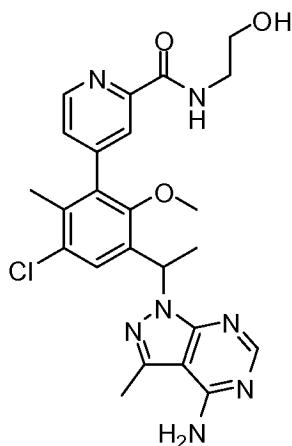
Пример 17. 4-(3-(1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)-N-метилпиколинамид



Указанное соединение получали при помощи способов, аналогичных тем, что описаны на стадии 6 примера 16, с использованием 2,0М раствора метиламина в ТГФ вместо 2,0М диметиламина в ТГФ. Выделяли продукт в виде рацемической смеси. ЖХМС: расчет для $C_{23}H_{25}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 466,2; эксперимент:

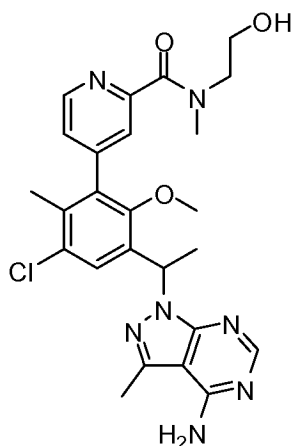
466,2.

Пример 18. 4-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-*N*-(2-гидроксиэтил)пиридин-2-карбоксамид



Указанное соединение получали при помощи способов, аналогичных тем, что описаны на стадии 6 примера 16, с использованием этаноламина вместо 2,0М диметиламина в ТГФ. Выделяли продукт в виде рацемической смеси. ЖХМС: расчет для $C_{24}H_{27}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: $m/z = 496,2$; эксперимент: 496,2.

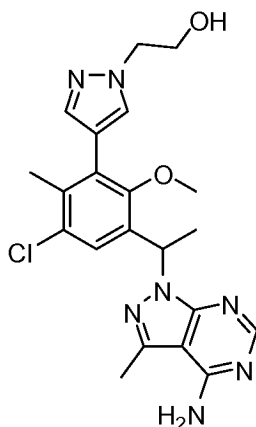
Пример 19. 4-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-*N*-(2-гидроксиэтил)-*N*-метилпиридин-2-карбоксамид



Указанное соединение получали при помощи способов, аналогичных тем, что описаны на стадии 6 примера 16, с использованием 2-(метиламино)этанола вместо 2,0М диметиламина в ТГФ. Выделяли продукт в виде рацемической смеси. ЖХМС: расчет для $C_{25}H_{29}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: $m/z = 510,2$; эксперимент: 510,2.

Пример 20. 2-(4-(3-(1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-

d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)-1H-пиразол-1-ил)этанол



Стадия 1. 3-бром-1-хлор-5-(1-хлорэтил)-4-метокси-2-метилбензол

Смесь хлорангидрида циануровой кислоты (1,7 г, 9,2 ммоль) и *N,N*-диметилформамида (710 мкл, 9,2 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, а затем добавляли раствор 1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этанола (полученного на стадии 1 примера 16) (1,72 г, 6,15 ммоль) в метиленхлориде (34 мл) и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли метиленхлоридом, промывали нас. NaHCO_3 , водой, соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали путем хроматографии на силикагеле, элюируя смесями от 0 до 10% EtOAc в гексанах (1,01 г, 60%).

Стадия 2. 1-[1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

В смесь 3-бром-1-хлор-5-(1-хлорэтил)-4-метокси-2-метилбензола (150 мг, 0,503 ммоль), 3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (110 мг, 0,76 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (8 мл) добавляли гидрид натрия (36 мг, 0,91 ммоль) и реакцию смесь перемешивали при 30°C в течение ночи. Смесь разбавляли метиленхлоридом, промывали нас. NaHCO_3 , водой, соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали путем хроматографии на силикагеле, элюируя смесями от 0 до 70% EtOAc в CH_2Cl_2 (103 мг, 50%). ЖХМС: расчет для $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{BrClN}_5\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z

= 410,0; эксперимент: 410. Рацемические продукты помещали в колонку Phenomenex Lux-Cellulose 1 (21,1 x 250 мм, размер частиц 5 микрон), элюируя 5% этанолом в гексанах с расходом 18 мл/мин, ~13 мг/проба, с получением двух энантиомеров.

Стадия 3. 1-(2-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}этил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол

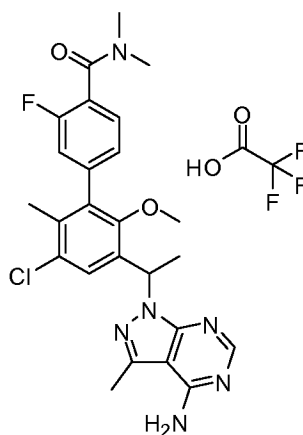
В раствор 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (0,1 г, 0,5 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (1,5 мл) при 0°C добавляли трет-бутоксид калия (1,0М) в ТГФ (0,60 мл, 0,60 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут, затем охлаждали до 0°C и обрабатывали (2-бромэтокси) (трет-бутил) диметилсиланом (0,2 мл, 0,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем разбавляли этилацетатом, промывали нас. NaHCO₃, водой, соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали путем хроматографии на силикагеле, элюируя смесями от 0 до 30% EtOAc в гексанах. Расчет для C₁₇H₃₄BN₂O₃Si (M+H)⁺: m/z = 353,2; эксперимент: 353,1.

Стадия 4. 2-(4-(3-(1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)-1H-пиразол-1-ил)этанол

Смесь 1-[1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (0,026 г, 0,062 ммоль) (хирально чистый, первый пик, полученный на стадии 2), 1-(2-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}этил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (0,024 г, 0,069 ммоль), карбоната натрия (13 мг, 0,12 ммоль) и комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (1:1) (6,1 мг, 0,0075 ммоль) в смеси ацетонитрил (0,5 мл)/вода (0,1 мл) дегазировали, а затем повторно заполняли N₂. Реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение 2 часов, затем обрабатывали конц. HCl (0,1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Неочищенную смесь очищали путем ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюировали с

градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,1% гидроксида аммония, с расходом 30 мл/мин) с получением целевого продукта. Выделяли продукт в виде отдельного энантиомера. ЖХМС: расчет для $C_{21}H_{25}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: $m/z = 442,2$; эксперимент: 442,2.

Пример 21. Трифторацетат 3'-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5'-хлор-3-фтор-2'-метокси-N,N,6'-триметилбифенил-4-карбоксамида



Стадия 1. Метил-3'-(1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5'-хлор-3-фтор-2'-метокси-6'-метилбифенил-4-карбоксилат

Смесь 1-[1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (60 мг, 0,15 ммоль, хирально чистый, первый пик, полученный на стадии 2 примера 20), [3-фтор-4-(метоксикарбонил)фенил]бороновой кислоты (получали от Combi-Blocks, 0,041 г, 0,20 ммоль), карбоната натрия (36 мг, 0,34 ммоль) и комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (1:1) (6 мг, 0,007 ммоль) в смеси ацетонитрил (1,2 мл)/вода (0,3 мл) вакуумировали, а затем повторно заполняли N_2 . Реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение 2 часов. Затем удаляли растворитель и неочищенную смесь очищали путем хроматографии на силикагеле, элюируя смесями от 0 до 70% EtOAc в CH_2Cl_2 , с получением целевого продукта (54 мг, 75%). ЖХМС: расчет для $C_{24}H_{24}ClFN_5O_3$ $(M+H)^+$: $m/z = 484,2$; эксперимент: 484,1.

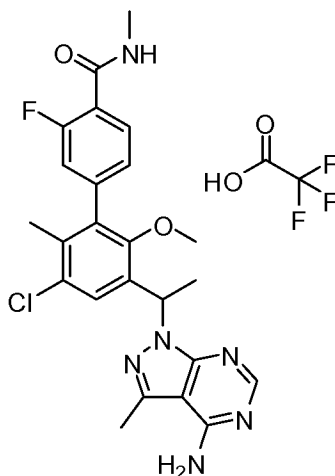
Стадия 2. 3'-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5'-хлор-3-фтор-2'-метокси-6'-метилбифенил-4-карбоновая кислота

В раствор метил-3'-(1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил)-5'-хлор-3-фтор-2'-метокси-6'-метилбифенил-4-карбоксилата, полученного выше (0,030 г, 0,062 ммоль) в смеси метанол (0,2 мл)/тетрагидрофуран (0,2 мл)/вода (0,09 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (13 мг, 0,31 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часа, затем обрабатывали конц. HCl (60 мкл), доводя pH до 2. Удаляли растворитель с получением неочищенного продукта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: расчет для C₂₃H₂₂ClFN₅O₃ (M+H)⁺: m/z = 470,1; эксперимент: 470,2.

*Стадия 3. Трифторацетат 3'-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5'-хлор-3-фтор-2'-метокси-N,N,6'-триметилбифенил-4-карбоксамида*

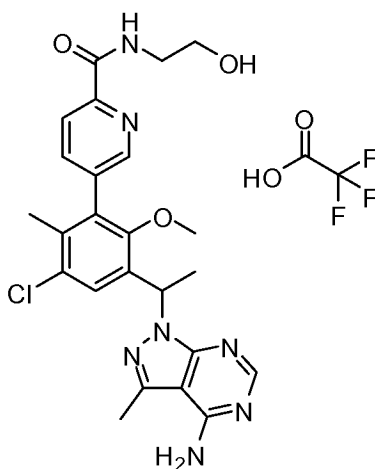
В раствор 3'-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5'-хлор-3-фтор-2'-метокси-6'-метилбифенил-4-карбоновой кислоты (12 мг, 0,026 ммоль), полученной выше, и гексафторфосфата бензотриазол-1-илокси-трис(диметиламино)фосфония (20 мг, 0,04 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (0,7 мл) при комнатной температуре добавляли 2,0М диметиламин в ТГФ (0,1 мл, 0,2 ммоль), затем добавляли триэтиламин (11 мкл, 0,077 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, реакцию гасили водой. Неочищенную смесь помещали в систему ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,05% ТФУ, с расходом 30 мл/мин) с получением целевого продукта в виде соли ТФУ. Выделяли продукт в виде отдельного энантиомера. ЖХМС: расчет для C₂₅H₂₇ClFN₆O₂ (M+H)⁺: m/z = 497,2; эксперимент: 497,2.

Пример 22. Трифторацетат 3'-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5'-хлор-3-фтор-2'-метокси-N,6'-диметилбифенил-4-карбоксамида



Указанное соединение получали при помощи способов, аналогичных тем, что описаны на стадии 3 примера 21, с использованием 2,0М метиламина в ТГФ вместо 2,0М диметиламина в ТГФ. Выделяли продукт в виде отдельного энантиомера. ЖХМС: расчет для $C_{24}H_{25}ClFN_6O_2$ (M+H)⁺: m/z = 483,2; эксперимент: 483,2.

Пример 23. Трифторацетат 5-(3-(1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)-N-(2-гидроксиэтил)пиколинамида



Стадия 1. 5-[3-хлор-5-(1-гидроксиэтил)-6-метокси-2-метилфенил]пиридин-2-карбонитрил

Смесь 1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этанола (0,15 г, 0,54 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-карбонитрила (получали от Frontier, 0,14 г, 0,59 ммоль), карбоната натрия (110 мг, 1,1 ммоль) и комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (1:1) (52 мг, 0,064 ммоль) в смеси ацетонитрил (4 мл)/вода (1

мл) дегазировали, а затем повторно заполняли N_2 . Реакционную смесь перемешивали при $95^\circ C$ в течение 2 часов, охлаждали, разбавляли этилацетатом, промывали нас. $NaHCO_3$, водой, соевым раствором, а затем сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали путем хроматографии на силикагеле, элюируя смесями от 0 до 40% EtOAc в гексанах, с получением целевого продукта (114 мг, 70%). ЖХМС: расчет для $C_{16}H_{16}ClN_2O_2$ $(M+H)^+$: $m/z = 303,1$; эксперимент: 303,0.

Стадия 2. 5-[3-хлор-5-(1-хлорэтил)-6-метокси-2-метилфенил]пиридин-2-карбонитрил

Смесь хлорангидрида циануровой кислоты (170 мг, 0,94 ммоль) и N,N -диметилформамида (73 мкл, 0,94 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, а затем добавляли раствор 5-[3-хлор-5-(1-гидроксиэтил)-6-метокси-2-метилфенил]пиридин-2-карбонитрила (190 мг, 0,628 ммоль) в метиленхлориде (4 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Разбавляли смесь метиленхлоридом, промывали нас. $NaHCO_3$, водой, соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , затем фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки (110 мг, 55%). ЖХМС: расчет для $C_{16}H_{15}Cl_2N_2O$ $(M+H)^+$: $m/z = 321,0$; эксперимент: 321,0.

Стадия 3. 5-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}пиридин-2-карбонитрил

В смесь 5-[3-хлор-5-(1-хлорэтил)-6-метокси-2-метилфенил]пиридин-2-карбонитрила (90 мг, 0,28 ммоль), 3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (63 мг, 0,42 ммоль) в N,N -диметилформамиде (4 мл) добавляли гидрид натрия (20 мг, 0,50 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при $30^\circ C$ в течение ночи. Смесь обрабатывали водой, а затем фильтровали с получением целевого продукта. ЖХМС: расчет для $C_{22}H_{21}ClN_7O$ $(M+H)^+$: $m/z = 434,1$; эксперимент: 434,2.

Стадия 4. 5-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-

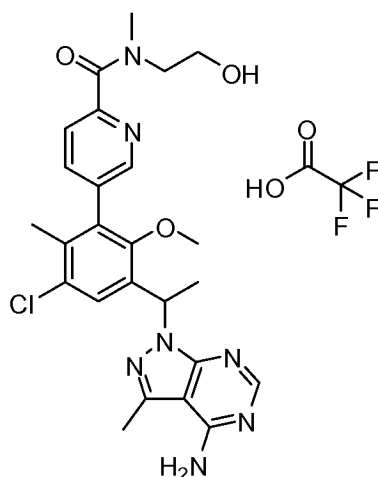
*d]*пиримидин-1-ил) этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}пиридин-2-карбоновая кислота

В смесь 5-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил) этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}пиридин-2-карбонитрила (0,060 г, 0,14 ммоль) в этаноле (1,0 мл) добавляли гидроксид натрия (1,0М) в воде (0,70 мл, 0,70 ммоль). Реакционную смесь грели при 95°C в течение 6 часов, затем добавляли конц. HCl для доведения pH до ~3. Удаляли растворитель и использовали полученный остаток на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: расчет для C₂₂H₂₂ClN₆O₃ (M+H)⁺: m/z = 453,1; эксперимент: 453,2.

Стадия 5. Трифторацетат 5-(3-(1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил) этил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)-*N*-(2-гидроксиэтил) пиколинамида

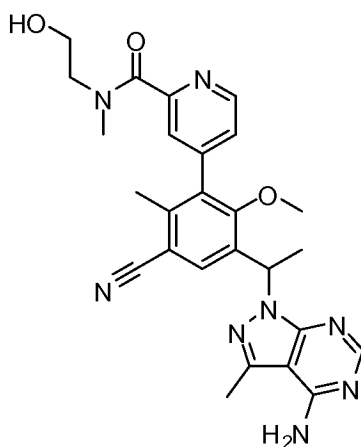
В раствор 5-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил) этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}пиридин-2-карбоновой кислоты (9,6 мг, 0,021 ммоль) и гексафторфосфата бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония (10 мг, 0,03 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (0,7 мл) при комнатной температуре добавляли этаноламин (15 мкл, 0,25 ммоль), затем триэтиламин (8,8 мкл, 0,064 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, а затем реакцию гасили водой. Неочищенную смесь помещали в систему ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,05% ТФУ, с расходом 30 мл/мин) с получением целевого продукта в виде соли ТФУ. Выделяли продукт в виде рацемической смеси. ЖХМС: расчет для C₂₄H₂₇ClN₇O₃ (M+H)⁺: m/z = 496,2; эксперимент: 496,2.

Пример 24. Трифторацетат 4-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил) этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-*N*-(2-гидроксиэтил)-*N*-метилпиридин-2-карбоксамида



Указанное соединение получали при помощи способов, аналогичных тем, что описаны в примере 23, с использованием 2-(метиламино)этанола вместо этаноламина. Выделяли продукт в виде рацемической смеси. ЖХМС: расчет для $C_{25}H_{29}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: $m/z = 510,2$; эксперимент: 510,2.

Пример 40. 4-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-циано-2-метокси-6-метилфенил}-*N*-(2-гидроксиэтил)-*N*-метилпиридин-2-карбоксамид

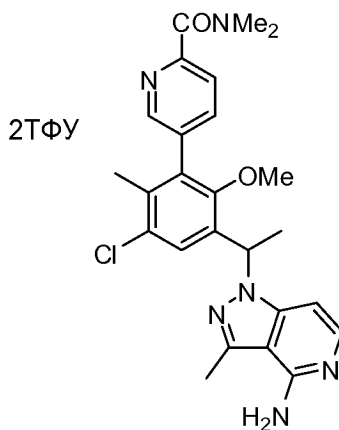


Предварительное получение катализатора: Безводный диметилацетамид (ДМА) осторожно продували током N_2 в течение 30 минут перед использованием. Готовили 50 мМ раствор H_2SO_4 с использованием 10 мл диметилацетамида и 26,8 мкл конц. H_2SO_4 , а затем продували N_2 в течение 10 минут. В 8 мл пробирку, оборудованную вкладышем магнитной мешалки и крышкой с диафрагмой, добавляли $Pd(OAc)_2$ (22,5 мг, 100 мкмоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (95,3 мг, 200 мкмоль). Трижды вакуумировали и заполняли пробирку N_2 ,

осторожно продували током N_2 в течение 10 минут. Добавляли H_2SO_4 (2,0 мл, 50 мМ в ДМА) и каталитическую смесь перемешивали на масляной бане при $80^\circ C$ в течение 30 минут с получением гомогенного раствора кофейно-коричневого цвета.

Полученный выше катализатор (0,05 мл) добавляли в смесь 4-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-*N*-(2-гидроксиэтил)-*N*-метилпиридин-2-карбоксамида (полученного в примере 19) (4,0 мг, 0,0078 ммоль), цинка (0,22 мг, 0,0034 ммоль) и цианида цинка (0,92 мг, 0,0078 ммоль) в *N,N*-диметилацетамиде (0,1 мл). Дегазировали смесь, а затем реакционную смесь грели при $120^\circ C$ в течение 1,5 часа. Неочищенную смесь помещали в систему ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,1% гидроксида аммония, с расходом 30 мл/мин) с получением целевого продукта. Выделяли продукт в виде рацемической смеси. ЖХМС: расчет для $C_{26}H_{29}N_8O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 501,2; эксперимент: 501,2.

Пример 41. Бис(трифторацетат) 5-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-*N,N*-диметилпиридин-2-карбоксамида



Стадия 1: *N*-(2,4-диметоксибензил)-3-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-4-амин

Раствор 4-хлор-3-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридина (330 мг, 1,9 ммоль) и 1-(2,4-диметоксифенил)метанамина (0,58 мл, 3,9 ммоль) в 1-бутаноле грели в микроволновом реакторе при $150^\circ C$ в течение 40 минут. Очистка путем препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода,

содержащими 0,1% гидроксида аммония, с расходом 60 мл/мин) приводила к получению целевого продукта (240 мг, 42%). ЖХМС: расчет для $C_{16}H_{19}N_4O_2$ (M+H)⁺: m/z = 299,1; эксперимент: 299,2.

Стадия 2. 5-[3-хлор-5-(1-{4-[(2,4-диметоксибензил)амино]-3-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил}этил)-6-метокси-2-метилфенил]-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамида

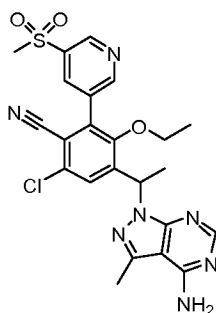
Раствор N-(2,4-диметоксибензил)-3-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-амин (110 мг, 0,37 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл) обрабатывали гидридом натрия (30 мг, 0,75 ммоль) и перемешивали при 20°C в течение 30 минут. Реакционную смесь обрабатывали раствором 5-[3-хлор-5-(1-хлорэтил)-6-метокси-2-метилфенил]-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамида (130 мг, 0,34 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1 мл) и грели при 50°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (2х). Объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, сушили сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка. Очистка путем препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,1% гидроксида аммония, с расходом 60 мл/мин) приводила к получению целевого продукта (110 мг, 49%). ЖХМС: расчет для $C_{34}H_{38}ClN_6O_4$ (M+H)⁺: m/z = 629,3; эксперимент: 629,1.

Стадия 3: Бис(трифторацетат) 5-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамида

Раствор 5-[3-хлор-5-(1-{4-[(2,4-диметоксибензил)амино]-3-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил}этил)-6-метокси-2-метилфенил]-N,N-диметилпиридин-2-карбоксамида (85 мг, 0,14 ммоль) в метиленхлориде (2 мл) обрабатывали трифторуксусной кислотой (2 мл) и перемешивали при 20°C в течение 3 часов и при 40°C в течение 20 минут. Очистка путем препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,1% трифторуксусной кислоты, с расходом 60 мл/мин) приводила к получению целевого продукта (44 мг, 46%). Выделяли продукт в виде рацемической смеси. ЖХМС:

расчет для $C_{25}H_{28}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$: $m/z = 479,2$; эксперимент: 479,0.
 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 12,8 (шир.с, 0,5H), 8,50 (шир.с, 0,5H), 8,37 (шир.с, 2H), 7,91-7,86 (м, 0,5H), 7,80-7,75 (м, 0,5H), 7,68-7,58 (м, 3H), 7,17 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,19 (кв., $J=6,9$ Гц, 1H), 3,04 (с, 3H), 3,01 (с, 3H), 2,94 (с, 3H), 2,61 (с, 3H), 2,05 (с, 3H), 1,83 (д, $J=6,9$ Гц, 3H).

Пример 43. 4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-[5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил]бензонитрил



Стадия 1. 1-(3-бром-5-хлор-4-фтор-2-гидроксифенил)этанон

В колбу добавляли 1-(5-хлор-4-фтор-2-гидроксифенил)этанон (например, полученный на стадии 1 примера 13) (20,0 г, 101 ммоль, 1,00 экв.) и 50% водную серную кислоту (120 мл). Полученную смесь нагревали до 60°C на водяной бане при перемешивании. За три раза добавляли *N*-бромсукцинимид (21,52 г, 120,9 ммоль, 1,20 экв.) [7,0 г + 7,0 г + 7,52 г] с 8-минутными интервалами. После нагревания реакционной смеси при 60°C в течение 3 часов взаимодействие завершилось. Реакционную смесь разбавляли водой (160 мл) и дихлорметаном (ДХМ) (300 мл) и смесь перемешивали в течение 0,5 часа. Отделяли органический слой и экстрагировали водный слой дихлорметаном (100 мл). Объединенные органические слои промывали 1н. HCl (100 мл x2), водой (100 мл), соевым раствором (60 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (29,1 г) в виде желтоватого твердого вещества. Неочищенный продукт растворяли в HOAc (100 мл), а затем разбавляли водой (200 мл) при перемешивании. Полученную смесь перемешивали в течение 20 минут при комнатной температуре и собирали продукт путем фильтрования и сушили с получением 1-(3-бром-5-хлор-4-фтор-2-

гидроксифенил)этанона (21,8 г, 80,9%) в виде желтоватого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 13,18 (с, 1H, -OH), 7,78 (д, $J=7,78$ Гц, 1H), 2,63 (с, 3H).

Стадия 2. 4-ацетил-2-бром-6-хлор-3-этоксибензонитрил

1-(3-Бром-5-хлор-4-фтор-2-гидроксифенил)этанон (2,0 г, 7,5 ммоль) объединяли с цианидом калия (0,58 г, 9,0 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (16 мл, 210 ммоль) и нагревали до 85°C на масляной бане. После нагревания в течение 18 часов реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и добавляли йодэтан (0,90 мл, 11 ммоль) и карбонат калия (2,1 г, 15 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 65°C и отслеживали прохождение путем ЖХ/МС. После нагревания в течение 3 часов взаимодействие завершалось, и смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, затем помещали в этилацетат и промывали водой, соевым раствором и сушили над сульфатом магния. Концентрировали полученный раствор с получением неочищенного продукта в виде темной маслянистой жидкости. Очищали продукт путем колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя с градиентом смесью гексан:этилацетат, с получением 4-ацетил-2-бром-6-хлор-3-этоксибензонитрила (1,15 г, 50%) в виде твердого остатка. ЖХМС: расчет для $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrClNO}_2(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 301,9, 303,9$; эксперимент: (ионизация не происходила).

Стадия 3. 2-бром-6-хлор-3-этокси-4-(1-гидроксиэтил)бензонитрил

В смесь 4-ацетил-2-бром-6-хлор-3-этоксибензонитрила (200 мг, 0,7 ммоль) в метаноле (5 мл, 100 ммоль) при 0°C добавляли тетрагидроборат натрия (38 мг, 0,99 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, концентрировали и разделяли в воде и EtOAc. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного 2-бром-6-хлор-3-этокси-4-(1-гидроксиэтил)бензонитрила в виде прозрачной маслянистой жидкости (0,15 г, 100%). ЖХМС: расчет для $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrClNO}_2(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 303,9, 305,9$; эксперимент: 304,0, 305,9.

Стадия 4. 2-бром-6-хлор-4-(1-хлорэтил)-3-этоксibenзонитрил

Хлорангидрид циануровой кислоты (0,11 г, 0,59 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (3 мл, 40 ммоль). После перемешивания в течение нескольких минут добавляли раствор 2-бром-6-хлор-3-этоксibenзонитрила (150 мг, 0,49 ммоль) в метиленхлориде (3 мл, 50 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разделяли в воде и дихлорметане. Органический слой промывали нас. раствором NaHCO_3 , водой, соевым раствором, сушили над MgSO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии, элюируя с градиентом 0-30% смесями EtOAc /гексан, с получением 2-бром-6-хлор-4-(1-хлорэтил)-3-этоксibenзонитрила (0,12 г, 75%) в виде полутвердого вещества. ЖХМС: расчет для $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{BrCl}_2\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 323,9, 320,9; эксперимент: (слабая ионизация).

Стадия 5. 4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-2-бром-6-хлор-3-этоксibenзонитрил

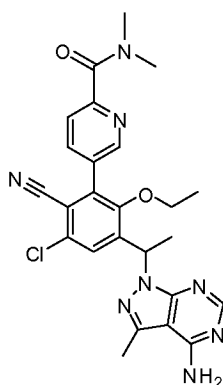
В смесь 3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (33 мг, 0,22 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл, 40 ммоль) добавляли гидрид натрия (16 мг, 0,41 ммоль) и перемешивали в течение 10 минут. Добавляли 2-бром-6-хлор-4-(1-хлорэтил)-3-этоксibenзонитрил (60 мг, 0,2 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. Смесь разбавляли метиленхлоридом, промывали нас. NaHCO_3 , водой, соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Очищали продукт путем колоночной флэш-хроматографии, элюируя 0-10% $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, с получением 4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-2-бром-6-хлор-3-этоксibenзонитрила (0,05 г, 60%) в виде твердого вещества. ЖХМС: расчет для $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrClN}_6\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 437,0, 435,0; эксперимент: 436,9, 434,7.

Стадия 6. 4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этоксibenзонитрил (метилсульфонил)пиридин-3-ил бензонитрил

В смесь 4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-

1-ил) этил]-2-бром-6-хлор-3-этоксibenзонитрила (20 мг, 0,04 ммоль) и 3-(метилсульфонил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (19 мг, 0,069 ммоль) в ацетонитриле (2 мл, 40 ммоль) добавляли карбонат натрия (10 мг, 0,09 ммоль) в воде (0,5 мл, 30 ммоль). Реакционную смесь дегазировали, продувая азот. Добавляли комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (1:1) (2 мг, 0,002 ммоль) и дополнительно дегазировали N₂. Реакционную смесь грели при 100°C в течение 2 часов. Неочищенный продукт очищали путем препаративной ЖХ-МС (ацетонитрил, вода, ТФУ) с получением целевого продукта (0,004 г, 20%) в виде белого аморфного твердого вещества. Выделяли продукт в виде рацемической смеси. ЖХМС: расчет для C₂₃H₂₂ClN₇O₃S (M+H)⁺: m/z = 512,1; эксперимент: 512,2. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 9,20 (д, J=2,1 Гц, 1H), 9,12 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,61 (т, J=2,0 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 6,36 (кв., J=7,0 Гц, 1H), 3,54 (дт, J=14,0, 7,0 Гц, 1H), 3,37 (с, 3H), 3,36-3,30 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 1,81 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,92 (т, J=6,9 Гц, 3H).

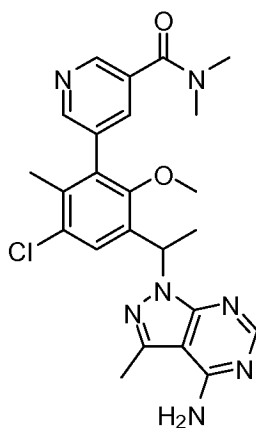
Пример 44. 5-(3-(1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил)-N,N-диметилпиколинамид



Титульное соединение получали аналогично стадии 6 примера 43 с использованием N,N-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиколинамида (Peptech, кат.№ BE1622) с получением неочищенного продукта, который очищали путем препаративной ЖХ-МС (ацетонитрил, вода, ТФУ) с получением целевого продукта (0,005 г, 22%) в виде белого аморфного

твёрдого вещества. Выделяли продукт в виде рацемической смеси. ЖХМС: расчет для $C_{25}H_{25}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: $m/z = 505,1$; эксперимент: 505,1. 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,72 (дд, $J=2,1, 0,7$ Гц, 1H), 8,14-8,12 (м, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,71 (дд, $J=8,0, 0,7$ Гц, 1H), 6,35 (кв., $J=7,0$ Гц, 1H), 3,61-3,48 (м, 1H), 3,42-3,31 (м, 1H), 3,03 (с, 3H), 2,95 (с, 3H), 2,57 (с, 3H), 1,80 (д, $J=7,1$ Гц, 3H), 0,92 (т, $J=7,0$ Гц, 3H).

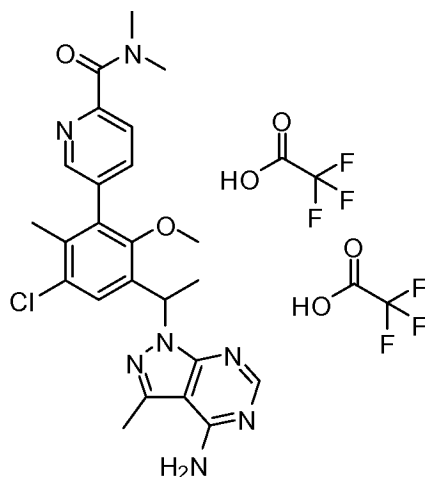
Пример 65. 5-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-N,N-диметилникотинамид



Смесь 1-[1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (25 мг, 0,061 ммоль) (хирально чистый, первый пик, полученный на стадии 2 примера 20), N,N-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотинамида (получали от Peptech) (25 мг, 0,091 ммоль), карбоната натрия (13 мг, 0,12 ммоль) и комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (1:1) (9,9 мг, 0,012 ммоль) в смеси ацетонитрил (0,8 мл)/вода (0,3 мл) дегазировали N_2 , а затем перемешивали при 95°C в течение 2 часов. Фильтровали смесь и очищали фильтрат путем ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,1% гидроксида аммония, с расходом 30 мл/мин) с получением целевого продукта. Выделяли продукт в виде отдельного энантиомера. ЖХМС: расчет для $C_{24}H_{27}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: $m/z = 480,2$; эксперимент: 480,2. 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,64 (1H, с), 8,54 (1H, ушир.с), 8,13 (1H, с), 7,82 (1H, м), 7,53 (1H, с), 7,42 (2H, ушир.с), 6,28 (1H, кв,

$J=6,5$ Гц), 3,22 (3H, с), 2,95 (6H, м), 2,58 (3H, с), 2,04 (3H, с), 1,77 (3H, д, $J=6,5$ Гц) м.д.

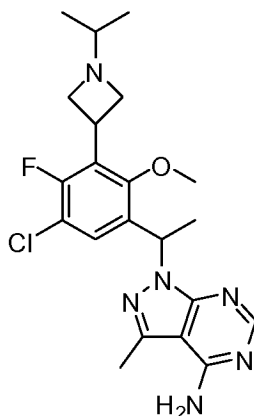
Пример 66. Бис(трифторацетат) 5-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-*N,N*-диметилпиридин-2-карбоксамида



Смесь 1-[1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (25 мг, 0,061 ммоль) (хирально чистый, первый пик, полученный на стадии 2 примера 20), *N,N*-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-карбоксамида (25 мг, 0,091 ммоль), карбоната натрия (13 мг, 0,12 ммоль) и комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (1:1) (9,9 мг, 0,012 ммоль) в смеси ацетонитрил (0,8 мл)/вода (0,3 мл) дегазировали N_2 и перемешивали при 95°C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры фильтровали смесь и очищали фильтрат путем ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесью ацетонитрил/вода, содержащими 0,05% трифторуксусной кислоты, с расходом 30 мл/мин) с получением целевого продукта в виде бис-соли ТФУ. Выделяли продукт в виде отдельного энантиомера. ЖХМС: расчет для $C_{24}H_{27}ClN_7O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 480,2$; эксперимент: 480,2. 1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ : 8,78 (2H, ушир.с), 8,48 (1H, м), 8,36 (1H, с), 7,86 (1H, ушир.с), 7,65 (1H, ушир.с), 7,58 (1H, с), 6,33 (1H, кв, $J=7,0$ Гц), 3,19 (3H, с), 3,03 (3H, с), 2,97 (3H, с), 2,62 (3H, с), 2,06 (3H, с), 1,81 (3H, д, $J=7,0$ Гц) м.д.

Пример 67. 1-{1-[5-хлор-4-фтор-3-(1-изопропилазетидин-3-

ил) -2-метоксифенил]этил}-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амин



Стадия 1. Дигидрохлорид 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-4-фтор-2-метоксифенил)этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амин

Трет-бутил-3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-фтор-2-метоксифенил}азетидин-1-карбоксилат (1,6 г, 3,2 ммоль, полученный на стадии 7 примера 13) обрабатывали 4,0М хлороводородом в диоксане (8,15 мл, 32,6 ммоль) в метиленхлориде (17 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Концентрировали смесь досуха с получением целевого продукта. ЖХМС: расчет для $C_{18}H_{21}ClFN_6O$ $(M+H)^+$: $m/z = 391,1$; эксперимент: 391,1.

Стадия 2. 1-{1-[5-хлор-4-фтор-3-(1-изопропилазетидин-3-ил)-2-метоксифенил]этил}-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амин

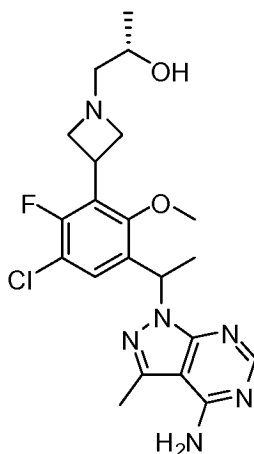
В смесь дигидрохлорида 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-4-фтор-2-метоксифенил)этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амин (0,90 г, 1,9 ммоль, стадия 1 примера 67), ацетона (1,0 мл, 14 ммоль) и триэтиламина (2,5 мл, 18 ммоль) в метиленхлориде (20 мл) добавляли смолу триацетоксиборгидрида натрия (2,5 г, 5,8 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем фильтровали, промывали водой, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта (870 мг, 100%). ЖХМС: расчет для $C_{21}H_{27}ClFN_6O$ $(M+H)^+$: $m/z = 433,2$; эксперимент: 433,1.

Стадия 3. Отдельный энантиомер 1-{1-[5-хлор-4-фтор-3-(1-

изопропилазетидин-3-ил)-2-метоксифенил]этил}-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амин

Энантиомеры 1-{1-[5-хлор-4-фтор-3-(1-изопропилазетидин-3-ил)-2-метоксифенил]-этил}-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амин (870 мг, 2,0 ммоль) разделяли на колонке Phenomenex Lux Cellulose-2, элюируя 10% этанолом в гексанах, с расходом 18 мл/мин, колонку наполняли ~8 мг/проба для разделения двух энантиомеров. Время удерживания первого пика 10,9 мин; время удерживания второго пика 13,6 мин. Фракции, соответствующие 1 пику (110 мг, 13%), концентрировали и очищали путем ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесей ацетонитрил/вода, содержащими 0,1% гидроксида аммония, с расходом 30 мл/мин) с получением целевого продукта. Выделяли продукт в виде отдельного энантиомера. ЖХМС: расчет для C₂₁H₂₇ClFN₆O (M+H)⁺: m/z = 433,2; эксперимент: 433,1.

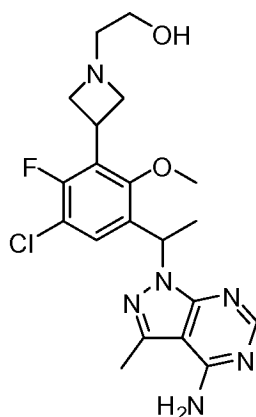
Пример 68. (2*S*)-1-(3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-фтор-2-метоксифенил}азетидин-1-ил)пропан-2-ол



В смесь дигидрохлорида 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-4-фтор-2-метоксифенил)этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амин (15 мг, 0,032 ммоль, полученного на стадии 1 примера 67) и триэтиламина (18 мкл, 0,13 ммоль) в этаноле (0,53 мл) добавляли (*S*)-(-)-метилоксиран (6,8 мкл, 0,097 ммоль). Полученную смесь грели при 90°C в течение 3 часов, затем очищали путем ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесей ацетонитрил/вода, содержащими 0,1%

гидроксида аммония, с расходом 30 мл/мин) с получением целевого продукта. Энантиомеры разделяли на колонке Phenomenex Lux Cellulose C-4 (5 мкм, 21,2 x 250 мм), элюируя 20% этанолом в гексанах с расходом 18 мл/мин, с получением двух энантиомеров. Первый пик (2,7 мг, 18%), время удерживания 8,9 мин; ЖХМС: расчет для $C_{21}H_{27}ClFN_6O_2$ (M+H)⁺: m/z = 449,2; эксперимент: 449,1. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 500 МГц) δ 8,11 (1H, с), 7,42 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,25 (2H, ушир.с), 6,21 (1H, кв, J=7,5 Гц), 4,28 (1H, д, J=4,0 Гц), 3,82 (3H, м), 3,62 (3H, с), 3,55 (1H, м), 3,05 (1H, м), 2,97 (1H, м), 2,55 (3H, с), 2,28 (2H, м), 1,70 (2H, д, J=7,5 Гц), 1,00 (3H, д, J=6,0 Гц) м.д. Время удерживания второго пика 10,0 мин.

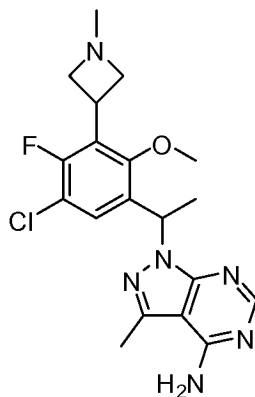
Пример 71. 2-(3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-фтор-2-метоксифенил}азетидин-1-ил)этанол



В смесь дигидрохлорида 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-4-фтор-2-метоксифенил)этил]-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (19 мг, 0,041 ммоль, промежуточный рацемат, полученный на стадии 1 примера 67) и триэтиламина (28 мкл, 0,20 ммоль) в смеси метанол (0,1 мл)/ацетонитрил (0,1 мл)/тетрагидрофуран (0,1 мл) добавляли {[трет-бутил(диметил)-силил]окси}ацетальдегид (39 мкл, 0,20 ммоль), затем триацетоксиборгидрид натрия (22 мг, 0,10 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь обрабатывали 6,0М хлороводородом в воде (0,07 мл, 0,4 ммоль) при комнатной температуре в течение 10 минут, а затем очищали путем ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюировали с

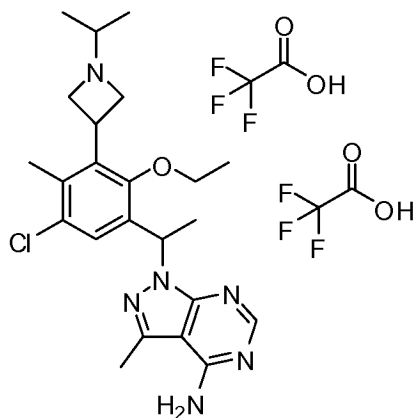
градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,1% гидроксида аммония, с расходом 30 мл/мин) с получением целевого продукта (2,5 мг, 13%). Выделяли продукт в виде рацемической смеси. ЖХМС: расчет для $C_{20}H_{25}ClFN_6O_2$ $(M+H)^+$: $m/z = 435,2$; эксперимент: 435,1.

Пример 72. 1-{1-[5-хлор-4-фтор-2-метокси-3-(1-оксетан-3-илазетидин-3-ил)фенил]этил}-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин



В смесь дигидрохлорида 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-4-фтор-2-метоксифенил)этил]-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (19 мг, 0,041 ммоль, промежуточный рацемат, полученный на стадии 1 примера 67) и триэтиламина (28 мкл, 0,20 ммоль) в смеси метанол (0,1 мл)/ацетонитрил (0,1 мл)/тетрагидрофуран (0,1 мл) добавляли 37% формальдегид (15 мкл, 0,20 ммоль), затем триацетоксиборгидрид натрия (22 мг, 0,10 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь очищали путем ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,1% гидроксида аммония, с расходом 30 мл/мин) с получением целевого продукта (1,2 мг, 6,3%). Выделяли продукт в виде рацемической смеси. ЖХМС: расчет для $C_{19}H_{23}ClFN_6O$ $(M+H)^+$: $m/z = 405,2$; эксперимент: 405,1.

Пример 94. Бис(трифторацетат) 1-{1-[5-хлор-2-этокси-3-(1-изопропилазетидин-3-ил)-4-метилфенил]этил}-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин



Стадия 1. Бензил-3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этоксифенил}азетидин-1-карбоксилат

Хлорангидрид циануровой кислоты (200 мг, 1,1 ммоль) добавляли в *N,N*-диметилформамид (0,083 мл, 1,1 ммоль) при комнатной температуре. После образования белого твердого вещества (примерно 10 минут) добавляли метиленхлорид (5 мл), затем бензил-3-[3-хлор-6-этоксифенил]-2-метилфенил]азетидин-1-карбоксилат (310 мг, 0,77 ммоль). После завершения добавления полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду, а затем разбавляли дихлорметаном. Органические фазы промывали нас. раствором NaHCO_3 , водой и соевым раствором, сушили над MgSO_4 , концентрировали и очищали на силикагеле (элюировали смесями от 0 до 40% EtOAc /гексаны) с получением целевого продукта (140 мг, 43%). ЖХМС: расчет для $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{NO}_3$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 422,1$; эксперимент: 422,0.

Смесь бензил-3-[3-хлор-5-(1-хлорэтил)-6-этоксифенил]-2-метилфенил]азетидин-1-карбоксилата (0,375 г, 0,888 ммоль), 3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (0,16 г, 1,1 ммоль), карбоната цезия (0,43 г, 1,3 ммоль) и йодида калия (15 мг, 0,089 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2,8 мл) грели при 140°C в течение 1 часа. Разбавляли смесь диэтиловым эфиром и промывали водой. Концентрировали органические слои и очищали на силикагеле (элюировали смесями от 0 до 100% EtOAc в гексанах) с получением целевого продукта (0,24 г, 50%). ЖХМС: расчет для $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{ClN}_6\text{O}_3$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 535,2$; эксперимент: 535,0. Энантиомеры

разделяли на колонке Phenomenex Lux Cellulose-2 (5 мкм, 21,2 x 250 мм), элюируя 20% этанолом в гексанах с расходом 18 мл/мин, колонку наполняли ~4,5 мг/проба для разделения двух энантиомеров. Время удерживания первого пика: 21,2 мин; время удерживания второго пика: 24,6 мин.

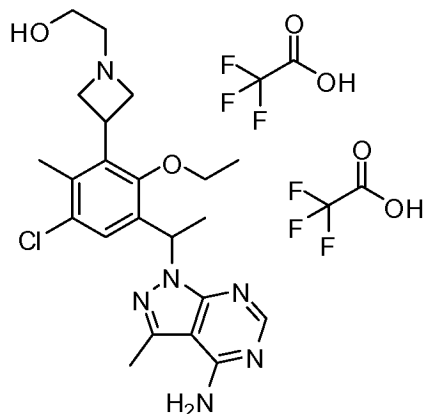
Стадия 2. 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-2-этокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

Бензил-3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}азетидин-1-карбоксилат (170 мг, 0,32 ммоль, промежуточный рацемат) и 5% палладий (80 мг) объединяли в метаноле (12 мл), после чего добавляли 0,25М хлороводород в воде (3,2 мл, 0,79 ммоль). Суспензию гидрировали под давлением баллонного H₂ при комнатной температуре в течение 2 часов. Фильтровали суспензию. Фильтрат нейтрализовали нас. раствором NaHCO₃ и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄ и фильтровали, концентрировали с получением целевого продукта (117 мг, 92%). ЖХМС: расчет для C₂₀H₂₆ClN₆O (M+H)⁺: m/z = 401,2; эксперимент: 401,1.

Стадия 3. Бис(трифторацетат) 1-{1-[5-хлор-2-этокси-3-(1-изопропилазетидин-3-ил)-4-метилфенил]этил}-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

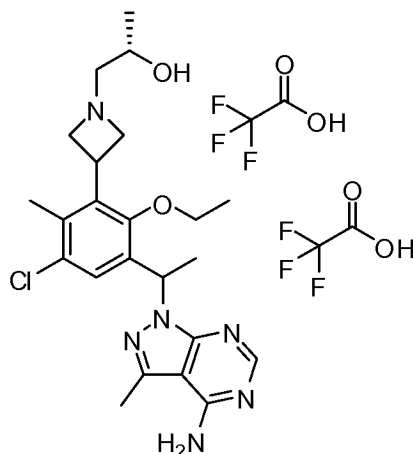
К 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-2-этокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амину (10,2 мг, 0,0254 ммоль) в смеси метанол (0,1 мл)/тетрагидрофуран (0,1 мл)/ацетонитрил (0,1 мл) добавляли ацетон (9,3 мкл, 0,13 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, после чего добавляли триацетоксиборгидрид натрия (16 мг, 0,076 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, а затем очищали путем ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,05% ТФУ, с расходом 30 мл/мин) с получением целевого продукта в виде соли ТФУ (2,3 мг, 22%). Выделяли продукт в виде отдельного энантиомера. ЖХМС: расчет для C₂₃H₃₂ClN₆O (M+H)⁺: m/z = 443,2; эксперимент: 443,1.

Пример 95. Бис(трифторацетат) 2-(3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)этанола



В смесь 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-2-этокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амин (7,9 мг, 0,020 ммоль, промежуточный рацемат, полученный на стадии 2 примера 94) в смеси тетрагидрофур (0,09 мл)/ацетонитрил (0,09 мл)/метанол (0,09 мл) добавляли {[трет-бутил(диметил)силил]окси}ацетальдегид (19 мкл, 0,098 ммоль) и смесь перемешивали в течение 10 минут, после чего добавляли триацетоксиборгидрид натрия (12 мг, 0,059 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, затем обрабатывали 6,0М хлороводородом в воде (30 мкл, 0,2 ммоль) в течение 10 минут. Смесь очищали путем ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,05% ТФУ, с расходом 30 мл/мин) с получением целевого продукта в виде соли ТФУ (3,2 мг, 40%). Выделяли продукт в виде рацемической смеси. ЖХМС: расчет для C₂₂H₃₀ClN₆O₂ (M+H)⁺: m/z = 445,2; эксперимент: 445,1.

Пример 96. Бис(трифторацетат) (2*S*)-1-(3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)пропан-2-ола



Стадия 1. Бензил-3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этоксифенил}азетидин-1-карбоксилат

Энантиомеры, полученные на стадии 1 примера 94, разделяли на колонке Phenomenex Lux Cellulose C-2 (5 мкм, 21,2 x 250 мм), элюируя 20% этанолом в гексанах с расходом 18 мл/мин, колонку наполняли ~4,5 мг/проба для разделения двух энантиомеров. Время удерживания первого пика: 21,2 мин; время удерживания второго пика: 24,6 мин.

Стадия 2. 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-2-этоксифенил)этил]-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

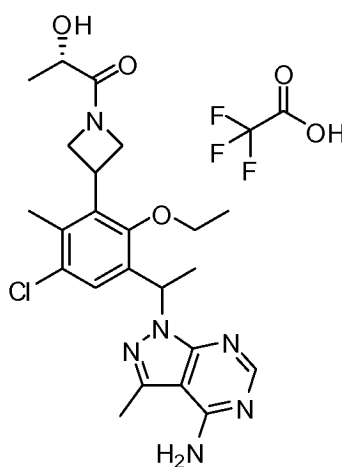
Бензил-3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этоксифенил}азетидин-1-карбоксилат (хиральное промежуточное соединение, соответствующее первому пику, полученное на предыдущей стадии) гидрировали в присутствии 5% палладия согласно описанию стадии 2 примера 94 с получением целевого хирального продукта. ЖХМС: расчет для $C_{20}H_{26}ClN_6O$ ($M+H$)⁺: $m/z = 401,2$; эксперимент: 401,1.

Стадия 3. Бис(трифторацетат) (2S)-1-(3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этоксифенил}азетидин-1-ил)пропан-2-ола

В смесь 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-2-этоксифенил)этил]-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (10 мг, 0,02 ммоль, хиральное промежуточное соединение, полученное на стадии 2) и триэтиламина (9 мкл, 0,07 ммоль) в изопропиловом спирте (0,05 мл) добавляли (S)-(-)-метилоксиран

(4,5 мкл, 0,064 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи, охлаждали и очищали путем ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,05% ТФУ, с расходом 30 мл/мин) с получением целевого продукта в виде соли ТФУ (3,4 мг, 34%). Выделяли продукт в виде отдельного диастереомера. ЖХМС: расчет для $C_{23}H_{32}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$: $m/z = 459,2$; эксперимент: 459,1.

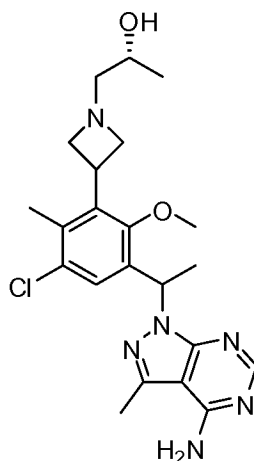
Пример 99. Трифторацетат (2S)-1-(3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)-1-оксопропан-2-ола



В смесь 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-2-этокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (9,8 мг, 0,024 ммоль, промежуточный рацемат, полученный на стадии 2 примера 94), гексафторфосфата N,N,N',N' -тетрамethyl-O-(7-азабензотриазол-1-ил)урония (14 мг, 0,037 ммоль) и триэтиламина (10 мкл, 0,073 ммоль) в N,N -диметилформамиде (0,15 мл) добавляли 85% (2S)-2-гидроксипропановую кислоту в воде (3,2 мкл, 0,037 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Смесь очищали путем ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,05% ТФУ, с расходом 30 мл/мин) с получением целевого продукта в виде соли трифторуксусной кислоты (ТФУ) (2,9 мг, 29%). Выделяли продукт в виде рацемической смеси. ЖХМС: расчет для $C_{23}H_{30}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: $m/z = 473,2$; эксперимент: 473,1.

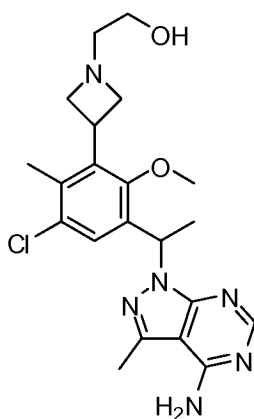
Пример 102. (2S)-1-(3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-

пиразоло [3,4-*d*]пиримидин-1-ил) этил] -5-хлор-2-метокси-6-метилфенил} азетидин-1-ил) пропан-2-ол



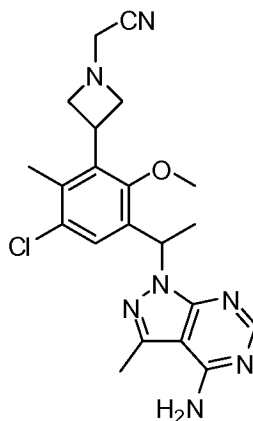
В смесь дигидрохлорида 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил) этил] -3-метил-1*H*-пиразоло [3,4-*d*] пиримидин-4-амин (21 мг, 0,046 ммоль) (хиральное промежуточное вещество, соответствующее пику 1, полученное на стадии 7 примера 1) и триэтиламина (20 мкл, 0,1 ммоль) в изопропиловом спирте (0,10 мл) добавляли (*S*)-(-)-метилоксиран (3,2 мкл, 0,046 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 90°C. Через 90 минут дополнительно добавляли (*S*)-(-)-метилоксиран (6,4 мкл) и перемешивали при 90°C в течение ночи. После охлаждения разбавляли смесь метанолом и очищали путем ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,1% гидроксида аммония, с расходом 30 мл/мин) с получением 6 мг (30%) продукта. Выделяли продукт в виде отдельного диастереомера. ЖХМС: расчет для C₂₂H₃₀ClN₆O₂ (M+H)⁺: m/z = 445,2; эксперимент: 445,2.

Пример 104. 2-(3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло [3,4-*d*] пиримидин-1-ил) этил] -5-хлор-2-метокси-6-метилфенил} азетидин-1-ил) этанол



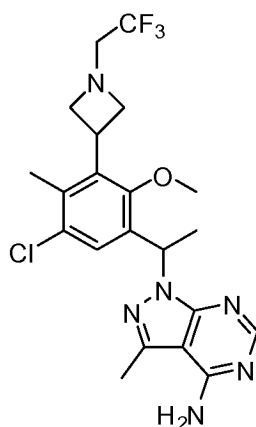
В смесь дигидрохлорида 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амин (20 мг, 0,04 ммоль) (хиральное промежуточное соединение, соответствующее пику 1, полученное на стадии 7 примера 1), {[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}ацетальдегида (8,3 мг, 0,048 ммоль) и триэтиламина (19 мкл, 0,14 ммоль) в метиленхлориде (0,3 мл) добавляли смолу триацетоксиборгидрида натрия (38 мг, 0,087 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Фильтровали смесь и концентрировали. Неочищенный продукт растворяли в тетрагидрофуране (1 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли 1,0М фторид тетра-*n*-бутиламмония в ТГФ (0,44 мл, 0,44 ммоль) и нагревали до комнатной температуры. Через 3 часа выпаривали растворители. Неочищенный остаток очищали путем ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,1% гидроксида аммония, с расходом 30 мл/мин) с получением 8,1 мг (40%) целевого продукта. Выделяли продукт в виде отдельного энантиомера. ЖХМС: расчет для C₂₁H₂₈ClN₆O₂ (M+H)⁺: m/z = 431,2; эксперимент: 431,3.

Пример 105. (3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил) ацетонитрил



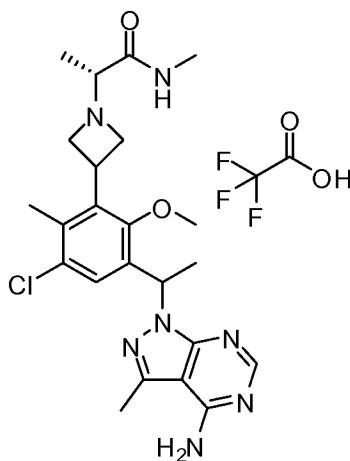
В смесь дигидрохлорида 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина (16 мг, 0,035 ммоль, хиральное промежуточное соединение, соответствующее пику 1, полученное на стадии 7 примера 1) и триэтиламина (14 мкл, 0,10 ммоль) в ацетонитриле (0,7 мл) добавляли бромацетонитрил (2,7 мкл, 0,038 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 часа. Смесь разбавляли ацетонитрилом и очищали путем ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,05% ТФУ, с расходом 30 мл/мин) с получением целевого продукта в виде соли ТФУ. Чистые фракции частично упаривали, а затем подщелачивали путем добавляли 1*n*. NaOH. Водную смесь экстрагировали дихлорметаном (2х). Экстракты сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Твердое вещество сушили в вакууме с получением 6,9 мг (46%) целевого продукта. Выделяли продукт в виде отдельного энантиомера. ЖХМС: расчет для C₂₁H₂₅ClN₇O (M+H)⁺: m/z = 426,2; эксперимент: 426,0.

Пример 108. 1-(1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-[1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-ил]фенил)этил)-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амин



Смесь дигидрохлорида 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амин (15 мг, 0,024 ммоль, хиральное промежуточное соединение, соответствующее пику 1, полученное на стадии 7 примера 1), 2,2,2-трифторэтил-трифторметансульфоната (6,8 мг, 0,029 ммоль) и триэтиламина (12 мкл, 0,085 ммоль) в метиленхлориде (0,3 мл) перемешивали в течение выходных при комнатной температуре. Выпаривали растворители и очищали неочищенный остаток путем ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,1% гидроксида аммония, с расходом 30 мл/мин) с получением 4,5 мг (39%) целевого продукта. Выделяли продукт в виде отдельного энантиомера. ЖХМС: расчет для C₂₁H₂₅ClF₃N₆O (M+H)⁺: m/z = 469,2; эксперимент: 469,1.

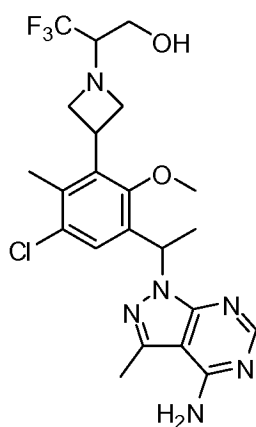
Пример 110. Трифторацетат (2*R*)-2-(3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)-*N*-метилпропанамида



Смесь дигидрохлорида 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-2-

метокси-4-метилфенил) этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амин (26 мг, 0,067 ммоль, хиральное промежуточное соединение, соответствующее пику 1, полученное на стадии 7 примера 1), (2*R*)-2-бромпропановой кислоты (7,3 мкл, 0,081 ммоль) и триэтиламина (19 мкл, 0,13 ммоль) в ацетонитриле (0,8 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Взаимодействие происходило не полностью, поэтому смесь нагревали до 50°C. Через 4 часа выпаривали растворители. К неочищенному остатку добавляли хлорид метиламмония (4,5 мг, 0,067 ммоль), *N,N*-диметилформамид (0,2 мл), триэтиламин (19 мкл, 0,13 ммоль) и гексафторфосфат бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония (45 мг, 0,10 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь добавляли в пробирку, содержащую нас. NaHCO₃, и экстрагировали EtOAc (2х). Органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали путем ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,05% ТФУ, с расходом 30 мл/мин) с получением 1,4 мг (3,6%) целевого продукта в виде соли ТФУ. Выделяли продукт в виде отдельного диастереомера. ЖХМС: расчет для C₂₃H₃₁ClN₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 472,2; эксперимент: 472,2.

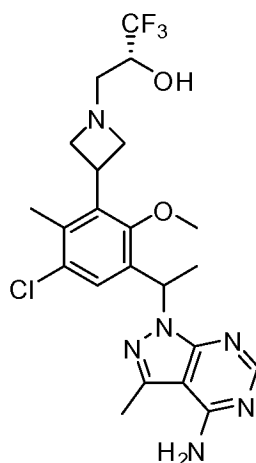
Пример 113. 2-(3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил) этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-ол



В смесь дигидрохлорида 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-2-

метокси-4-метилфенил) этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амин (20 мг, 0,04 ммоль, хиральное промежуточное соединение, соответствующее пику 1, полученное на стадии 7 примера 1) и триэтиламина (19 мкл, 0,13 ммоль) в ацетонитриле (0,6 мл) добавляли 2-бром-3,3,3-трифторпропан-1-ол (получали от Synquest Labs, 9,2 мг, 0,048 ммоль). Добавляли *N,N*-диметилформамид (0,3 мл), что приводило к получению прозрачного раствора, который перемешивали при 70°C в течение ночи. Смесь разбавляли водой и очищали путем ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,1% гидроксида аммония, с расходом 30 мл/мин) с получением 6,6 мг (30%) целевого продукта. Выделяли продукт в виде смеси диастереомеров. ЖХМС: расчет для C₂₂H₂₇ClF₃N₆O₂ (M+H)⁺: m/z = 499,2; эксперимент: 499,1.

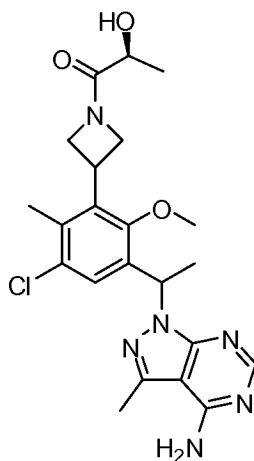
Пример 115. (2*R*)-3-(3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил) этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол



Смесь дигидрохлорида 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил) этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амин (20 мг, 0,044 ммоль, хиральное промежуточное соединение, соответствующее пику 1, полученное на стадии 7 примера 1), (2*R*)-2-(трифторметил)оксирана (9,4 мкл, 0,11 ммоль) и триэтиламина (18 мкл, 0,13 ммоль) в этаноле (0,3 мл) грели в микроволновом реакторе при 120°C в течение 25 минут. Смесь разбавляли MeOH и очищали путем ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими

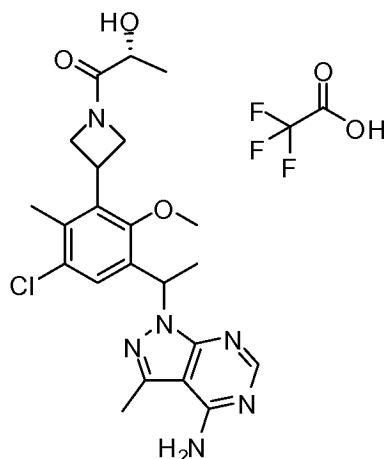
0,1% гидроксида аммония, с расходом 30 мл/мин) с получением 6,2 мг (28%) целевого продукта. Выделяли продукт в виде отдельного энантиомера. ЖХМС: расчет для $C_{22}H_{27}ClF_3N_6O_2$ $(M+H)^+$: $m/z = 499,2$; эксперимент: 499,1.

Пример 118. (2*S*)-1-(3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)-1-оксопропан-2-ол



В смесь дигидрохлорида 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амин (15 мг, 0,033 ммоль, хиральное промежуточное соединение, соответствующее пику 1, полученное на стадии 7 примера 1), (2*S*)-2-гидроксипропановой кислоты (4,3 мкл, 0,049 ммоль) (L-молочная кислота, 85% водн.) и триэтиламина (14 мкл, 0,098 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (0,2 мл) добавляли гексафторфосфат *N,N,N',N'*-тетраметил-*O*-(7-азабензотриазол-1-ил)урония (19 мг, 0,049 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь разбавляли MeOH и очищали путем ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,1% гидроксида аммония, с расходом 30 мл/мин) с получением 3,0 мг (20%) целевого продукта. Выделяли продукт в виде отдельного энантиомера. ЖХМС: расчет для $C_{22}H_{28}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: $m/z = 459,2$; эксперимент: 459,2.

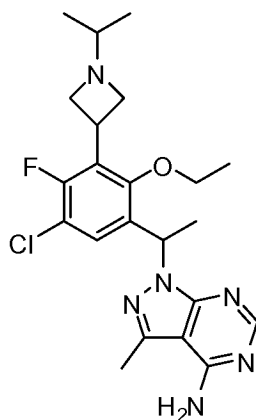
Пример 121. Трифторацетат (2*R*)-1-(3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)-1-оксопропан-2-ола



Указанное соединение получали при помощи способов, аналогичных тем, что описаны в примере 118 (используя в качестве исходного хиральное вещество, полученное на стадии 7 примера 1, пик 1) с использованием (R)-2-гидроксипропановой кислоты вместо (2S)-2-гидроксипропановой кислоты (4,3 мкл, 0,049 ммоль) и гексафторфосфата бензотриазол-1-илокситрис (диметиламино) фосфония вместо гексафторфосфата *N,N,N',N'*-тетраметил-*O*-(7-азабензотриазол-1-ил)урония.

Неочищенное вещество очищали путем ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,05% ТФУ, с расходом 30 мл/мин) с получением целевого продукта в виде соли ТФУ. Выделяли продукт в виде отдельного энантиомера. ЖХМС: расчет для $C_{22}H_{28}ClN_6O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 459,2; эксперимент: 459,2.

Пример 139. Энантиомеры 1-{1-[5-хлор-2-этокси-4-фтор-3-(1-изопропилазетидин-3-ил)фенил]этил}-3-метил-1H-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амин



Стадия 1. 1-(5-хлор-2-этокси-4-фтор-3-йодфенил)этанон

Указанное соединение получали согласно способу, описанному на стадии 3 примера 13, с использованием 1-(5-хлор-4-фтор-2-гидрокси-3-йодфенил)этанона и йодэтана в качестве исходных веществ. ЖХМС: расчет для $C_{10}H_{10}ClFIO_2$ $(M+H)^+$: $m/z = 342,9$; эксперимент: 342,9.

Стадия 2. Трет-бутил-3-(3-ацетил-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)азетидин-1-карбоксилат

В круглодонную колбу, оборудованную вкладышем магнитной мешалки и резиновой крышкой с диафрагмой, помещали хлорид лития (3,9 г, 91 ммоль). Колбу грели при 140°C в течение 10 минут в глубоком вакууме и повторно заполняли азотом после охлаждения до комнатной температуры. Добавляли цинк (6,0 г, 91 ммоль) и колбу грели при 140°C в течение 10 минут в глубоком вакууме и повторно заполняли азотом после охлаждения до комнатной температуры. При помощи шприца добавляли тетрагидрофуран (ТГФ) (38 мл) и 1,2-дибромэтан (233 мкл, 2,70 ммоль). Смесь грели при 60°C в течение 10 минут, а затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли хлортриметилсилан (68 мкл, 0,54 ммоль) и йод (69 мг, 0,27 ммоль) в ТГФ (1 мл) и полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 10 минут, затем охлаждали до комнатной температуры. Затем добавляли раствор трет-бутил-3-йодазетидин-1-карбоксилата (12,17 г, 42,99 ммоль) в ТГФ (10 мл) и смесь перемешивали при 40°C в течение 1 часа и при комнатной температуре в течение 1 часа. Другую колбу, содержащую 1-(5-хлор-2-этокси-4-фтор-3-йодфенил)этанон (13,0 г, 38,0 ммоль), ацетат палладия (170 мг, 0,76 ммоль), 2'-(дициклогексилфосфино)-N,N,N',N'-тетраметилбифенил-2,6-диамин (660 мг, 1,5 ммоль) и толуол (35 мл), вакуумировали в глубоком вакууме и повторно заполняли азотом. Смесь охлаждали до 0°C и медленно через шприц добавляли цинковый реагент, полученный выше. После завершения добавления реакционную смесь нагревали до 50°C в течение ночи. Реакционный раствор разделяли в EtOAc и нас. растворе NH_4Cl . Разделяли слои и водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc (2x). Объединенные органические слои промывали водой, соевым раствором, затем сушили над $MgSO_4$ и

концентрировали. Неочищенную смесь очищали на колонке с силикагелем с получением целевого продукта в виде оранжевой маслянистой жидкости (6,3 г, 45%). ЖХМС: расчет для $C_{18}H_{23}ClFNO_4Na$ $(M+Na)^+$: $m/z = 394,1$; эксперимент: 394,1.

Стадия 3. Трет-бутил-3-[3-хлор-6-этокси-2-фтор-5-(1-гидроксиэтил)фенил]азетидин-1-карбоксилат

Указанное соединение получали согласно способу, описанному на стадии 5 примера 13, с использованием трет-бутил-3-(3-ацетил-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)азетидин-1-карбоксилата и тетрагидробората натрия в качестве исходных веществ. ЖХМС: расчет для $C_{18}H_{25}ClFNO_4Na$ $(M+Na)^+$: $m/z = 396,1$; эксперимент: 396,1.

Стадия 4. Трет-бутил-3-[3-хлор-5-(1-хлорэтил)-6-этокси-2-фторфенил]азетидин-1-карбоксилат

Указанное соединение получали согласно способу, описанному на стадии 6 примера 13, с использованием трет-бутил-3-[3-хлор-6-этокси-2-фтор-5-(1-гидроксиэтил)фенил]-азетидин-1-карбоксилата (рацемат) и хлорангидрида циануровой кислоты в качестве исходных веществ.

Стадия 5. Трет-бутил-3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил}азетидин-1-карбоксилат

В смесь 3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (1,10 г, 7,37 ммоль), карбоната цезия (3,2 г, 10 ммоль) и йодида калия (111 мг, 0,670 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляли трет-бутил-3-[3-хлор-5-(1-хлорэтил)-6-этокси-2-фторфенил]азетидин-1-карбоксилат (2,63 г, 6,70 ммоль) и смесь перемешивали при 90°C в течение 3 часов. Удаляли растворитель в вакууме. Остаток разбавляли этилацетатом и водой. Водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (элжировали 100% этилацетатом) с получением целевого продукта в виде пены (2,15 г, 63%). ЖХМС: расчет для $C_{24}H_{31}ClFN_6O_3$ $(M+H)^+$: $m/z = 505,2$; эксперимент: 505,2.

Стадия 6. Дигидрохлорид 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-2-этокси-4-фторфенил)этил]-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

В раствор трет-бутил-3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил}азетидин-1-карбоксилата (275 мг, 0,544 ммоль) в дихлорметане (2,4 мл) добавляли 4,0М хлороводород в диоксане (1,1 мл, 4,4 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Удаляли растворитель при пониженном давлении с получением целевого продукта в виде белого твердого вещества (250 мг, 96%). ЖХМС: расчет для $C_{19}H_{23}ClFN_6O$ (M+H)⁺: m/z = 405,2; эксперимент: 405,1.

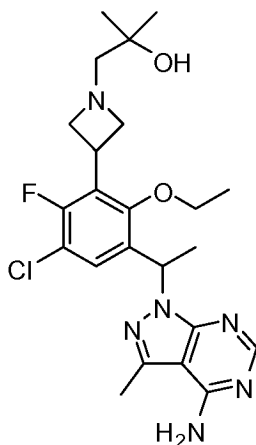
Стадия 7. 1-{1-[5-хлор-2-этокси-4-фтор-3-(1-изопропилазетидин-3-ил)фенил]этил}-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

В смесь дигидрохлорида 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-2-этокси-4-фторфенил)этил]-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (49 мг, 0,10 ммоль), ацетона (8,28 мкл, 0,113 ммоль) и триэтиламина (44,3 мкл, 0,318 ммоль) в дихлорметане (0,67 мл) добавляли смолу триацетоксиборгидрида натрия (89 мг, 0,20 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Фильтровали смесь и концентрировали, а затем очищали путем препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,05% ТФУ, с расходом 60 мл/мин) с получением рацемического продукта. ЖХМС: эксперимент m/z = 447,2 (M+H)⁺. Рацемическую смесь разделяли путем хиральной ВЭЖХ (колонка IA, элюировали смесью 5% этанола/95% гексанов с расходом 18 мл/мин) с получением двух пиков (изомер 1: 9,5 мг, 21%; изомер 2: 9,2 мг, 20%).

Изомер 1 (элюируемый первым, время удерживания: 4,4 мин): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,10 (с, 1H), 7,45 (д, 1H), 6,21 (м, 1H), 3,70 (м, 5H), 2,91 (м, 2H), 2,53 (с, 3H), 2,17 (м, 1H), 1,66 (д, 3H), 1,31 (т, 3H), 0,81 (м, 6H) м.д; ЖХМС: расчет для $C_{22}H_{29}ClFN_6O$ (M+H)⁺: m/z = 447,2; эксперимент: 447,2.

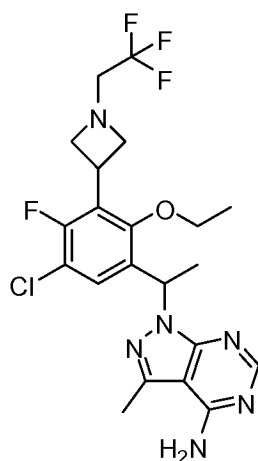
Изомер 2 (элюируемый вторым, время удерживания: 19,5 мин):
ЖХМС: расчет для $C_{22}H_{29}ClFN_6O$ $(M+H)^+$: $m/z = 447,2$; эксперимент: 447,2.

Пример 140. 1-(3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил}азетидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол



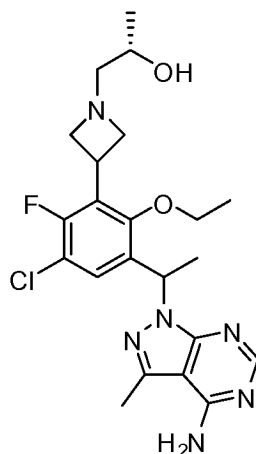
В смесь дигидрохлорида 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-2-этокси-4-фторфенил)этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амин (20 мг, 0,042 ммоль, рацемическое промежуточное соединение, полученное на стадии 6 примера 139) и триэтиламина (18 мкл, 0,12 ммоль) в этаноле (1 мл) добавляли 2,2-диметилоксиран (6,98 мкл, 0,0837 ммоль). Полученную смесь грели при 120°C в микроволновом реакторе в течение 45 минут. Реакционную смесь разбавляли метанолом и очищали путем ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,1% гидроксида аммония, с расходом 30 мл/мин) с получением целевого продукта в виде белого твердого вещества (3,4 мг, 17%). Выделяли продукт в виде рацемической смеси. ЖХМС: расчет для $C_{23}H_{31}ClFN_6O_2$ $(M+H)^+$: $m/z = 477,2$; эксперимент: 477,3.

Пример 141. 1-(1-{5-хлор-2-этокси-4-фтор-3-[1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-ил]фенил}этил)-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амин



В смесь дигидрохлорида 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-2-этокси-4-фторфенил)этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амин (19 мг, 0,040 ммоль, рацемическое промежуточное соединение, полученное на стадии 6 примера 139) и триэтиламина (20 мкл, 0,14 ммоль) в дихлорметане (0,5 мл) добавляли 2,2,2-трифторэтил-трифторметансульфонат (11 мг, 0,048 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Выпаривали растворители при пониженном давлении и очищали неочищенную смесь путем ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,1% гидроксида аммония, с расходом 30 мл/мин) с получением целевого продукта (3,8 мг, 19%). Выделяли продукт в виде рацемической смеси. ЖХМС: расчет для $C_{21}H_{24}ClF_4N_6O$ ($M+H$)⁺: m/z = 487,2; эксперимент: 487,1.

Пример 149. (2*S*)-1-(3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил}азетидин-1-ил)пропан-2-ол



Стадия 1. Энантиомеры трет-бутил-3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил}азетидин-1-карбоксилата

Рацемическую смесь разделяли путем хиральной ВЭЖХ (колонка ІА, элюировали смесью 5% этанола/95% гексанов, расход 18 мл/мин) с получением двух пиков; изомер 1 (элюируемый первым): время удерживания: 16,8 мин; ЖХМС: расчет для $C_{24}H_{31}ClFN_6O_3$ $(M+H)^+$: $m/z = 505,2$; эксперимент: 505,2; изомер 2 (элюируемый вторым): время удерживания: 19,5 мин; ЖХМС: расчет для $C_{24}H_{31}ClFN_6O_3$ $(M+H)^+$: $m/z = 505,2$; эксперимент: 505,2.

Стадия 2. Дигидрохлорид 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-2-этокси-4-фторфенил)этил]-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

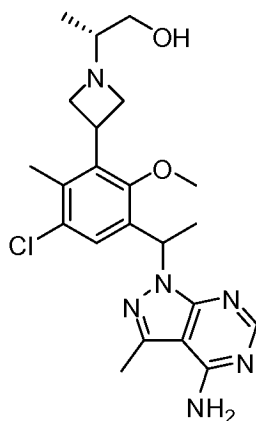
Указанное соединение получали при помощи способов, аналогичных тем, что описаны на стадии 6 примера 139, с использованием трет-бутил-3-{3-[1-(1S)-1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил}азетидин-1-карбоксилата (первый пик после хирального разделения) в качестве исходного вещества. ЖХМС: расчет для $C_{19}H_{23}ClFN_6O$ $(M+H)^+$: $m/z = 405,2$; эксперимент: 405,1.

Стадия 3. (2S)-1-(3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил}азетидин-1-ил)пропан-2-ол

В смесь дигидрохлорида 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-2-этокси-4-фторфенил)этил]-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (46 мг, 0,11 ммоль) (изомер 1) и триэтиламина (50 мкл, 0,4 ммоль) в изопропиловом спирте (0,3 мл) добавляли (S)-(-)-метилоксиран (16 мкл, 0,23 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 3 часов. После охлаждения смесь разбавляли ацетонитрилом и очищали путем ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,1% гидроксида аммония, с расходом 30 мл/мин) с получением целевого продукта (12 мг, 23%). Выделяли продукт в виде отдельного диастереомера. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,05 (с, 1H), 7,38 (д, 1H), 6,15 (м, 1H), 4,26 (д, 1H), 3,76-3,60

(м, 6H), 2,99 (м, 2H), 2,48 (с, 3H), 2,22 (м, 2H), 1,62 (д, 3H), 1,25 (т, 3H), 0,93 (д, 3H) м.д; ЖХМС: расчет для $C_{22}H_{29}ClFN_6O_2$ (M+H)⁺: m/z = 463,2; эксперимент: 463,2.

Пример 156. (2R)-2-(3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)пропан-1-ол



Стадия 1. Метил-(2S)-2-бромпропаноат

В смесь (2S)-2-бромпропановой кислоты (0,552 г, 3,61 ммоль) и оксалилхлорида (0,61 мл, 7,2 ммоль) в дихлорметане (4,6 мл) при 0°C добавляли ДМФ (28 мкл, 0,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Удаляли растворитель в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане и обрабатывали метанолом (1,5 мл, 36 ммоль) и пиридином (0,44 мл, 5,4 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционный раствор гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия и промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением целевого продукта (0,51 г, 85%).

Стадия 2. Метил-(2R)-2-(3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)пропаноат

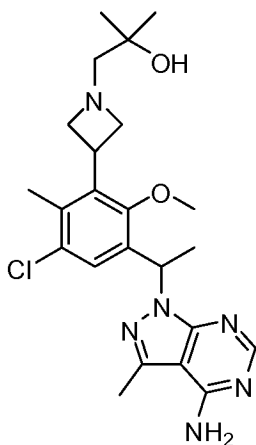
В раствор гидрохлорида 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (20,1 мг, 0,0475 ммоль, хиральное промежуточное соединение, полученное на стадии 7 примера 1) в ацетонитриле (1 мл) добавляли триэтиламин (23 мкл, 0,17 ммоль) и метил-(2S)-2-

бромпропаноат (9,5 мг, 0,057 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Удаляли растворитель с получением целевого продукта (6,2 мг, 28%). ЖХМС: расчет для $C_{23}H_{30}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: $m/z = 473,2$; эксперимент: 473,3.

Стадия 3. (2*R*)-2-(3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)пропан-1-ол

Раствор метил-(2*R*)-2-(3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)пропаноата (6,2 мг, 0,013 ммоль) в дихлорметане (0,5 мл) обрабатывали 1,0*M* гидридом диизобутилалюминия в толуоле (0,1 мл, 0,1 ммоль) при 0°C в течение 3 часов. Реакцию гасили метанолом и очищали смесь путем препаративной ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,1% гидроксида аммония, с расходом 30 мл/мин) с получением целевого продукта (0,8 мг, 14%). Выделяли продукт в виде отдельного диастереомера. ЖХМС: расчет для $C_{22}H_{30}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$: $m/z = 445,2$; эксперимент: 445,1.

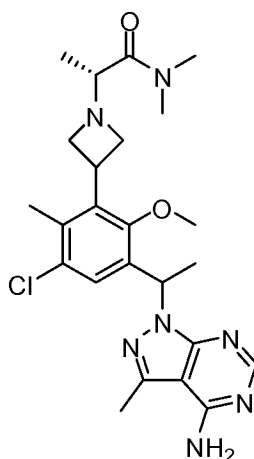
Пример 158. 1-(3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол



Указанное соединение получали при помощи способов, аналогичных тем, что описаны в примере 140, с использованием гидрохлорида 1-[1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амин

(хиральное промежуточное соединение, полученное на стадии 7 примера 1) и 2,2-диметилоксирана в качестве исходных веществ. Выделяли продукт в виде отдельного энантиомера. ЖХМС: расчет для $C_{23}H_{32}ClN_6O_2$ $(M+H)^+$: $m/z = 459,2$; эксперимент: 459,1. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,04 (с, 1H), 7,23 (ушир.с, 2H), 7,16 (с, 1H), 6,14 (м, 1H), 3,96 (с, 1H), 3,85 (м, 3H), 3,45 (с, 3H), 2,94 (м, 1H), 2,80 (м, 1H), 2,49 (с, 3H), 2,14 (с, 2H), 2,00 (с, 3H), 1,63 (д, 3H), 0,98 (с, 6H) м.д.

Пример 159. (2R)-2-(3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)-N,N-диметилпропанамид



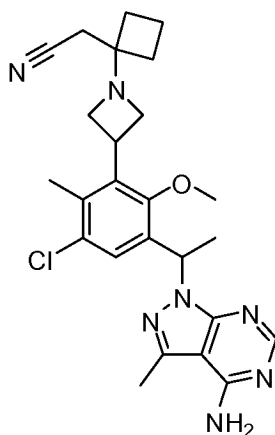
Стадия 1. (2R)-2-(3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)пропановая кислота

В раствор метил-(2R)-2-(3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)пропаноата (хиральное промежуточное соединение, полученное на стадии 2 примера 156) (13 мг, 0,027 ммоль) в ацетонитриле (0,6 мл) и воде (0,2 мл) добавляли гидроксид лития (2,4 мг, 0,10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор разбавляли этилацетатом и 1M раствором HCl. Отделяли органический слой и сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением целевого продукта (10,2 мг, 83%). ЖХМС: расчет для $C_{22}H_{28}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: $m/z = 459,2$; эксперимент: 459,1.

Стадия 2. (2*R*)-2-(3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)-*N,N*-диметилпропанамид

В раствор (2*R*)-2-(3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)пропановой кислоты (4 мг, 0,009 ммоль) и гексафторфосфата бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония (4 мг, 0,009 ммоль) в ДМФ (0,3 мл) при комнатной температуре добавляли триэтиламин (4 мкл, 0,03 ммоль) и гидрохлорид диметиламина (0,9 мг, 0,01 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, затем разбавляли метанолом и очищали путем препаративной ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,1% гидроксида аммония, с расходом 30 мл/мин) с получением целевого продукта (2,7 мг, 63%). Выделяли продукт в виде отдельного диастереомера. ЖХМС: расчет для C₂₄H₃₃ClN₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 486,2; эксперимент: 486,1. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 8,09 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 6,18 (м, 1H), 3,78 (м, 3H), 3,50 (с, 3H), 3,01 (с, 3H), 3,0-2,9 (м, 3H), 2,77 (с, 3H), 2,54 (с, 3H), 2,06 (с, 3H), 1,67 (д, 3H), 0,98 (д, 3H) м.д.

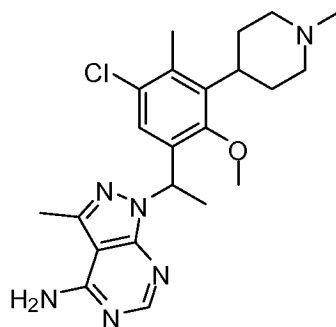
Пример 161. [1-(3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}азетидин-1-ил)циклобутил]ацетонитрил



В раствор дигидрохлорида 1-[(1-(3-азетидин-3-ил-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)-этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина (10 мг, 0,022 ммоль, хиральное

промежуточное соединение, полученное на стадии 7 примера 1) в ацетонитриле (0,1 мл) добавляли циклобутилиденацетонитрил (4,1 мг, 0,044 ммоль), затем 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (13 мкл, 0,087 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли ацетонитрилом и очищали путем препаративной ОФ-ВЭЖХ (колонок XBridge C18, элюировали с градиентом смесей ацетонитрил/вода, содержащими 0,1% гидроксида аммония, с расходом 30 мл/мин) с получением целевого продукта (4,3 мг, 41%). Выделяли продукт в виде отдельного энантиомера. ЖХМС: расчет для $C_{25}H_{31}ClN_7O$ $(M+H)^+$: $m/z = 480,2$; эксперимент: 480,0.

Пример 163. 1-{1-[5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(1-метилпиперидин-4-ил) фенил] этил}-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин



Стадия 1. Трет-бутил-4-(3-ацетил-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил) пиперидин-1-карбоксилат

Указанное соединение получали при помощи способов, аналогичных тем, что описаны на стадии 2 примера 139, с использованием 1-(5-хлор-3-йод-2-метокси-4-метилфенил)этанона и трет-бутил-4-йодпиперидин-1-карбоксилата в качестве исходных веществ. ЖХМС: расчет для $C_{20}H_{28}ClNO_4Na$ $(M+Na)^+$: $m/z = 404,1$; эксперимент: 404,1.

Стадия 2. Трет-бутил-4-[3-хлор-5-(1-гидроксиэтил)-6-метокси-2-метилфенил] пиперидин-1-карбоксилат

Указанное соединение получали согласно способу, описанному на стадии 5 примера 13, с использованием трет-бутил-4-(3-ацетил-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил) пиперидин-1-карбоксилата и тетрагидробората натрия в качестве исходных веществ. ЖХМС:

расчет для $C_{20}H_{30}ClNO_4Na$ $(M+Na)^+$: $m/z = 406,1$; эксперимент: 406,1.

Стадия 3. Трет-бутил-4-[3-хлор-5-(1-хлорэтил)-6-метокси-2-метилфенил]пиперидин-1-карбоксилат

Указанное соединение получали согласно способу, описанному на стадии 6 примера 13, с использованием трет-бутил-4-[3-хлор-5-(1-гидроксиэтил)-6-метокси-2-метилфенил]пиперидин-1-карбоксилата (рацемат) и хлорангидрида циануровой кислоты в качестве исходных веществ. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,44 (с, 1H), 5,46 (м, 1H), 4,23 (ушир.с, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,29 (ушир.с, 1H), 2,78 (ушир.с, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,27-2,09 (м, 2H), 1,78 (д, 3H), 1,63 (м, 2H), 1,43 (с, 9H) м.д.

Стадия 4. Трет-бутил-4-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}пиперидин-1-карбоксилат

Указанное соединение получали согласно способу, описанному на стадии 5 примера 139, с использованием трет-бутил-4-[3-хлор-5-(1-хлорэтил)-6-метокси-2-метилфенил]пиперидин-1-карбоксилата и 3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин в качестве исходных веществ. ЖХМС: расчет для $C_{26}H_{36}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: $m/z = 515,3$; эксперимент: 515,2.

Стадия 5. Дигидрохлорид 1-[1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-пиперидин-4-илфенил)этил]-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

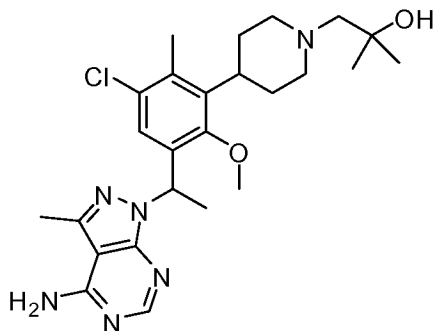
Указанное соединение получали согласно способу, описанному на стадии 6 примера 139, с использованием трет-бутил-4-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}пиперидин-1-карбоксилата в качестве исходного вещества. ЖХМС: расчет для $C_{21}H_{28}ClN_6O$ $(M+H)^+$: $m/z = 415,2$; эксперимент: 415,2.

Стадия 6. 1-{1-[5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил]этил}-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

Указанное соединение получали согласно способу, описанному на стадии 7 примера 139, с использованием дигидрохлорида 1-[1-

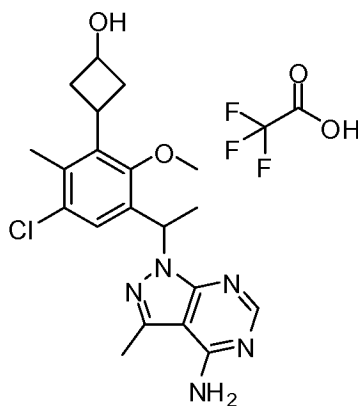
(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-пиперидин-4-илфенил) этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амин и формальдегида в качестве исходных веществ. Выделяли продукт в виде рацемической смеси. ЖХМС: расчет для $C_{22}H_{30}ClN_6O$ (M+H)⁺: m/z = 429,2; эксперимент: 429,1.

Пример 164. 1-(4-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил) этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил} пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол



Указанное соединение получали при помощи способов, аналогичных тем, что описаны в примере 140, с использованием дигидрохлорида 1-[1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-пиперидин-4-илфенил) этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амин (рацемическое промежуточное соединение, полученное на стадии 5 примера 163) и 2,2-диметилоксирана в качестве исходных веществ. Выделяли продукт в виде рацемической смеси. ЖХМС: расчет для $C_{25}H_{36}ClN_6O_2$ (M+H)⁺: m/z = 487,3; эксперимент: 487,3. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 8,05 (с, 1H), 7,24 (ушир.с, 2H), 7,22 (с, 1H), 6,16 (м, 1H), 4,01 (ушир.с, 1H), 3,67 (с, 3H), 2,97 (м, 3H), 2,49 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,15-2,04 (м, 6H), 1,63 (д, 3H), 1,40 (м, 2H), 1,03 (с, 6H) м.д.

Пример 166. Трифторацетат 3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил) этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}циклобутанола



Стадия 1. 1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-винилфенил)этанон

Смесь 1-(5-хлор-3-йод-2-метокси-4-метилфенил)этанона (1,0 г, 3,2 ммоль, полученного на стадии 2 примера 1), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (0,66 мл, 3,9 ммоль), комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (1:1) (0,26 г, 0,32 ммоль) и карбоната калия (1,3 г, 9,4 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (5 мл) дегазировали N₂ и грели при 80°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой и этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над MgSO₄, концентрировали и очищали на колонке с силикагелем (элюировали смесями от 0 до 10% EtOAc в гексанах) с получением целевого продукта (0,60 г, 82%). ЖХМС: расчет для C₁₂H₁₄ClO₂ (M+H)⁺: m/z = 225,1; эксперимент: 225,1.

Стадия 2. 3-(3-ацетил-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)циклобутанон

В раствор 1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-винилфенил)этанона (530 мг, 2,4 ммоль) в диэтиловом эфире (10 мл) добавляли пару цинк-медь (1,8 г, 14 ммоль). Реакционную смесь грели при 40°C и медленно в течение 2 часов добавляли раствор трихлорацетилхлорида (1,4 мл, 13 ммоль) и фосфорилхлорида (1,2 мл, 13 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (3 мл). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при температуре обратной конденсации в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным раствором NaHCO₃ и разбавляли диэтиловым эфиром. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток и цинк (0,31 г, 4,7 ммоль) в

уксусной кислоте (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, а затем при температуре обратной конденсации в течение ночи. Добавляли другую порцию цинка и кипятили с обратным холодильником в течение еще 4 часов. Смесь разбавляли водой и экстрагировали диэтиловым эфиром. Органическую фазу последовательно промывали насыщенным раствором NaHCO_3 , водой и соевым раствором, затем сушили над MgSO_4 и концентрировали. Неочищенное вещество очищали путем флэш-хроматографии (элюировали смесями от 0 до 30% этилацетата в гексанах) с получением целевого продукта (0,17 г, 27%). ЖХМС: расчет для $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClO}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 267,1$; эксперимент: 267,0.

Стадия 3. 3-[3-хлор-5-(1-гидроксиэтил)-6-метокси-2-метилфенил]циклобутанол

Указанное соединение получали согласно способу, описанному на стадии 5 примера 13, с использованием 3-(3-ацетил-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)циклобутанона и тетрагидробората натрия в качестве исходных веществ. ЖХМС: расчет для $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{ClO}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺: $m/z = 293,1$; эксперимент: 293,1.

Стадия 4. 3-[3-хлор-5-(1-хлорэтил)-6-метокси-2-метилфенил]циклобутанол

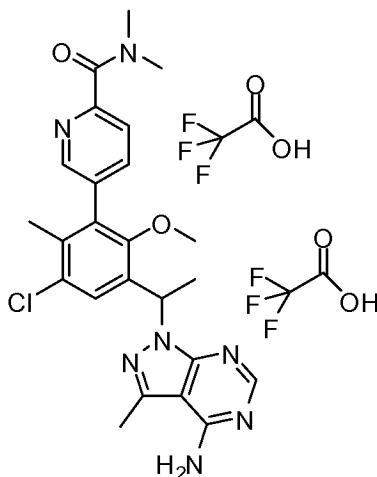
В раствор 3-[3-хлор-5-(1-гидроксиэтил)-6-метокси-2-метилфенил]циклобутанола (170 мг, 0,628 ммоль) в диметилсульфоксиде (1 мл) добавляли хлорангидрид циануровой кислоты (64 мг, 0,34 ммоль). После перемешивания в течение ночи реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром и водой. Водный слой один раз экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали на колонке с силикагелем с получением целевого продукта (39,6 мг, 22%). ЖХМС: расчет для $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClO}_2$ ($\text{M}-\text{Cl}$)⁺: $m/z = 253,1$; эксперимент: 253,2.

Стадия 5. Трифторацетат 3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}циклобутанола

Указанное соединение получали согласно способу, описанному на стадии 5 примера 139, с использованием 3-[3-хлор-5-(1-

хлорэтил)-6-метокси-2-метилфенил] циклобутанола и 3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амин в качестве исходных веществ. Выделяли продукт в виде рацемической смеси. ЖХМС: расчет для $C_{20}H_{25}ClN_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 402,2$; эксперимент: 402,2.

Пример 167. Бис(2,2,2-трифторацетат) 5-(3-(1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)-*N,N*-диметилпиколинамида



Стадия 1. 1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этанон

В перемешиваемый раствор 1-(5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этанона (5,00 г, 25,2 ммоль, получали от Oakwood) в уксусной кислоте (100 мл) добавляли *N*-бромсукцинимид (4,93 г, 27,7 ммоль) и полученную смесь грели при 100°C в течение 18 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакцию концентрировали в вакууме, затем нейтрализовали нас. бикарбонатом натрия, отфильтровывали нерастворившийся сукцинимид. Экстрагировали фильтрат EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, а затем концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали на силикагеле, элюируя смесями от 0 до 50% EtOAc в гексанах, с получением целевых продуктов (2,66 г, 38%). ЖХМС: расчет для $C_{10}H_{11}BrClO_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 277,0$; эксперимент: 277,0. ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆, 300 МГц): δ 7,70 (1*H*, с), 3,77 (3*H*, с), 2,57 (3*H*, с), 2,50 (3*H*, с) м.д.

Стадия 2. 1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этанол

В смесь 1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этанона (1,5 г, 5,4 ммоль) в метаноле (25 мл) при 0°C добавляли

тетрагидроборат натрия (0,31 г, 8,1 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Удаляли растворитель и полученный остаток разбавляли этилацетатом, промывали нас. NaHCO_3 , водой, соевым раствором, затем сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали путем хроматографии на силикагеле, элюируя смесями от 0 до 40% EtOAc в гексанах, с получением целевого продукта (0,30 г, 90%).

Стадия 3. 3-бром-1-хлор-5-(1-хлорэтил)-4-метокси-2-метилбензол

Смесь хлорангидрида циануровой кислоты (1,7 г, 9,2 ммоль) и *N,N*-диметилформаида (710 мкл, 9,2 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, а затем добавляли раствор 1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этанола (полученного на стадии 1 примера 16) (1,72 г, 6,15 ммоль) в метиленхлориде (34 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Разбавляли смесь метиленхлоридом, промывали нас. NaHCO_3 , водой, соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали путем хроматографии на силикагеле, элюируя смесями от 0 до 10% EtOAc в гексанах, с получением целевого продукта (1,01 г, 60%).

Стадия 4. 1-[1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

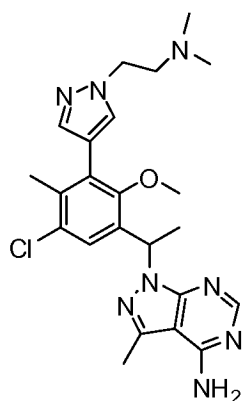
Смесь 3-бром-1-хлор-5-(1-хлорэтил)-4-метокси-2-метилбензола (150 мг, 0,503 ммоль), 3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (110 мг, 0,76 ммоль, ACES Pharma Product List, кат.№ 47024), йодида калия (9,0 мг, 0,05 ммоль) и карбоната цезия (330 мг, 1,0 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (4 мл) перемешивали при 140°C в течение 1 часа. Разбавляли смесь метиленхлоридом, промывали нас. NaHCO_3 , водой, соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали путем хроматографии на силикагеле, элюируя смесями от 0 до 70% EtOAc в CH_2Cl_2 , с получением целевого продукта (103 мг, 50%). ЖХМС: расчет для $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{BrClN}_5\text{O}$

(M+N)⁺: m/z = 410,0; эксперимент: 410,2. Рацемические продукты помещали в колонку Phenomenex Lux-Cellulose 1 (21,1 x 250 мм, размер частиц 5 микрон), элюировали 5% этанолом в гексанах с расходом 18 мл/мин, ~13 мг/проба, с получением двух энантиомеров. Пик 1, время удерживания: 12,35 мин; пик 2, время удерживания: 14,98 мин.

Стадия 5. Бис (2,2,2-трифторацетат) 5-(3-(1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)-N,N-диметилпиколинамида

Смесь 1-[1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (25 мг, 0,061 ммоль) (первый пик, полученный после хирального разделения на предыдущей стадии), N,N-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-карбоксамида (25 мг, 0,091 ммоль, получали от PerTech Corp., энциклопедия аналогов аминокислот и бороновых кислот, кат.№ BE1622-1), карбоната натрия (13 мг, 0,12 ммоль) и комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (1:1) (9,9 мг, 0,012 ммоль) в смеси ацетонитрил (0,8 мл)/вода (0,3 мл) дегазировали N₂, а затем перемешивали при 95°C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры фильтровали смесь и очищали фильтрат путем ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,05% трифторуксусной кислоты, с расходом 30 мл/мин) с получением целевого продукта в виде бис-соли ТФУ (2,9 мг, 6,7%). Выделяли продукт в виде отдельного энантиомера. ЖХМС: расчет для C₂₄H₂₇ClN₇O₂ (M+N)⁺: m/z = 480,2; эксперимент: 480,2. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,78 (2H, ушир.с), 8,48 (1H, м), 8,36 (1H, с), 7,86 (1H, ушир.с), 7,65 (1H, ушир.с), 7,58 (1H, с), 6,33 (1H, кв, J=7,0 Гц), 3,19 (3H, с), 3,03 (3H, с), 2,97 (3H, с), 2,62 (3H, с), 2,06 (3H, с), 1,81 (3H, д, J=7,0 Гц) м.д.

Пример 183. 1-[1-(5-хлор-3-{1-[2-(диметиламино)этил]-1H-пиразол-4-ил}-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин



Стадия 1. 1-(2-хлорэтил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол

Смесь 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (0,39 г, 2,0 ммоль), 1-бром-2-хлорэтана (0,3 мл, 3 ммоль) и карбоната цезия (1,3 г, 4,0 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) перемешивали при 75°C в течение 5 часов. Смесь разбавляли этилацетатом, промывали нас. NaHCO_3 , водой, соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали и очищали продукт (0,45 г, 88%) путем хроматографии, элюируя смесью гексаны/ EtOAc (макс. доля EtOAc 30%). ЖХМС: расчет для $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{BClN}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 257,1; эксперимент: 257,0.

Стадия 2. N,N-диметил-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил]этанамина

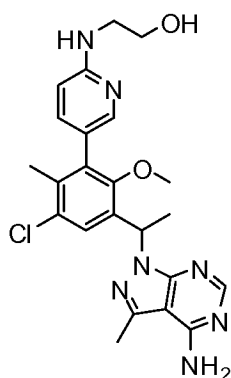
Смесь 1-(2-хлорэтил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (0,10 г, 0,39 ммоль), йодида натрия (58 мг, 0,39 ммоль) и 2,0M диметиламина в ТГФ (1,0 мл, 2,0 ммоль) в N,N-диметилформамиде (0,5 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи. Удаляли растворитель с получением целевого продукта, который использовали на следующей стадии. ЖХМС: расчет для $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{BN}_3\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 266,2; эксперимент: 266,3.

Стадия 3. 1-[1-(5-хлор-3-{1-[2-(диметиламино)этил]-1H-пиразол-4-ил}-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

Смесь 1-[1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (пик 1, полученный на стадии 4 примера 167, 10 мг, 0,024 ммоль), N,N-диметил-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-

ил]этанамина (8,6 мг, 0,036 ммоль), карбоната натрия (5,2 мг, 0,049 ммоль) и комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (1:1) (4,0 мг, 0,0049 ммоль) в смеси ацетонитрил (0,5 мл)/вода (0,1 мл) вакуумировали и повторно заполняли N₂ и перемешивали при 95°C в течение 2 часов. Неочищенную смесь очищали путем ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,1% гидроксида аммония, с расходом 30 мл/мин) с получением целевого продукта (3,1 мг, 28%). Выделяли продукт в виде отдельного энантиомера. ЖХМС: расчет для C₂₃H₃₀ClN₈O (M+H)⁺: m/z = 469,2; эксперимент: 469,2.

Пример 184. 2-[(5-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}пиридин-2-ил)амино]этанол



Стадия 1. 1-{1-[5-хлор-3-(6-фторпиридин-3-ил)-2-метокси-4-метилфенил]этил}-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

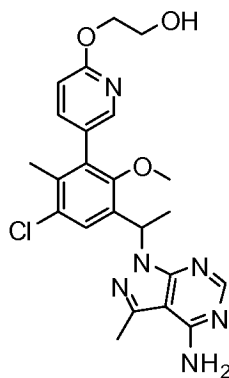
Смесь 1-[1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (пик 1, полученный на стадии 4 примера 167, 25,0 мг, 0,06 ммоль), 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (20 мг, 0,088 ммоль), карбоната натрия (12 мг, 0,12 ммоль) и комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (1:1) (9,5 мг, 0,012 ммоль) в смеси ацетонитрил (1 мл)/вода (0,3 мл) дегазировали N₂ и перемешивали при 95°C в течение 2 часов. Смесь разбавляли метиленхлоридом, промывали нас. NaHCO₃, водой, соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт очищали путем хроматографии, элюируя смесями CH₂Cl₂/MeOH (макс. доля MeOH 5%).

ЖХМС: расчет для $C_{21}H_{21}ClFN_6O$ $(M+H)^+$: $m/z = 427$; эксперимент: 427,2.

Стадия 2. 2-[(5-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}пиридин-2-ил)амино]этанол

Смесь 1-{1-[5-хлор-3-(6-фторпиридин-3-ил)-2-метокси-4-метилфенил]этил}-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (10 мг, 0,023 ммоль) и этаноламина (0,10 мл) в 1-бутаноле (1 мл) перемешивали при 130°C в течение 5 часов. Неочищенную смесь очищали путем ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,1% гидроксида аммония, с расходом 30 мл/мин) с получением целевого продукта (1,6 мг, 15%). Выделяли продукт в виде отдельного энантиомера. ЖХМС: расчет для $C_{23}H_{27}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: $m/z = 468,2$; эксперимент: 468,2.

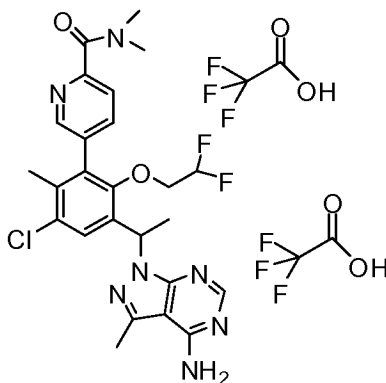
Пример 188. 2-(5-(3-(1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)пиридин-2-илокси)этанол



В 1,2-этандиол (0,5 мл, 9 ммоль) добавляли гидрид натрия (20 мг, 0,5 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. После этого добавляли 1-{1-[5-хлор-3-(6-фторпиридин-3-ил)-2-метокси-4-метилфенил]этил}-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (10 мг, 0,023 ммоль), а затем реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение ночи. Неочищенную смесь очищали путем ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,1% гидроксида аммония, с расходом 30 мл/мин) с получением целевого продукта (1,8 мг, 17%). Выделяли продукт в

виде отдельного энантиомера. ЖХМС: расчет для $C_{23}H_{26}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: $m/z = 469,2$; эксперимент: 469,1.

Пример 189. Бис(2,2,2-трифторацетат) 5-(3-(1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-(2,2-дифторэтокси)-6-метилфенил)-*N,N*-диметилпиколинамида



Стадия 1. 5-(3-(1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)-*N,N*-диметилпиколинамид

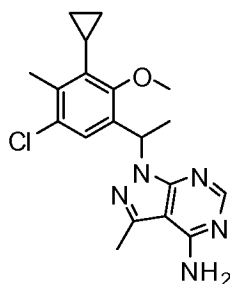
В смесь 5-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-*N,N*-диметилпиридин-2-карбоксамида (стадия 5 примера 167 (первый пик), 60 мг, 0,13 ммоль) в метиленхлориде (1,2 мл) при -78°C добавляли 1,0М трибромид бора в CH_2Cl_2 (250 мкл, 0,25 ммоль), а затем реакционную смесь нагревали до комнатной температуры. После этого добавляли конц. HCl (0,1 мл) и смесь перемешивали в течение 4 часов. Реакцию гасили путем добавления нас. NaHCO_3 . Затем смесь экстрагировали метиленхлоридом. Объединенные экстракты промывали солевым раствором, сушили и концентрировали с получением целевого неочищенного продукта (40 мг, 68%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: расчет для $C_{23}H_{25}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: $m/z = 466,2$; эксперимент: 466,2.

Стадия 2. 5-[3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-(2,2-дифторэтокси)-6-метилфенил]-*N,N*-диметилпиридин-2-карбоксамид

В смесь 5-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил}-*N,N*-диметилпиридин-2-карбоксамида (15,0 мг, 0,0322 ммоль), 2,2-

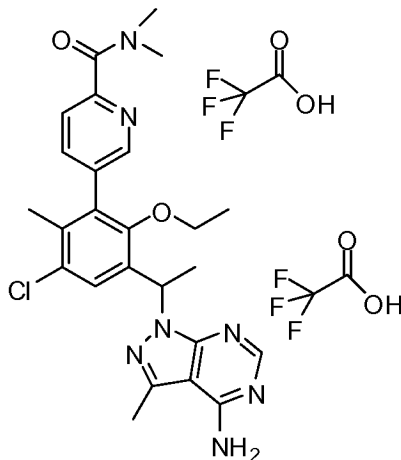
дифторэтанола (7,9 мг, 0,096 ммоль, получали от Alfa Aesar, кат.№ В22201) и трифенилфосфина (17 мг, 0,064 ммоль) в тетрагидрофуране (0,5 мл) при 0°C добавляли диизопропилазодикарбоксилат (13 мкл, 0,064 ммоль), а затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Неочищенную смесь очищали путем ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,05% трифторуксусной кислоты, с расходом 30 мл/мин) с получением целевого продукта в виде бис-соли ТФУ (1,6 мг, 6,6%). Выделяли продукт в виде отдельного энантиомера. ЖХМС: расчет для $C_{25}H_{27}ClF_2N_7O_2$ (M+H)⁺: m/z = 530,2; эксперимент: 530,2.

Пример 192. 1-[1-(5-хлор-3-циклопропил-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин



В пробирку для микроволнового реактора добавляли 1-[1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (15 мг, 0,037 ммоль, пик 1, полученный на стадии 4 примера 167), циклопропилтрифторборат калия (8 мг, 0,06 ммоль, получали от Frontier Scientific, кат.№ C10298), фосфат калия (23 мг, 0,11 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (4,2 мг, 0,0036 ммоль), а затем смесь толуол (0,3 мл)/вода (0,1 мл). Закрывали пробирку и трижды дегазировали N₂. Реакционную смесь грели при 110°C в течение 20 часов. Неочищенную смесь очищали путем ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,1% гидроксида аммония, с расходом 30 мл/мин) с получением целевого продукта (1,1 мг, 8%). Выделяли продукт в виде отдельного энантиомера. ЖХМС: расчет для $C_{19}H_{23}ClN_5O$ (M+H)⁺: m/z = 372,2; эксперимент: 372,2.

Пример 195. Бис(2,2,2-трифторацетат) 5-(3-(1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)-*N,N*-диметилпиколинамида



Стадия 1. 1-(3-бром-5-хлор-2-этокси-4-метилфенил)этанон

В круглодонную колбу помещали 1-(3-бром-5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)этанон (6,0 г, 23 ммоль) в безводном ДМФ (22,8 мл). Затем добавляли карбонат калия (6,3 г, 46 ммоль), а после этого йодэтан (2,73 мл, 34,2 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при 60°C в течение 2 часов. Выливали смесь в 100 мл воды и экстрагировали 200 мл диэтилового эфира. Отделяли органические слои, объединяли и промывали водой и насыщенным раствором NaCl, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 6,0 г бежевой маслянистой жидкости. ЖХМС: расчет для $C_{11}H_{13}BrClO_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 293,0; эксперимент: 293,0.

Стадия 2. 1-(3-бром-5-хлор-2-этокси-4-метилфенил)этанол

В смесь 1-(3-бром-5-хлор-2-этокси-4-метилфенил)этанола (1,5 г, 5,4 ммоль) в метаноле (25 мл) при 0°C добавляли тетрагидроборат натрия (0,31 г, 8,1 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Удаляли растворитель и полученный остаток разбавляли этилацетатом, промывали нас. $NaHCO_3$, водой, соевым раствором, затем сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали путем хроматографии на силикагеле, элюируя смесями от 0 до 30% EtOAc в гексанах (0,30 г, 90%).

Стадия 3. 3-бром-1-хлор-5-(1-хлорэтил)-4-этокси-2-метилбензол

Смесь хлорангидрида циануровой кислоты (1,7 г, 9,2 ммоль) и *N,N*-диметилформамида (710 мкл, 9,2 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, а затем добавляли раствор 1-(3-бром-5-хлор-2-этокси-4-метилфенил)этанола (1,72 г, 6,15 ммоль) в метиленхлориде (34 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли метиленхлоридом, промывали нас. NaHCO_3 , водой, соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали путем хроматографии на силикагеле, элюируя смесями от 0 до 10% EtOAc в гексанах (1,01 г, 60%).

Стадия 4. 1-(1-(3-бром-5-хлор-2-этокси-4-метилфенил)этил)-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

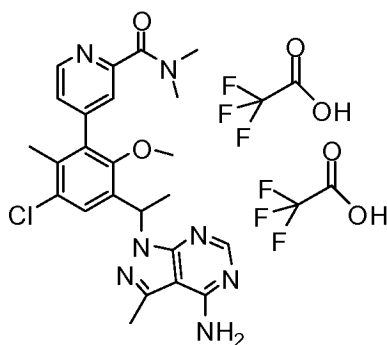
Смесь 3-бром-1-хлор-5-(1-хлорэтил)-4-этокси-2-метилбензола (150 мг, 0,50 ммоль), 3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (110 мг, 0,76 ммоль), йодида калия (9 мг, 0,05 ммоль) и карбоната цезия (330 мг, 1,0 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (4 мл) перемешивали при 140°C в течение 1 часа. Смесь разбавляли метиленхлоридом, промывали нас. NaHCO_3 , водой, соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали путем хроматографии на силикагеле, элюируя смесями от 0 до 70% EtOAc в CH_2Cl_2 (103 мг, 50%). ЖХМС: расчет для $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BrClN}_5\text{O}$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 423,1$; эксперимент: 423,0. Рацемические продукты помещали в колонку Phenomenex Lux-Cellulose 1 (21,1 x 250 мм, размер частиц 5 микрон), элюировали 4% этанолом в гексанах с расходом 18 мл/мин, ~13 мг/проба, с получением двух энантиомеров. Пик 1, время удерживания: 8,64 мин; пик 2, время удерживания: 10,64 мин.

Стадия 5. Бис(2,2,2-трифторацетат) 5-(3-(1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)-N,N-диметилпиколинамида

Смесь 1-[1-(3-бром-5-хлор-2-этокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (25 мг, 0,061 ммоль)

(первый пик, полученный после хирального разделения на предыдущей стадии), *N,N*-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-карбоксамид (25 мг, 0,09 ммоль), карбоната натрия (13 мг, 0,12 ммоль) и комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (1:1) (9,9 мг, 0,012 ммоль) в смеси ацетонитрил (0,8 мл)/вода (0,3 мл) дегазировали N_2 , а затем перемешивали при 95°C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры фильтровали смесь и очищали фильтрат путем ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,05% трифторуксусной кислоты, с расходом 30 мл/мин) с получением целевого продукта в виде бис-соли ТФУ (2,3 мг, 5%). Выделяли продукт в виде отдельного энантиомера. ЖХМС: расчет для $C_{25}H_{29}ClN_7O_2$ (M+H)⁺: m/z = 494,2; эксперимент: 494,2.

Пример 200. Бис(2,2,2-трифторацетат) 4-(3-(1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)-*N,N*-диметилпиколинамида



Стадия 1. 4-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}пиридин-2-карбонитрил

Смесь 1-[1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амин (пик 1, полученный на стадии 4 примера 167, 322 мг, 0,76 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-карбонитрила (210 мг, 0,91 ммоль, получали от Combi-Blocks, кат.№ PN-0143), карбоната натрия (130 мг, 1,2 ммоль) и комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (1:1) (99 мг, 0,12 ммоль) в смеси ацетонитрил (5 мл)/вода (2

мл) дегазировали N_2 и перемешивали реакционную смесь при $95^\circ C$ в течение 2 часов. Разбавляли смесь метиленхлоридом, промывали нас. $NaHCO_3$, водой, соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Продукт (0,28 г, 85%) очищали путем хроматографии, элюируя $CH_2Cl_2/MeOH$ (макс. доля $MeOH$ 6%). ЖХМС: расчет для $C_{22}H_{21}ClN_7O$ $(M+H)^+$: $m/z = 434,1$; эксперимент: 434,1.

Стадия 2. Дигидрохлорид 4-(3-(1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)пиколиновой кислоты

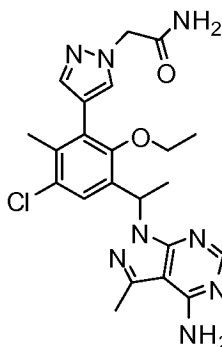
В смесь 4-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}пиридин-2-карбонитрила (0,250 г, 0,576 ммоль) в этаноле (4,0 мл) добавляли 1,0М гидроксид натрия (2,9 мл, 2,9 ммоль) и полученную смесь грели при $95^\circ C$ в течение 6 часов. После этого добавляли конц. HCl для доведения pH до ~3. Удаляли растворитель и использовали остаток на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: расчет для $C_{22}H_{22}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: $m/z = 453,1$; эксперимент: 453,2.

Стадия 3. Бис(2,2,2-трифторацетат) 4-(3-(1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)-N,N-диметилпиколинамида

В раствор 4-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}пиридин-2-карбоновой кислоты (250 мг, 0,552 ммоль) и гексафторфосфата бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония (370 мг, 0,83 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (4 мл) при $0^\circ C$ добавляли 2,0М диметиламин в ТГФ (2,0 мл, 4,0 ммоль), затем добавляли триэтиламин (0,23 мл, 1,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Неочищенную смесь очищали путем ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,05% трифторуксусной кислоты, с расходом 30 мл/мин) с получением целевого продукта в виде бис-соли ТФУ. Выделяли продукт в виде отдельного энантиомера. ЖХМС: расчет для $C_{24}H_{27}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: $m/z = 480,2$; эксперимент: 480,2.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 500 МГц) δ 8,67 (ушир.с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,41 (м, 2H), 6,32 (кв, 2H), 3,20 (с, 3H), 3,00 (с, 3H), 2,94 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,03 (с, 3H), 1,80 (д, 3H) м.д.

Пример 203. 2-(4-(3-(1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамид



Стадия 1. Трет-бутил-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил]ацетат

В раствор 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (0,39 г, 2,0 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (6,0 мл) при 0°C добавляли 1,0М трет-бутоксид калия в ТГФ (2,4 мл, 2,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. После охлаждения до 0°C в смесь добавляли трет-бутилбромацетат (0,5 мл, 3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем разбавляли этилацетатом, промывали нас. NaHCO_3 , водой, соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Продукт (0,5 г, 81%) очищали путем хроматографии, элюируя смесями гексаны/ EtOAc (макс. доля EtOAc 30%). ЖХМС: расчет для $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{BN}_2\text{O}_4$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 309,2$; эксперимент: 309,1.

Стадия 2. Трет-бутил-(4-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}-1H-пиразол-1-ил)ацетат

Смесь 1-[1-(3-бром-5-хлор-2-этокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (70 мг, 0,16 ммоль) (первый пик, полученный на стадии 4 примера 195), трет-бутил-

[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил]ацетата (65 мг, 0,21 ммоль), карбоната натрия (30 мг, 0,28 ммоль) и комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (1:1) (23 мг, 0,028 ммоль) в смесь ацетонитрил (3 мл)/вода (0,7 мл) дегазировали N₂, а затем перемешивали при 95°C в течение 2 часов. Смесь разбавляли метиленхлоридом, промывали нас. NaHCO₃, водой, соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт (65 мг, 78%) очищали путем хроматографии, элюируя CH₂Cl₂/MeOH (макс. доля MeOH 5%). ЖХМС: расчет для C₂₆H₃₃ClN₇O₃ (M+H)⁺: m/z = 526,2; эксперимент: 526,3.

*Стадия 3. Бис-трифторацетат (4-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}-1*H*-пиразол-1-ил)уксусной кислоты*

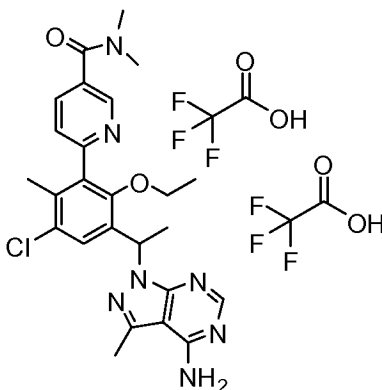
В раствор трет-бутил-(4-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}-1*H*-пиразол-1-ил)ацетата (0,065 г, 0,12 ммоль) в метиленхлориде (0,5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Удаляли растворитель с получением неочищенного продукта, который использовали на следующей стадии. ЖХМС: расчет для C₂₂H₂₅ClN₇O₃ (M+H)⁺: m/z = 470,2; эксперимент: 470,1.

*Стадия 4. 2-(4-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}-1*H*-пиразол-1-ил)ацетамид*

В раствор бис-трифторацетата (4-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}-1*H*-пиразол-1-ил)уксусной кислоты (10 мг, 0,021 ммоль) и гексафторфосфата бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)-фосфония (10 мг, 0,03 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (0,7 мл) при комнатной температуре добавляли карбонат аммония (20 мг, 0,21 ммоль), затем триэтиламин (8,8 мкл, 0,064 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Неочищенную смесь очищали путем ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода,

содержащими 0,1% гидроксида аммония, с расходом 30 мл/мин) с получением целевого продукта (2,5 мг, 25%). Выделяли продукт в виде отдельного энантиомера. ЖХМС: расчет для $C_{22}H_{26}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: $m/z = 469,2$; эксперимент: 469,2.

Пример 208. Бис(трифторацетат) 6-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}-N,N-диметилникотинамида



Стадия 1. 1-{1-[5-хлор-2-этокси-4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этил}-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

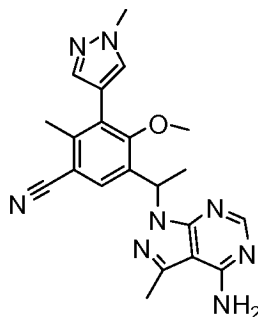
1-[1-(3-Бром-5-хлор-2-этокси-4-метилфенил)этил]-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (0,050 г, 0,12 ммоль, пик 1, полученный на стадии 4 примера 195) объединяли в пробирке для микроволнового реактора с ацетатом калия (0,035 г, 0,35 ммоль) и 4,4,5,5,4',4',5',5'-октаметил-[2,2']би[1,3,2]диоксабороланилом (0,060 г, 0,24 ммоль) в диметилсульфоксиде (0,44 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь дегазировали азотом, а затем добавляли комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (1:1) (0,01 г, 0,01 ммоль). Реакционную смесь нагревали на масляной бане до 105°C в течение ночи. Смесь оставляли охлаждаться, затем помещали в этилацетат и промывали водой, солевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали. Продукт (15 мг, 20%) очищали путем хроматографии, элюируя $CH_2Cl_2/MeOH$ (макс. доля MeOH 10%). ЖХМС: расчет для $C_{23}H_{32}BClN_5O_3$ $(M+H)^+$: $m/z = 472,2$; эксперимент: 472,3.

Стадия 2. Бис(трифторацетат) 6-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-

метилфенил}-*N,N*-диметилникотинамида

Смесь 1-{1-[5-хлор-2-этокси-4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этил}-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амин (15 мг, 0,032 ммоль), 6-хлор-*N,N*-диметилникотинамида (12 мг, 0,064 ммоль), карбоната натрия (9,0 мг, 0,085 ммоль) и комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (1:1) (6,9 мг, 0,0085 ммоль) в смеси ацетонитрил (0,9 мл)/вода (0,2 мл) дегазировали N_2 , а затем перемешивали при 95°C в течение ночи. Неочищенную смесь очищали путем ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,05% трифторуксусной кислоты, с расходом 30 мл/мин) с получением целевого продукта в виде соли ТФУ (2 мг, 9%). Выделяли продукт в виде отдельного энантиомера. ЖХМС: расчет для $C_{25}H_{29}ClN_7O_2$ (M+H)⁺: $m/z = 494,2$; эксперимент: 494,2.

Пример 209. 5-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-4-метокси-2-метил-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)бензонитрил

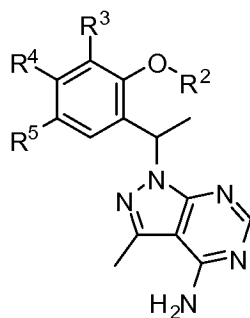


Предварительно полученный катализатор (0,05 мл, получали в примере 40) добавляли в смесь 1-{1-[5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)фенил]этил}-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амин (7,7 мг, 0,019 ммоль), цинка (0,54 мг, 0,0082 ммоль) и цианида цинка (2,2 мг, 0,019 ммоль) в *N,N*-диметилацетамиде (0,3 мл). Смесь 3 раза дегазировали азотом. Реакционную смесь грели при 120°C в течение 1,5 часа. Неочищенную смесь очищали путем ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,1% гидроксида аммония, с расходом 30 мл/мин) с получением целевого продукта (2,1 мг, 27%). Выделяли продукт в виде

отдельного энантиомера. ЖХМС: расчет для $C_{21}H_{23}N_8O$ $(M+H)^+$: $m/z = 403,2$; эксперимент: $403,2$.

Экспериментальные способы и данные масс-спектров (МС), полученные путем ЖХМС, для соединений, приведенных ниже, обобщены в таблице 1.

Таблица 1



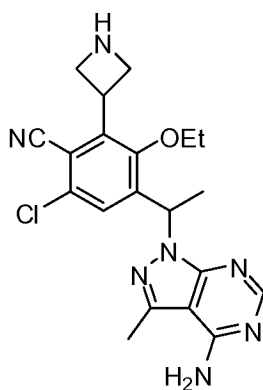
Пр. №	Название	R ²	R ⁴	R ⁵	R ³	Соль	Спос. ¹	МС [M+H] ⁺
168	1-(1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-(пиримидин-5-ил)фенил)этил)-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин ²	Me	Me	Cl		2ТФУ	167	425,1
169	1-(1-(3-(2-аминопиримидин-5-ил)-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этил)-3-метил-1H-пиразоло[3,4-	Me	Me	Cl			167	425,1

	d] пириимидин- 4-амин ²							
--	---------------------------------------	--	--	--	--	--	--	--

¹Синтезировали согласно экспериментальному способу получения указанного соединения;

²Выделяли соединение в виде отдельного энантиомера.

Пример 212. 4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пириимидин-1-ил)этил]-2-азетидин-3-ил-6-хлор-3-этоксibenзонитрил



Стадия 1. 1-(5-хлор-2-этоксibenзонитрил)этанон

Целевое соединение получали с 90% выходом согласно способу, описанному на стадии 3 примера 13, с образованием рацемического промежуточного соединения с использованием йодэтана вместо йодметана в качестве исходного вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,68 (д, J=8,3 Гц, 1H), 3,94 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 2,61 (с, 3H), 1,48 (т, J=7,0 Гц, 3H). ЖХМС: расчет для C₁₀H₁₀ClFIO₂ (M+H)⁺: m/z = 342,9, 344,9; эксперимент: 342,9, 344,8.

Стадия 2. 4-ацетил-6-хлор-3-этоксibenзонитрил

Раствор 1-(5-хлор-2-этоксibenзонитрил)этанона (7,3 г, 21 ммоль) в N,N-диметилформамиде (80 мл) обрабатывали цианидом калия (2,1 г, 32 ммоль) и перемешивали при 40°C в течение 5 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и выливали в смесь насыщенный раствор бикарбоната натрия/вода (1:1). Отделяли органический слой, промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушили сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением неочищенной

коричневой маслянистой жидкости. Неочищенное вещество очищали путем колоночной флэш-хроматографии с использованием этилацетата в гексанах (0% - 30%) с получением целевого продукта (6,1 г, 81%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,57 (с, 1H), 3,93 (кв., $J=7,0$ Гц, 2H), 2,61 (с, 3H), 1,47 (т, $J=7,0$ Гц, 3H). ЖХМС: расчет для $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClINO}_2$ (M+H) $^+$: m/z = 349,9; эксперимент: 349,9.

Стадия 3. Трет-бутил-3-(3-ацетил-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил)азетидин-1-карбоксилат

В колбу добавляли цинк (4,60 г, 70,3 ммоль) и высушенный в печи целит (870 мг) и нагревали колбу с использованием фена в глубоком вакууме в течение 5 минут, а затем повторно заполняли азотом. Добавляли *N,N*-диметилацетамид (57 мл), затем 1,2-дибромэтан (430 мкл, 5,0 ммоль) и смесь грели при 70°C в течение 10 минут, а затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь обрабатывали, добавляя по каплям хлортриметилсилан (630 мкл, 5,0 ммоль), и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь обрабатывали, добавляя по каплям раствор трет-бутил-3-йодазетидин-1-карбоксилата (18 г, 62 ммоль) в *N,N*-диметилацетамиде (28 мл), (поддерживали внутреннюю температуру ниже 40°C с использованием водяной бани) и грели при 40°C в течение 2 часов. Цинк-йод-содержащий реагент (переносили при помощи канюли) отфильтровывали через пластмассовый фильтр (который закрывали соответствующим образом для предотвращения воздействия внешней атмосферы) непосредственно в чистую сухую колбу, которую продували азотом. Реакционную смесь обрабатывали трис(дибензилиденацетон)дипалладием (0) (720 мг, 0,79 ммоль) и три(2-фурил)фосфином (370 мг, 1,6 ммоль) и дегазировали азотом в течение нескольких минут. Реакционную смесь быстро обрабатывали раствором 4-ацетил-6-хлор-3-этокси-2-йодбензонитрила (14 г, 41 ммоль) в *N,N*-диметилацетамиде (130 мл) (дегазированным азотом) и грели при 70°C в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (3x300 мл). Объединенные

органические экстракты промывали водой (4х500 мл) и соевым раствором (1х500 мл), сушили сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением неочищенной темной маслянистой жидкости. Неочищенное вещество очищали путем колоночной флэш-хроматографии с использованием этилацетата в гексанах (5% - 45%) с получением целевого продукта (14 г, 88%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,46 (с, 1H), 4,42-4,20 (м, 5H), 3,80 (кв., $J=7,0$ Гц, 2H), 2,59 (с, 3H), 1,44 (с, 9H), 1,37 (т, $J=7,0$ Гц, 3H). ЖХМС: расчет для $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{O}_4$ ($[\text{M}-(t\text{-Bu})+\text{H}]+\text{H}$) $^+$: $m/z = 323,1$; эксперимент: 323,0.

Стадия 4. Трет-бутил-3-[3-хлор-2-циано-6-этоксифенил]азетидин-1-карбоксилат

Раствор (3аS)-1-метил-3,3-дифенилтетрагидро-3H-пирроло[1,2-с][1,3,2]оксазаборол (9,7 г, 35 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) обрабатывали 1,0М комплексом боран-ТГФ в тетрагидрофуране (42 мл, 42 ммоль) и перемешивали при 20°C в течение 15 минут. Реакционную смесь охлаждали до -30°C и медленно обрабатывали раствором трет-бутил-3-(3-ацетил-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил)азетидин-1-карбоксилата (13 г, 35 ммоль) в тетрагидрофуране (110 мл). Колбу, содержащую исходный кетон, промывали дополнительным количеством тетрагидрофурана (20 мл) и содержимое добавляли в реакционную смесь. Реакционную смесь нагревали до 0°C в течение 30 минут и перемешивали при 0°C в течение 15 минут. Реакцию гасили водой при 0°C, смесь выливали в насыщенный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Отделяли водный слой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и соевым раствором, сушили сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением неочищенной темной маслянистой жидкости. Неочищенное вещество очищали путем колоночной флэш-хроматографии с использованием этилацетата в гексанах (0% - 70%) с получением целевого продукта (10,4 г, 78%) в виде желтой пены, представлявшей собой смесь 98:2 энантиомеров (времена удерживания = 7,73 мин и 9,41 мин; колонка ChiralPak AD-H, 4,6 x 150 мм, размер частиц 5 микрон, элюировали 5% этанолом в

гексанах с расходом 1 мл/мин). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,56 (с, 1H), 5,15–5,07 (м, 1H), 4,41–4,17 (м, 5H), 3,74 (кв., $J=7,0$ Гц, 2H), 2,12 (д, $J=3,7$ Гц, 1H), 1,49–1,37 (м, 15H). ЖХМС: расчет для $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{O}_4$ ($[\text{M}-(t\text{-Bu})+\text{H}]+\text{H}$) $^+$: $m/z = 325,1$; эксперимент: 325,1.

Стадия 5. Трет-бутил-3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил}азетидин-1-карбоксилат

Раствор трет-бутил-3-[3-хлор-2-циано-6-этокси-5-(1-гидроксиэтил)фенил]азетидин-1-карбоксилата (смесь 98:2 энантиомеров, полученная на стадии 4) (10 г, 27 ммоль) в метиленхлориде (260 мл) при 0°C обрабатывали триэтиламино (11 мл, 82 ммоль), затем ангидридом метансульфокислоты (7,1 г, 41 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 15 минут. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали водой и соевым раствором, сушили сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного мезилата, который использовали без дополнительной очистки. Раствор неочищенного мезилатного промежуточного соединения в *N,N*-диметилформамиде (140 мл) обрабатывали карбонатом цезия (13 г, 41 ммоль) и 3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амином (4,7 г, 31 ммоль) и грели при 60°C в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (3х 250 мл). Объединенные органические слои промывали водой и соевым раствором, сушили сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением неочищенной маслянистой жидкости. Неочищенное вещество очищали путем колоночной флэш-хроматографии (от 100% дихлорметана до 70% ацетонитрила, содержащего смесь 3% метанола/30% дихлорметана) с получением целевого продукта (8,7 г, 62% за 2 стадии) в виде желтой пены, представлявшей собой смесь 95:5 энантиомеров ($\text{RT} = 4,29$ мин и 6,00 мин; колонка Phenomenex Lux Cellulose C-1, 4,6 x 150 мм, размер частиц 5 микрон, элюировали 15% этанолом в гексанах с расходом 1 мл/мин). Указанное вещество разделяли путем хиральной ВЭЖХ (колонка Phenomenex Lux Cellulose C-1, 21,2 x 250 мм, размер частиц 5 микрон,

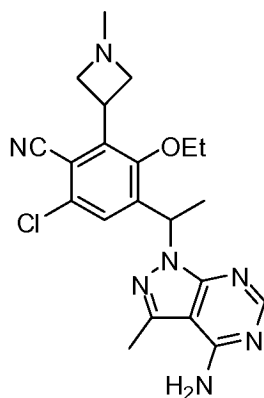
элюировали 15% этанолом в гексанах с расходом 10 мл/мин) с получением 7,0 г целевого вещества (пик 1, время удерживания 8,20 мин). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,24 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 6,32 (кв., $J=7,1$ Гц, 1H), 5,48 (шир.с, 2H), 4,40-4,18 (м, 5H), 4,05-3,93 (м, 1H), 3,81-3,65 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 1,81 (д, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,48 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,43 (с, 9H). ЖХМС: расчет для $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{ClN}_7\text{O}_3$ (M+H) $^+$: m/z = 512,2; эксперимент: 512,3.

Стадия 6. 4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-2-азетидин-3-ил-6-хлор-3-этоксibenзонитрил

Раствор трет-бутил-3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил}азетидин-1-карбоксилата (энантиомер, соответствующий пику 1, полученный на стадии 5) (2,2 г, 4,2 ммоль) в метиленхлориде (11 мл) обрабатывали, добавляя по каплям трифторуксусную кислоту (11 мл), и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Концентрировали реакционную смесь с получением маслянистой жидкости, которую повторно концентрировали из этанола (2х) с получением остатка. Указанное вещество растворяли в минимальном количестве метанола, добавляли по каплям в ледяной насыщенный раствор бикарбоната натрия (100 мл) и несколько раз экстрагировали смесью 2:1 дихлорметан/изопропанол с получением целевого продукта (1,8 г, количественный выход), который использовали без дополнительной очистки. Небольшое количество целевого продукта очищали путем препаративной ЖХМС (колонок XBridge C18, элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,1% гидроксида аммония, с расходом 60 мл/мин) с получением целевого продукта. Выделяли продукт в виде отдельного энантиомера. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,11 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 6,23 (кв., $J=7,0$ Гц, 1H), 4,37-4,26 (м, 1H), 3,91-3,61 (м, 6H), 2,54 (с, 3H), 1,71 (д, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,32 (т, $J=7,0$ Гц, 3H). ЖХМС: расчет для $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClN}_7\text{O}$ (M+H) $^+$: m/z = 412,2; эксперимент: 412,1.

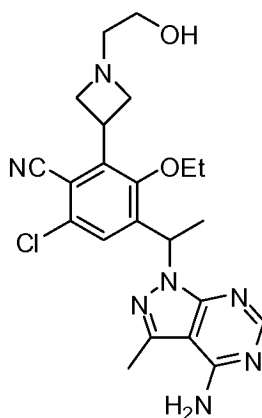
Пример 213. 4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-

d] пиримидин-1-ил) этил]-6-хлор-3-этокси-2-(1-метилазетидин-3-ил) бензонитрил



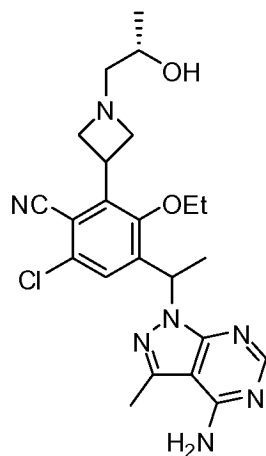
Раствор 4-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*] пиримидин-1-ил) этил]-2-азетидин-3-ил-6-хлор-3-этоксibenзонитрила (хиральное промежуточное соединение, полученное на стадии 6 примера 212) (0,30 г, 0,73 ммоль) в метаноле (7,3 мл) обрабатывали формальдегидом (37% в воде) (0,54 мл, 7,3 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Реакционную смесь обрабатывали цианоборгидридом натрия (0,092 г, 1,5 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли метанолом и очищали путем препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,1% гидроксида аммония, с расходом 60 мл/мин) с получением целевого продукта (0,16 г, 50%). Выделяли продукт в виде отдельного энантиомера. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,11 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 6,27-6,18 (м, 1H), 4,10-3,98 (м, 1H), 3,96-3,86 (м, 2H), 3,83-3,74 (м, 1H), 3,72-3,64 (м, 1H), 3,10-2,98 (м, 2H), 2,54 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 1,71 (д, J=6,9 Гц, 3H), 1,32 (т, J=6,7 Гц, 3H). ЖХМС: расчет для C₂₁H₂₅ClN₇O (M+H)⁺: m/z = 426,2; эксперимент: 426,2.

Пример 219. 4-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*] пиримидин-1-ил) этил]-6-хлор-3-этокси-2-[1-(2-гидроксиэтил) азетидин-3-ил] бензонитрил



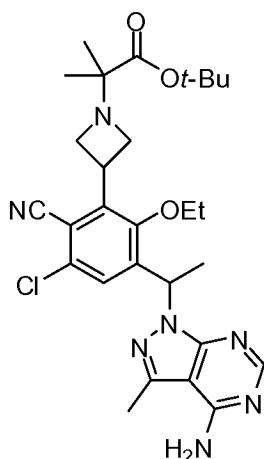
Раствор 4-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-2-азетидин-3-ил-6-хлор-3-этоксibenзонитрила (300 мг, 0,74 ммоль, хиральное промежуточное соединение, полученное в примере 212) в тетрагидрофуране (14 мл) обрабатывали триэтиламиноом (260 мкл, 1,8 ммоль), затем добавляли по каплям 2-бромэтанол (63 мкл, 0,89 ммоль) и перемешивали при 60°C в течение 6 часов. Реакционную смесь обрабатывали дополнительным количеством 2-бромэтанола (26 мкл, 0,37 ммоль) и перемешивали при 60°C в течение еще 6 часов. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Концентрировали органический слой и очищали путем препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,1% гидроксида аммония, с расходом 60 мл/мин) с получением целевого продукта (0,15 г, 44%). Выделяли продукт в виде отдельного энантиомера. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,19 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 6,36-6,25 (м, 1H), 4,48 (шир.с, 1H), 4,19-4,07 (м, 1H), 4,04-3,94 (м, 2H), 3,91-3,82 (м, 1H), 3,81-3,72 (м, 1H), 3,20-3,08 (м, 2H), 2,62 (с, 2H), 2,57 (с, 3H), 1,79 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,40 (т, J=6,6 Гц, 3H). ЖХМС: расчет для C₂₂H₂₇ClN₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 456,2; эксперимент: 456,1.

Пример 220. 4-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-{1-[(2*S*)-2-гидроксипропил]азетидин-3-ил}бензонитрил



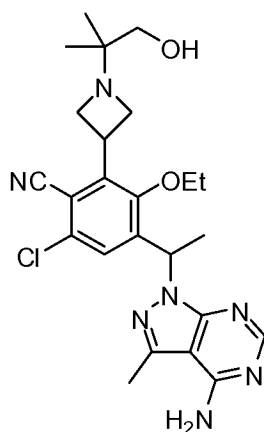
Раствор 4-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-2-азетидин-3-ил-6-хлор-3-этоксibenзонитрила (50 мг, 0,12 ммоль, хиральное промежуточное соединение, полученное в примере 212) в этаноле (1,7 мл) обрабатывали (*S*)-(-)-метилоксираном (21 мкл, 0,30 ммоль) и грели в микроволновом реакторе при 125°C в течение 15 минут. Реакционную смесь разбавляли метанолом и очищали путем препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,1% гидроксида аммония, с расходом 60 мл/мин) с получением целевого продукта (27 мг, 47%). Выделяли продукт в виде отдельного диастереомера. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,11 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 6,23 (кв., J=6,9 Гц, 1H), 4,35 (д, J=4,5 Гц, 1H), 4,13-3,99 (м, 1H), 3,97-3,88 (м, 2H), 3,85-3,63 (м, 2H), 3,61-3,51 (м, 1H), 3,15-2,99 (м, 2H), 2,55 (с, 3H), 2,28 (д, J=5,9 Гц, 2H), 1,71 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,32 (т, J=6,9 Гц, 3H), 1,00 (д, J=6,2 Гц, 3H). ЖХМС: расчет для C₂₃H₂₉ClN₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 470,2; эксперимент: 470,2.

Пример 236. Трет-бутил-2-(3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил}азетидин-1-ил)-2-метилпропаноат



Раствор 4-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-2-азетидин-3-ил-6-хлор-3-этоксibenзонитрила (0,38 г, 0,92 ммоль, хиральное промежуточное соединение, полученное в примере 212) в *N,N*-диметилформамиде (4,6 мл) обрабатывали карбонатом калия (0,51 г, 3,7 ммоль), затем *трет*-бутил-2-бром-2-метилпропаноатом (0,86 мл, 4,6 ммоль) и грели при 60°C в течение 3 часов. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Отделяли органический слой, сушили сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением неочищенной маслянистой жидкости. Неочищенное вещество очищали путем колоночной флэш-хроматографии с использованием метанола в дихлорметане (0% - 10%) с получением целевого продукта (0,43 г, 83%). Выделяли продукт в виде отдельного энантиомера. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,10 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 6,22 (кв., J=6,8 Гц, 1H), 4,12-3,97 (м, 1H), 3,88-3,70 (м, 4H), 3,62-3,48 (м, 2H), 2,54 (с, 3H), 1,70 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,33 (т, J=6,9 Гц, 3H), 1,17 (с, 9H), 1,05 (с, 6H). ЖХМС: расчет для C₂₈H₃₇ClN₇O₃ (M+H)⁺: m/z = 554,3; эксперимент: 554,3.

Пример 237. 4-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-[1-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)азетидин-3-ил]бензонитрил



Стадия 1. Бис (трифторацетат) 2-(3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил}азетидин-1-ил)-2-метилпропановой кислоты

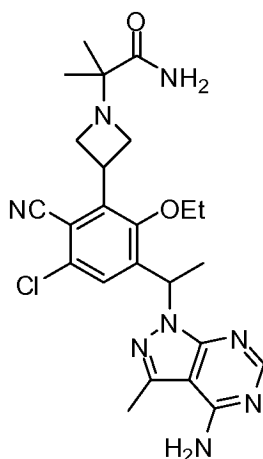
Трет-бутил-2-(3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил}азетидин-1-ил)-2-метилпропаноат (0,36 г, 0,65 ммоль, хиральное промежуточное соединение, полученное в примере 236) растворяли в предварительно смешанном растворе трифторуксусная кислота (3,2 мл)/вода (0,065 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и при 50°C в течение 30 минут. Концентрировали реакционную смесь и повторно концентрировали из ацетонитрила (2х) с получением целевого продукта в виде вязкого вещества. Вязкое вещество обрабатывали небольшим количеством метил-трет-бутилового эфира и перемешивали до образования твердого вещества. Декантировали метил-трет-бутиловый эфир и концентрировали остаток с получением целевого продукта (0,51 г, 109%), который использовали без дополнительной очистки. ЖХМС: расчет для $C_{24}H_{29}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: $m/z = 498,2$; эксперимент: 498,3.

Стадия 2. 4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-[1-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)азетидин-3-ил]бензонитрил

Раствор бис (трифторацетата) 2-(3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил}азетидин-1-ил)-2-метилпропановой кислоты (0,10 г, 0,16 ммоль) в тетрагидрофуране (0,9 мл) охлаждали до -25°C, обрабатывали 4-метилморфолином (0,072 мл, 0,65 ммоль) и изобутилхлорформиатом (0,085 мл, 0,65 ммоль) и перемешивали при

-15°C в течение 15 минут. Реакционную смесь фильтровали через картридж со сменным фильтром в отдельную круглодонную колбу. Затем полученный раствор охлаждали до -20°C и по каплям добавляли раствор тетрагидробората натрия (0,031 г, 0,82 ммоль) в минимальном количестве воды. Реакционную смесь перемешивали при -15°C в течение 30 минут, выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Отделяли органический слой, концентрировали, разбавляли метанолом и очищали путем препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,1% гидроксида аммония, с расходом 30 мл/мин) с получением целевого продукта (3,5 мг, 4%). Выделяли продукт в виде отдельного энантиомера. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,11 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,35 (шир.с, 2H), 6,23 (кв., J=6,7 Гц, 1H), 4,44-4,35 (м, 1H), 4,04-3,88 (м, 1H), 3,86-3,73 (м, 1H), 3,72-3,57 (м, 3H), 3,12 (д, J=4,7 Гц, 2H), 2,54 (с, 3H), 1,71 (д, J=6,9 Гц, 3H), 1,31 (т, J=6,9 Гц, 3H), 0,80 (с, 6H). ЖХМС: расчет для C₂₄H₃₁ClN₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 484,2; эксперимент: 484,2.

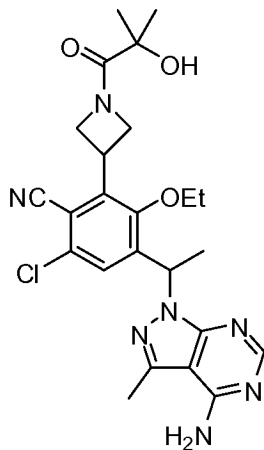
Пример 239. 2-(3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил}азетидин-1-ил)-2-метилпропанамид



Раствор бис(трифторацетата) 2-(3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил}азетидин-1-ил)-2-метилпропановой кислоты (0,05 г, 0,069 ммоль, хиральное промежуточное соединение, полученное на стадии 1 примера 237) и 2,0М аммиака в этаноле (0,17 мл, 0,34

ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (1 мл) обрабатывали триэтиламиноом (0,048 мл, 0,35 ммоль) и гексафторфосфатом бензотриазол-1-илокситрис (диметиламино)фосфония (0,046 г, 0,10 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакцию гасили несколькими каплями воды, смесь разбавляли метанолом и очищали путем препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,1% гидроксида аммония, с расходом 60 мл/мин) с получением целевого продукта (25 мг, 73%). Выделяли продукт в виде отдельного энантиомера. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,11 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,23 (кв., $J=7,0$ Гц, 1H), 4,09–3,96 (м, 1H), 3,84–3,61 (м, 4H), 3,39–3,34 (м, 1H), 3,32–3,28 (м, 1H), 2,54 (с, 3H), 1,71 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,31 (т, $J=6,9$ Гц, 3H), 1,02 (с, 6H). ЖХМС: расчет для $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{ClN}_8\text{O}_2$ (M+H) $^+$: m/z = 497,2; эксперимент: 497,3.

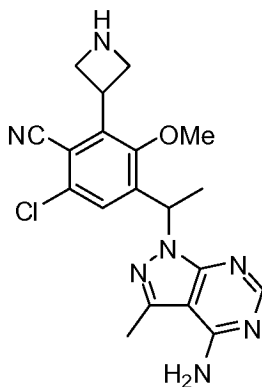
Пример 247. 4-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-[1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)азетидин-3-ил]бензонитрил



Раствор 4-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-2-азетидин-3-ил-6-хлор-3-этоксibenзонитрила (0,04 г, 0,097 ммоль, хиральное промежуточное соединение, полученное в примере 212) и 2-гидрокси-2-метилпропановой кислоты (0,012 г, 0,12 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (0,54 мл) обрабатывали триэтиламиноом (0,034 мл, 0,24 ммоль), затем гексафторфосфатом *O*-(бензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония (0,048 г, 0,13 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляли метанолом и ацетонитрилом и

очищали путем препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесями метанол/вода, содержащими 0,1% гидроксида аммония, с расходом 60 мл/мин) с получением целевого продукта (7 мг, 14%). Выделяли продукт в виде отдельного энантиомера. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,11 (с, 1H), 7,54 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 6,25 (кв., $J=7,2$ Гц, 1H), 5,08 (с, 1H), 4,88–4,77 (м, 1H), 4,73–4,60 (м, 1H), 4,50–4,35 (м, 1H), 4,29–4,09 (м, 2H), 3,85–3,73 (м, 2H), 2,55 (с, 3H), 1,73 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,37 (т, $J=6,3$ Гц, 3H), 1,26 (с, 3H), 1,22 (с, 3H). ЖХМС: расчет для $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{Cl}_7\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 498,2$; эксперимент: 498,2.

Пример 261. 4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-2-азетидин-3-ил-6-хлор-3-метоксибензонитрил



Стадия 1. 4-ацетил-6-хлор-2-йод-3-метоксибензонитрил

Раствор 1-(5-хлор-4-фтор-3-йод-2-метоксифенил)этанона (промежуточное соединение, полученное на стадии 3 примера 13) (18 г, 54 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (200 мл) обрабатывали цианидом калия (5,2 г, 81 ммоль) и перемешивали при 40°C в течение 6 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и выливали в смесь насыщенный раствор бикарбоната натрия/вода (1:1). Отделяли органический слой, промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушили сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением неочищенной коричневой маслянистой жидкости. Неочищенное вещество очищали путем колоночной флэш-хроматографии с использованием этилацетата в гексанах (0% – 30%) с получением целевого продукта (11 г, 61%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР

(300 МГц, CDCl₃) δ 7,60 (с, 1H), 3,81 (с, 3H), 2,62 (с, 3H).
ЖХМС: расчет для C₁₀H₈ClINO₂ (M+H)⁺: m/z = 335,9; эксперимент: 335,9.

Стадия 2. Трет-бутил-3-(3-ацетил-5-хлор-6-циано-2-метоксифенил)азетидин-1-карбоксилат

В колбу добавляли цинк (5,0 г, 77 ммоль) и высушенный в печи целит (520 мг) и колбу грели с использованием фена в глубоком вакууме в течение 5 минут, а затем повторно заполняли азотом. Добавляли *N,N*-диметилацетамид (53 мл), затем 1,2-дибромэтан (400 мкл, 4,6 ммоль) и смесь грели при 70°C в течение 15 минут, а затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь обрабатывали, добавляя по каплям хлортриметилсилан (580 мкл, 4,6 ммоль), и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь обрабатывали, добавляя по каплям раствор трет-бутил-3-йодазетидин-1-карбоксилата (16 г, 58 ммоль) в *N,N*-диметилацетамиде (26 мл) (поддерживали внутреннюю температуру ниже 40°C с использованием водяной бани), и грели при 40°C в течение 2 часов. Отфильтровывали цинк-йод-содержащий реагент (переносили через канюлю) через пластмассовый фильтр (который соответствующим образом закрывали для предотвращения воздействия внешней атмосферы) непосредственно в чистую сухую колбу, которую продували азотом. Реакционную смесь обрабатывали трис(дибензилиденацетон)дипалладием (0) (670 мг, 0,73 ммоль) и три(2-фурил)фосфином (340 мг, 1,5 ммоль) и дегазировали азотом в течение нескольких минут. Реакционную смесь быстро обрабатывали раствором 4-ацетил-6-хлор-2-йод-3-метоксибензонитрила (13 г, 39 ммоль) в *N,N*-диметилацетамиде (120 мл) (дегазированным азотом) и грели при 70°C в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (3x300 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (4x500 мл) и соевым раствором (1x500 мл), сушили сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением неочищенной темной маслянистой жидкости. Неочищенное вещество очищали путем колоночной флэш-

хроматографии с использованием этилацетата в гексанах (5% - 40%) с получением целевого продукта (12 г, 85%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,79 (с, 1H), 4,39-4,29 (м, 1H), 4,28-4,11 (м, 4H), 3,68 (с, 3H), 2,58 (с, 3H), 1,38 (с, 9H).

Стадия 3. Трет-бутил-3-[3-хлор-2-циано-5-(1-гидроксиэтил)-6-метоксифенил]азетидин-1-карбоксилат

Раствор (3aS)-1-метил-3,3-дифенилтетрагидро-3H-пирроло[1,2-с][1,3,2]оксазаборол (4,3 г, 16 ммоль) в тетрагидрофуране (46 мл) обрабатывали 1,0М комплексом боран-ТГФ в тетрагидрофуране (19 мл, 19 ммоль) и перемешивали при 20°C в течение 15 минут. Реакционную смесь охлаждали до -30°C и медленно обрабатывали раствором трет-бутил-3-(3-ацетил-5-хлор-6-циано-2-метоксифенил)азетидин-1-карбоксилата (5,7 г, 16 ммоль) в тетрагидрофуране (49 мл). Колбу, содержащую исходный кетон, промывали дополнительным количеством тетрагидрофурана (9 мл) и содержимое добавляли в реакционную смесь. После завершения добавления температура реакционной смеси составляла -20°C. Реакционную смесь нагревали до -5°C в течение 30 минут. Реакцию гасили водой при 0°C, смесь выливали в насыщенный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Отделяли водный слой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и соевым раствором, сушили сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением неочищенной темной маслянистой жидкости. Неочищенное вещество очищали путем колоночной флэш-хроматографии с использованием этилацетата в гексанах (0% - 100%) с получением целевого продукта (5,5 г, 97%) в виде бежевой пены, который представлял собой смесь 97:3 энантиомеров (времена удерживания = 12,19 мин и 13,18 мин; колонка Phenomenex Lux Cellulose C-2, 4,6 x 150 мм, размер частиц 5 микрон, элюировали 8% этанолом в гексанах с расходом 1 мл/мин). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,62 (с, 1H), 5,48 (д, J=4,6 Гц, 1H), 5,00-4,90 (м, 1H), 4,43-4,31 (м, 1H), 4,30-4,10 (м, 4H), 3,66 (с, 3H), 1,38 (с, 9H), 1,29 (д, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС: расчет для $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{O}_4$ ($[\text{M}-(t\text{-Bu})+\text{H}]+\text{H}$)⁺: m/z = 311,1;

эксперимент: 311,1.

Стадия 4. Трет-бутил-3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-метоксифенил}азетидин-1-карбоксилат

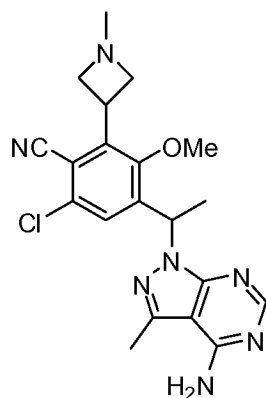
Раствор трет-бутил-3-[3-хлор-2-циано-5-(1-гидроксиэтил)-6-метоксифенил]азетидин-1-карбоксилата (8,6 мг, 23 ммоль) (смесь 97:3 энантиомеров, полученная на стадии 3) в метиленхлориде (220 мл) при 0°C обрабатывали триэтиламино (8,2 мл, 59 ммоль), затем ангидридом метансульфокислоты (6,1 г, 35 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 15 минут. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали водой и соевым раствором, сушили сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного мезилата, который использовали без дополнительной очистки. Раствор промежуточного неочищенного мезилата в N,N-диметилформамиде (82 мл) охлаждали до 0°C, обрабатывали гидридом натрия (1,2 г, 30 ммоль), (60% в минеральном масле) и перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Реакционную смесь обрабатывали, добавляя по каплям раствор трет-бутил-3-(3-хлор-2-циано-6-метокси-5-{1-[(метилсульфонил)окси]-этил}фенил)азетидин-1-карбоксилата (11 г, 24 ммоль) в N,N-диметилформамиде (170 мл) в течение 10 минут, и перемешивали при 0°C в течение 30 минут и грели при 50°C в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли водой и насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3x200 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (4x150 мл) и соевым раствором, сушили сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением неочищенной маслянистой жидкости. Неочищенное вещество очищали путем колоночной флэш-хроматографии (от 2% метанола/98% дихлорметана до 7% метанола/93% дихлорметана [дихлорметан содержал 0,5% триэтиламина]) с получением целевого продукта (9,1 г, 77% за 2 стадии) в виде смеси 9:1 энантиомеров. Полученное вещество разделяли путем хиральной ВЭЖХ (времена удерживания = 5,81 мин и 8,94 мин; колонка Chiracel AD-H, 20 x 250 мм, размер частиц 5 микрон, элюировали 10% этанолом в

гексанах с расходом 18 мл/мин, 10 мг/проба) с получением 6,9 г целевого вещества, соответствующего пику 1. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,11 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 6,25 (кв., $J=7,0$ Гц, 1H), 4,45-4,33 (м, 1H), 4,27-4,13 (м, 4H), 3,70 (с, 3H), 2,55 (с, 3H), 1,73 (д, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,37 (с, 9H). ЖХМС: расчет для $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}_7\text{O}_3$ ($[\text{M}-(t\text{-Bu})+\text{H}]+\text{H}$) $^+$: $m/z = 442,1$; эксперимент: 442,1.

Стадия 5. 4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-2-азетидин-3-ил-6-хлор-3-метоксибензонитрил

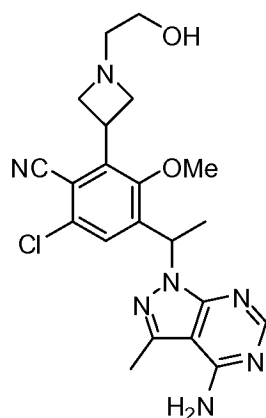
Раствор трет-бутил-3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-метоксифенил}азетидин-1-карбоксилата (1,7 г, 3,3 ммоль) в метиленхлориде (30 мл) обрабатывали трифторуксусной кислотой (20 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут. Концентрировали реакцию смесь с получением остатка, который разбавляли метанолом (50 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл). Полученный водный раствор разбавляли соевым раствором (50 мл) и экстрагировали смесью 5:1 дихлорметан/изопропанол (5x100 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением целевого продукта (1,4 г, 97%). Выделяли продукт в виде отдельного энантиомера. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,11 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,34 (шир.с, 2H), 6,24 (кв., $J=6,9$ Гц, 1H), 4,40-4,26 (м, 1H), 3,90-3,68 (м, 4H), 3,63 (с, 3H), 2,55 (с, 3H), 1,72 (д, $J=7,1$ Гц, 3H). ЖХМС: расчет для $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClN}_7\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 398,1$; эксперимент: 398,1.

Пример 262. 4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-метокси-2-(1-метилазетидин-3-ил) бензонитрил



Раствор 4-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-2-азетидин-3-ил-6-хлор-3-метоксибензонитрила (хиральное промежуточное соединение, полученное в примере 261) (50 мг, 0,13 ммоль) в метаноле (3 мл) обрабатывали цианоборгидридом натрия (20 мг, 0,31 ммоль), затем формальдегидом (37% в воде) (37 мкл, 0,50 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут. Реакцию гасили уксусной кислотой (170 мкл, 2,9 ммоль), смесь разбавляли метанолом и очищали путем препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,1% гидроксида аммония, с расходом 60 мл/мин) с получением целевого продукта (30 мг, 58%). Выделяли продукт в виде отдельного энантиомера. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,11 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,37 (шир.с, 2H), 6,23 (кв., $J=7,0$ Гц, 1H), 4,10-3,96 (м, 1H), 3,95-3,85 (м, 2H), 3,63 (с, 3H), 3,05-2,94 (м, 2H), 2,55 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,72 (д, $J=7,1$ Гц, 3H). ЖХМС: расчет для $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClN}_7\text{O}$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 412,2$; эксперимент: 412,1.

Пример 268. 4-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-2-[1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил]-3-метоксибензонитрил

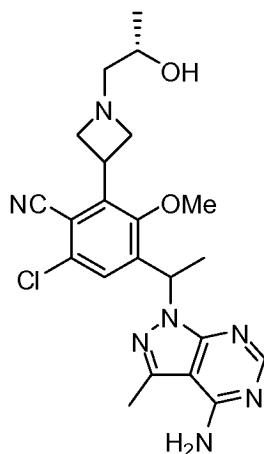


Раствор 4-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-2-азетидин-3-ил-6-хлор-3-метоксибензонитрила (хиральное промежуточное соединение, полученное в примере 261) (400 мг, 1,0 ммоль) в тетрагидрофуране (14 мл) обрабатывали триэтиламином (350 мкл, 2,5 ммоль) и 2-бромэтанолом (85 мкл, 1,2 ммоль) и перемешивали при 60°C в течение ночи. Концентрировали реакционную смесь, разбавляли метанолом и очищали путем препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,1% гидроксида аммония, с расходом 60 мл/мин) с получением целевого продукта (0,14 г, 31%). Выделяли продукт в виде отдельного энантиомера. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,11 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 6,24 (кв., J=6,9 Гц, 1H), 4,41 (т, J=5,4 Гц, 1H), 4,12-4,03 (м, 1H), 3,97-3,88 (м, 2H), 3,64 (с, 3H), 3,38-3,34 (м, 2H), 3,09-3,01 (м, 2H), 2,55 (с, 3H), 2,41 (т, J=5,9 Гц, 2H), 1,72 (д, J=7,0 Гц, 3H). ЖХМС: расчет для C₂₁H₂₅ClN₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 442,2; эксперимент: 442,2.

Соединения согласно примерам 268 и 269 синтезировали из того же хирального промежуточного соединения, полученного в примере 261. Согласно результатам определения кристаллической структуры соединения согласно примеру 269 атом углерода в положении 1 этан-1,1-диильной группы имел S-конфигурацию. Так как соединение согласно примеру 268 синтезировали из того же хирального промежуточного соединения, что и в примере 269, специалисты в данной области техники могут ожидать, что атом углерода в положении 1 этан-1,1-диильной группы в соединении согласно примеру 268 также имеет S-конфигурацию.

Соответственно, полагают, что соединение согласно примеру 268 представляет собой (S)-4-(1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-6-хлор-2-(1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил)-3-метоксибензонитрил.

Пример 269. 4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-2-{1-[(2S)-2-гидроксипропил]азетидин-3-ил}-3-метоксибензонитрил



Раствор 4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-2-азетидин-3-ил-6-хлор-3-метоксибензонитрила (хиральное промежуточное соединение, полученное в примере 261) (2,5 г, 6,3 ммоль) в этаноле (130 мл) обрабатывали (S)-(-)-метилоксираном (1,1 мл, 16 ммоль) и грели в микроволновом реакторе при 120°C в течение 25 минут. Концентрировали реакционную смесь с получением остатка, который очищали путем колоночной флэш-хроматографии с использованием метанола в дихлорметане (0% - 10%; метанол содержал 0,5% триэтиламина) и путем препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,1% гидроксида аммония, с расходом 60 мл/мин) с получением целевого продукта (0,76 г, 26%). Выделяли продукт в виде отдельного диастереомера. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,11 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,34 (шир.с, 2H), 6,23 (кв., J=7,0 Гц, 1H), 4,35 (шир.с, 1H), 4,14-3,99 (м, 1H), 3,98-3,87 (м, 2H), 3,64 (с, 3H), 3,60-3,52 (м, 1H), 3,13-2,99 (м, 2H), 2,55 (с, 3H), 2,28 (д, J=5,9 гц, 2H), 1,75-1,69 (м, 3H), 1,00 (д, J=6,2 Гц, 3H). ЖХМС: расчет для C₂₂H₂₇ClN₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 456,2; эксперимент:

456,2.

Определение кристаллической структуры соединения согласно примеру 269

C22, H26, N7, O2, CL1+H2O

ДАННЫЕ КРИСТАЛЛОВ: C22 H28 Cl F0 N7 O3, из смеси ACN/вода, бесцветные, игольчатые, ~0,500×0,070×0,050 мм, моноклинные, C2, $a = 25,941(7) \text{ \AA}$, $b = 4,9767(13) \text{ \AA}$, $c = 17,787(5) \text{ \AA}$, $\beta = 101,967(4)^\circ$, об. = $2246,3(10) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, $T = -100^\circ\text{C}$, масса согласно формуле = 473,96, плотность = $1,401 \text{ г/см}^3$, $\mu(\text{Mo}) = 0,21 \text{ мм}^{-1}$.

СБОР ДАННЫХ: система Bruker SMART APEX-II CCD, облучение MoK-альфа, стандартная фокусирующая трубка, мощность анода = 50 кВ × 42 мА, расстояние от кристалла до платины = 5,0 см, 512 × 512 пикселей/кадр, центр пучка = (256,13, 253,14), общее число кадров = 704, осцилляция/кадр = $0,50^\circ$, экспозиция/кадр = 120,1 сек/кадр, интеграция SAINT, hkl min/max = (-27, 34, -6, 6, -23, 11), ввод данных в shelx = 7578, уникальная выборка данных = 5186, диапазон два-тета = от 3,20 до $56,74^\circ$, полнота анализа до $56,74^\circ$ два-тета = 99,70%, $R(\text{int-}\sigma) = 0,0331$, использовали коррекцию SADABS.

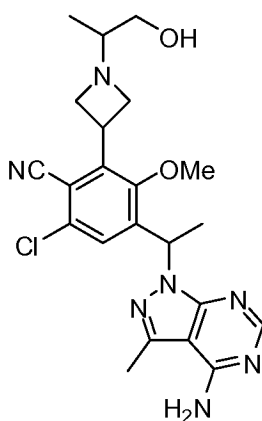
РЕШЕНИЕ И УТОЧНЕНИЕ: Структуру определяли с использованием XS(Shelxtl), уточнение проводили при помощи пакета программного обеспечения shelxtl, уточнение проводили по F^2 при помощи полноматричного метода наименьших квадратов, коэффициенты рассеяния приведены в таблицах Int. Tab. Vol C Tables 4.2.6.8 и 6.1.1.4, количество данных = 5186, количество ограничителей = 2, количество параметров = 313, отношение данные/параметры = 16,57, критерий соответствия $F^2 = 1,02$, индексы R [$I > 4\sigma(I)$] $R1 = 0,0524$, $wR2 = 0,1033$, индексы R (все данные) $R1 = 0,0826$, $wR2 = 0,1162$, макс. выраженный пик и впадина = 0,294 и -0,221 е/Å³, уточненный параметр Флэка = 0,05(8). Все атомы водорода за исключением атомов водорода NH2 и воды рассматривали как идеальные с использованием модели подвижных атомов (riding model).

РЕЗУЛЬТАТЫ: Асимметрическое звено содержит одну молекулу и

одну молекулу воды, как показано на фигуре 1, где термические эллипсоиды приведены с 50% достоверностью. Предсказанная структура была подтверждена. Абсолютную конфигурацию определяли на основании известной S-конфигурации атома C21. Определили, что атом C7 имел S-конфигурацию. Параметр Флэка также подтверждает правильность определения конфигурации. На основании кристаллической структуры полагают, что соединение согласно примеру 269 представляет собой 4-((S)-1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-6-хлор-2-(1-((S)-2-гидроксипропил)азетидин-3-ил)-3-метоксибензонитрил.

Кристаллическая структура показана на ФИГ. 1.

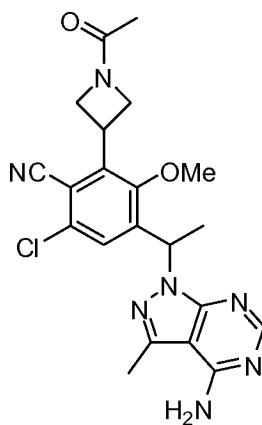
Примеры 272 и 273. Диастереомеры 4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-2-[1-(2-гидрокси-1-метилэтил)азетидин-3-ил]-3-метоксибензонитрила



Раствор 4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-2-азетидин-3-ил-6-хлор-3-метоксибензонитрила (40 мг, 0,10 ммоль) в метаноле (2 мл) обрабатывали цианоборгидридом натрия (16 мг, 0,25 ммоль), затем ацетолом (28 мкл, 0,40 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакцию гасили уксусной кислотой (100 мкл, 1,8 ммоль), смесь разбавляли метанолом и очищали путем препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,1% гидроксида аммония, с расходом 60 мл/мин) с получением целевых продуктов в виде смеси диастереомеров. Указанную смесь диастереомеров разделяли путем хиральной ВЭЖХ (RT = 3,70 мин и 6,58 мин; колонка Phenomenex Lux Cellulose C-4, 21,2 x 250 мм, размер частиц 5 микрон,

элюировали 20% этанолом в гексанах с расходом 18 мл/мин, 5 мг/проба) с получением целевого изомера, соответствующего пику 1 (соединение 272) (19 мг, 41%), и изомера, соответствующего пику 2 (соединение 273) (23 мг, 50%). Пик 1: ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,11 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,34 (шир.с, 2H), 6,24 (кв., $J=6,9$ Гц, 1H), 4,43 (т, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,07-3,82 (м, 3H), 3,64 (с, 3H), 3,31-3,24 (м, 1H), 3,17-3,06 (м, 2H), 3,06-2,97 (м, 1H), 2,55 (с, 3H), 2,21-2,11 (м, 1H), 1,72 (д, $J=7,1$ Гц, 3H), 0,81 (д, $J=6,3$ Гц, 3H). ЖХМС: расчет для $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClN}_7\text{O}_2$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 456,2$; эксперимент: 456,2. Пик 2: ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,11 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,35 (шир.с, 2H), 6,24 (кв., $J=7,0$ Гц, 1H), 4,43 (т, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,06-3,91 (м, 2H), 3,89-3,79 (м, 1H), 3,64 (с, 3H), 3,30-3,24 (м, 1H), 3,15-3,00 (м, 3H), 2,55 (с, 3H), 2,21-2,10 (м, 1H), 1,72 (д, $J=7,1$ Гц, 3H), 0,82 (д, $J=6,2$ Гц, 3H). ЖХМС: расчет для $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClN}_7\text{O}_2$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 456,2$; эксперимент: 456,2.

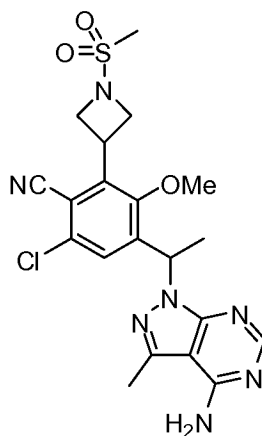
Пример 281. 2-(1-ацетилазетидин-3-ил)-4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-метоксибензонитрил



Раствор 4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-2-азетидин-3-ил-6-хлор-3-метоксибензонитрила (хиральное промежуточное соединение, полученное в примере 261) (60 мг, 0,15 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) при 0°C обрабатывали триэтиламино (53 мкл, 0,38 ммоль), затем ацетилхлоридом (13 мкл, 0,18 ммоль) и перемешивали при 20°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли метанолом и очищали

путем препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,1% гидроксида аммония, с расходом 60 мл/мин) с получением целевого продукта (39 мг, 59%). Выделяли продукт в виде отдельного энантиомера. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,11 (с, 1H), 7,52 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,36 (шир.с, 2H), 6,26 (кв., $J=7,0$ Гц, 1H), 4,57-4,36 (м, 3H), 4,30-4,21 (м, 1H), 4,18-4,08 (м, 1H), 3,71 (д, $J=3,1$ Гц, 3H), 2,55 (с, 3H), 1,78-1,71 (м, 6H). ЖХМС: расчет для $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClN}_7\text{O}_2$ (M+H) $^+$: m/z = 440,2; эксперимент: 440,1.

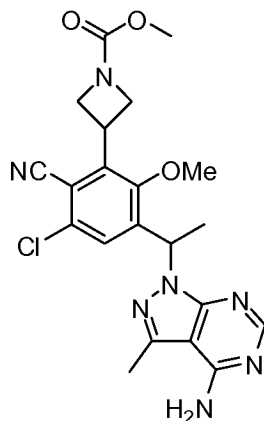
Пример 285. 4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-метокси-2-[1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил]бензонитрил



Раствор 4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-2-азетидин-3-ил-6-хлор-3-метоксибензонитрила (хиральное промежуточное соединение, полученное в примере 261) (40 мг, 0,10 ммоль) в дихлорметане (1 мл) обрабатывали триэтиламином (35 мкл, 0,25 ммоль), охлаждали до 0°C, обрабатывали метансульфонилхлоридом (9,3 мкл, 0,12 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли метанолом и очищали путем препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,1% гидроксида аммония, с расходом 60 мл/мин) с получением целевого продукта (20 мг, 42%). Выделяли продукт в виде отдельного энантиомера. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,12 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,35 (шир.с, 2H), 6,25 (кв., $J=7,0$ Гц, 1H), 4,54-4,40 (м, 1H), 4,27-4,12 (м,

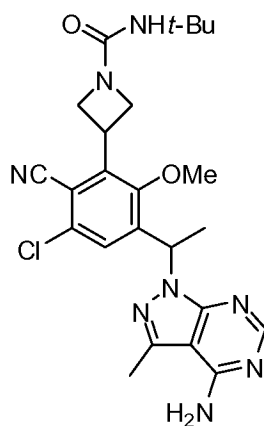
4H), 3,68 (с, 3H), 3,01 (с, 3H), 2,55 (с, 3H), 1,74 (д, J=7,1 Гц, 3H). ЖХМС: расчет для C₂₀H₂₃ClN₇O₃S (M+H)⁺: m/z = 476,1; эксперимент: 476,1.

Пример 289. Метил-3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-метоксифенил}азетидин-1-карбоксилат



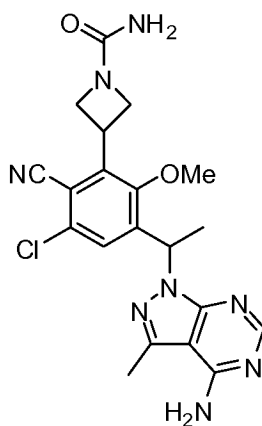
Раствор 4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-2-азетидин-3-ил-6-хлор-3-метоксибензонитрила (хиральное промежуточное соединение, полученное в примере 261) (20 мг, 0,05 ммоль) в дихлорметане (1 мл) обрабатывали триэтиламином (20 мкл, 0,14 ммоль), затем метилхлорформиатом (4,7 мкл, 0,06 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли метанолом и очищали путем препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,1% гидроксида аммония, с расходом 60 мл/мин) с получением целевого продукта (12 мг, 52%). Выделяли продукт в виде отдельного энантиомера. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,11 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,34 (шир.с, 2H), 6,25 (кв., J=7,0 Гц, 1H), 4,53-4,38 (м, 1H), 4,36-4,17 (м, 4H), 3,71 (с, 3H), 3,55 (с, 3H), 2,55 (с, 3H), 1,73 (д, J=7,1 Гц, 3H). ЖХМС: расчет для C₂₁H₂₃ClN₇O₃ (M+H)⁺: m/z = 456,2; эксперимент: 456,1.

Пример 292. 3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-метоксифенил}-N-(трет-бутил)азетидин-1-карбоксамид



Раствор 4-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-2-азетидин-3-ил-6-хлор-3-метоксибензонитрила (хиральное промежуточное соединение, полученное в примере 261) (20 мг, 0,05 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (1 мл) обрабатывали триэтиламином (20 мкл, 0,14 ммоль), затем 2-изоцианато-2-метилпропаном (7,2 мкл, 0,063 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли метанолом и очищали путем препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,1% гидроксида аммония, с расходом 60 мл/мин) с получением целевого продукта (16 мг, 64%). Выделяли продукт в виде отдельного энантиомера. ЖХМС: расчет для $C_{24}H_{30}ClN_8O_2$ (M+H)⁺: $m/z = 497,2$; эксперимент: 497,2.

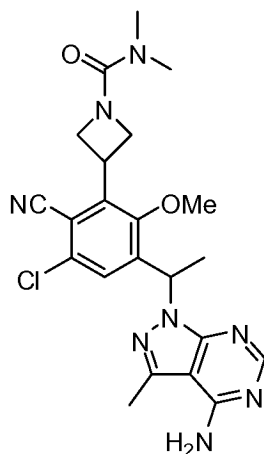
Пример 293. 3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-метоксифенил}азетидин-1-карбоксамид



Раствор 3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-метоксифенил}-*N*-(трет-бутил)азетидин-1-карбоксамида (хиральное промежуточное

соединение, полученное в примере 292) (16 мг, 0,032 ммоль) в трифторуксусной кислоте (2 мл) грели в микроволновом реакторе при 120°C в течение 10 минут. Реакционную смесь разбавляли метанолом и очищали путем препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,1% гидроксида аммония, с расходом 60 мл/мин) с получением целевого продукта (7 мг, 50%). Выделяли продукт в виде отдельного энантиомера. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,12 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,35 (шир.с, 2H), 6,28 (кв., J=6,9 Гц, 1H), 5,70 (шир.с, 1H), 4,62-4,49 (м, 1H), 4,34-4,20 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,78-3,49 (м, 2H), 2,55 (с, 3H), 1,73 (д, J=7,0 Гц, 3H). ЖХМС: расчет для C₂₀H₂₂ClN₈O₂ (M+H)⁺: m/z = 441,2; эксперимент: 441,1.

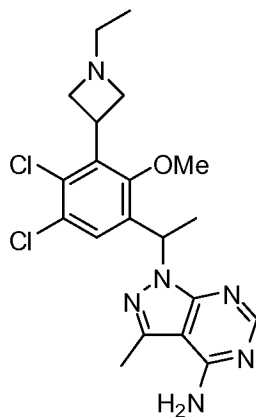
Пример 296. 3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-метоксифенил}-*N,N*-диметилазетидин-1-карбоксамид



Раствор 4-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-2-азетидин-3-ил-6-хлор-3-метоксибензонитрила (хиральное промежуточное соединение, полученное в примере 261) (40 мг, 0,10 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) обрабатывали триэтиламино (40 мкл, 0,29 ммоль), затем *p*-нитрофенилхлорформиа (23 мкл, 0,13 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли метанолом и очищали путем препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,1% гидроксида аммония, с

расходом 60 мл/мин) с получением целевого продукта, который немедленно использовали. Раствор промежуточного *p*-нитрофенилкарбамата в тетрагидрофуране (1 мл) обрабатывали триэтиламино (15 мкл, 0,11 ммоль), затем 1,0М раствором диметиламина в тетрагидрофуране (150 мкл, 0,15 ммоль) и грели в закрытой пробирке при 60°C в течение 2 часов. Концентрировали реакционную смесь, разбавляли метанолом и очищали путем препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,1% гидроксида аммония, с расходом 60 мл/мин) с получением целевого продукта (13 мг, 28%). Выделяли продукт в виде отдельного энантиомера. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,11 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,36 (шир.с, 2H), 6,25 (кв., J=7,0 Гц, 1H), 4,44-4,23 (м, 3H), 4,22-4,10 (м, 2H), 3,69 (с, 3H), 2,76 (с, 6H), 2,55 (с, 3H), 1,73 (д, J=7,1 Гц, 3H). ЖХМС: расчет для C₂₂H₂₆ClN₈O₂ (M+H)⁺: m/z = 469,2; эксперимент: 469,1.

Пример 298. 1-{1-[4,5-дихлор-3-(1-этилазетидин-3-ил)-2-метоксифенил]этил}-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин



Стадия 1. 1-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)этанон

Раствор 3,4-дихлорфенола [AK Scientific] (30 г, 18 ммоль) в ацетилхлориде (19 мл, 270 ммоль) перемешивали при 60°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до 20°C, обрабатывали, добавляя по частям трихлорид алюминия (37 г, 280 ммоль), и грели при 180°C в течение 30 минут. Реакционную смесь охлаждали до 20°C, и раствор затвердевал с образованием твердого блока, который было непросто разрушить. Указанное

вещество охлаждали до 0°C и реакцию медленно гасили, добавляя по частям 1М HCl. Твердый блок вещества медленно разрушался при добавлении достаточного количества HCl, и полученную гетерогенную смесь перемешивали при 20°C в течение ночи до достижения однородности. Отфильтровывали твердое вещество, промывали большим количеством воды и сушили в вакууме с получением целевого продукта (38 г, количественный выход) в качестве бежевого твердого вещества.

Стадия 2. 1-(4,5-дихлор-2-гидрокси-3-йодфенил)этанон

Раствор 1-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)этанона (12 г, 59 ммоль) в уксусной кислоте (70 мл) обрабатывали *N*-йодсукцинимидом (16 г, 71 ммоль) и перемешивали при 90°C в течение 18 часов. Реакционную смесь обрабатывали дополнительным количеством *N*-йодсукцинимида (8 г, 36 ммоль) и перемешивали при 90°C в течение 4 часов. Концентрировали реакционную смесь, разбавляли этилацетатом и гасили насыщенным бикарбонатом натрия до прекращения выделения газа. Отделяли органический слой и повторно экстрагировали водный слой этилацетатом. Сушили объединенные органические слои и концентрировали с получением коричневого твердого вещества. Полученное вещество перекристаллизовывали из метанола с получением целевого продукта (9,0 г, 46%) в виде бежевого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 13,36 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 2,65 (с, 3H). ЖХМС: расчет для C₈H₆Cl₂IO₂ (M+H)⁺: m/z = 330,9, 332,9; эксперимент: 330,8, 332,9.

Стадия 3. 1-(4,5-дихлор-3-йод-2-метоксифенил)этанон

Раствор 1-(4,5-дихлор-2-гидрокси-3-йодфенил)этанона (16 г, 47 ммоль) и карбоната калия (17 г, 120 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (40 мл) обрабатывали метилиодидом (6,4 мл, 100 ммоль) и перемешивали при 60°C в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (2х). Объединенные органические слои сушили сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного твердого вещества. Неочищенное вещество очищали путем колоночной флэш-хроматографии с использованием этилацетата в

гексанах (5% - 30%) с получением целевого продукта (14 г, 84%) в виде оранжевого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,69 (с, 1H), 3,79 (с, 3H), 2,60 (с, 3H). ЖХМС: расчет для $\text{C}_9\text{H}_8\text{Cl}_2\text{IO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 344,9, 346,9; эксперимент: 344,8, 346,9.

Стадия 4. Трет-бутил-3-(3-ацетил-5,6-дихлор-2-метоксифенил)азетидин-1-карбоксилат

Суспендировали цинк (4,5 г, 69 ммоль) с 1,2-дибромэтаном (420 мкл, 4,9 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (54 мл). Смесь грели при 70°C в течение 10 минут, а затем охлаждали до комнатной температуры. По каплям добавляли хлортриметилсилан (620 мкл, 4,9 ммоль) и продолжали перемешивать в течение 1 часа. Затем добавляли раствор трет-бутил-3-йодазетидин-1-карбоксилата (17 г, 61 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (30 мл) и смесь грели при 40°C в течение 1 часа, после чего быстро добавляли смесь 1-(4,5-дихлор-3-йод-2-метоксифенил)этанона (14 г, 41 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (710 мг, 0,77 ммоль) и три(2-фурил)фосфина (360 мг, 1,6 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (120 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакционную смесь разделяли в этилацетате и насыщенном растворе хлорида аммония. Органический слой промывали водой, сушили сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали путем колоночной флэш-хроматографии с использованием этилацетата в гексанах (0% - 25%) с получением целевого продукта (12 г, 77%). ЖХМС: расчет для $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{NO}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: m/z = 396,1; эксперимент: 396,0.

Стадия 5. Трет-бутил-3-[2,3-дихлор-5-(1-гидроксиэтил)-6-метоксифенил]азетидин-1-карбоксилат

Раствор трет-бутил-3-(3-ацетил-5,6-дихлор-2-метоксифенил)азетидин-1-карбоксилата (9,6 г, 26 ммоль) в метаноле (240 мл) при 0°C обрабатывали, добавляя по частям тетрагидроборат натрия (1,9 г, 51 ммоль) в течение 5 минут, и перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Реакцию гасили уксусной кислотой (7,3 мл, 130 ммоль) при 0°C и смесь обрабатывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (~50 мл).

Концентрировали реакционную смесь для удаления большей части метанола (до ~60 мл), выливали в насыщенный раствор бикарбоната натрия (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x200 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой и соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением целевого продукта (9,6 г, количественный выход), который использовали без дополнительной очистки. ЖХМС: расчет для $C_{13}H_{16}Cl_2NO_4$ ($[M-(t-Bu)+H]+H$)⁺: $m/z = 320,0$; эксперимент: 320,0.

Стадия 6. Трет-бутил-3-[2,3-дихлор-5-(1-хлорэтил)-6-метоксифенил]азетидин-1-карбоксилат

К твердому хлорангидриду циануровой кислоты (2,2 г, 12 ммоль) при комнатной температуре добавляли *N,N*-диметилформамид (0,92 мл, 12 ммоль) (ДМФ поглощался твердым веществом). Смесь оставляли отстаиваться на 10 минут, обрабатывали метиленхлоридом (60 мл) и перемешивали в течение нескольких минут для разрушения твердого вещества. Реакционную смесь обрабатывали раствором трет-бутил-3-[2,3-дихлор-5-(1-гидроксиэтил)-6-метоксифенил]азетидин-1-карбоксилата (3,0 г, 8,0 ммоль) в метиленхлориде (30 мл) и перемешивали при 35-40°C в течение 2 часов. Реакционную смесь обрабатывали дополнительным количеством *N,N*-диметилформамида (1 мл) и перемешивали при 35-40°C в течение 4 часов. Для взаимодействия требовалась дополнительная обработка *N,N*-диметилформамидом (1 мл) при перемешивании при 35-40°C в течение ночи, которая обеспечивала завершение взаимодействия. Реакционную смесь разбавляли водой и дихлорметаном. Отделяли органическую фазу и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, водой и соевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка. Неочищенное вещество очищали путем колоночной флэш-хроматографии с использованием этилацетата в гексанах (5% - 40%) с получением целевого продукта (2,8 г, 90%). ЖХМС: расчет для $C_{13}H_{15}Cl_3NO_3$ ($[M-(t-Bu)+H]+H$)⁺: $m/z = 338,0, 340,0$; эксперимент: 337,9, 339,9.

Стадия 7. Трет-бутил-3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)этил]-5,6-дихлор-2-метоксифенил}азетидин-1-карбоксилат

Раствор трет-бутил-3-[2,3-дихлор-5-(1-хлорэтил)-6-метоксифенил]азетидин-1-карбоксилата (1,0 г, 2,5 ммоль) и 3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (0,43 г, 2,9 ммоль) в N,N-диметилформамиде (23 мл) обрабатывали карбонатом цезия (1,2 г, 3,8 ммоль) и йодидом калия (42 мг, 0,25 ммоль) и грели при 100°C в течение 10 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (75 мл) и водой (25 мл). Отделяли водный слой и повторно экстрагировали этилацетатом (2x 50 мл). Объединенные органические слои промывали водой, насыщенным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка. Неочищенное вещество очищали путем колоночной флэш-хроматографии с использованием метанола в дихлорметане (0% - 10%) с получением целевого продукта (0,97 г, 75%). ЖХМС: расчет для C₂₃H₂₉Cl₂N₆O₃ (M+H)⁺: m/z = 507,2, 509,2; эксперимент: 507,0, 509,0.

Стадия 8. 1-[1-(3-азетидин-3-ил-4,5-дихлор-2-метоксифенил)этил]-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

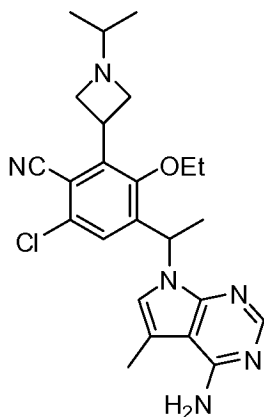
Раствор трет-бутил-3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)этил]-5,6-дихлор-2-метоксифенил}азетидин-1-карбоксилата (0,97 г, 1,9 ммоль) в метиленхлориде (20 мл) обрабатывали трифторуксусной кислотой (10 мл) и перемешивали при 20°C в течение 30 минут. Концентрировали реакционную смесь и разбавляли остаток метанолом (~20 мл) и обрабатывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (до pH~8). Концентрировали реакционную смесь для удаления метанола. Маслянистую жидкость, суспендированную в водном слое, экстрагировали смесью 5:1 дихлорметан/изопропанол, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением целевого продукта (0,77 г, 99%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: расчет для C₁₈H₂₁Cl₂N₆O (M+H)⁺: m/z = 407,1, 409,1;

эксперимент: 407,0, 409,0.

Стадия 9. 1-{1-[4,5-дихлор-3-(1-этилазетидин-3-ил)-2-метоксифенил]этил}-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амин

Раствор 1-[1-(3-азетидин-3-ил-4,5-дихлор-2-метоксифенил)этил]-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амина (40 мг, 0,098 ммоль) в метаноле (2,6 мл) обрабатывали цианоборгидридом натрия (15 мг, 0,25 ммоль), затем ацетальдегидом (22 мкл, 0,39 ммоль) и перемешивали при 20°C в течение 20 минут. Реакцию гасили уксусной кислотой (130 мкл, 2,3 ммоль), смесь разбавляли метанолом и очищали путем препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,1% гидроксида аммония, с расходом 60 мл/мин) с получением целевого продукта в виде смеси энантиомеров. Полученную рацемическую смесь разделяли путем хиральной ВЭЖХ (RT = 18,6 мин и 22,0 мин; колонка Phenomenex Lux Cellulose C-4, 21,2 x 250 мм, размер частиц 5 микрон, элюировали 5% этанолом в гексанах с расходом 18 мл/мин, 2,5 мг/проба) с получением целевого изомера, соответствующего пику 1 (11 мг, 26%). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,11 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,33 (шир.с, 2H), 6,21 (кв., J=6,9 Гц, 1H), 3,98-3,77 (м, 3H), 3,57 (с, 3H), 2,92-2,83 (м, 1H), 2,79-2,72 (м, 1H), 2,55 (с, 3H), 2,35-2,22 (м, 2H), 1,70 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,86 (т, J=7,1 Гц, 3H). ЖХМС: расчет для C₂₀H₂₅Cl₂N₆O (M+H)⁺: m/z = 435,1; эксперимент: 435,0.

Пример 307. 4-[1-(4-амино-5-метил-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-(1-изопропилазетидин-3-ил) бензонитрил



Стадия 1. Трет-бутил-3-{3-[1-(4-амино-5-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил}азетидин-1-карбоксилат

Целевое соединение получали с 18% выходом согласно способу, описанному на стадии 5 примера 212 (хиральное промежуточное соединение), с использованием 5-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-аминa [ACES Pharma] вместо 3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-аминa в качестве исходного вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,13 (с, 1H), 6,93 (шир.с, 1H), 6,79 (с, 1H), 6,17 (кв., $J=7,1$ Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,40-4,27 (м, 4H), 4,27-4,18 (м, 1H), 4,03-3,92 (м, 1H), 3,80-3,70 (м, 1H), 2,43 (с, 3H), 1,74 (д, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,43 (с, 9H), 1,40 (т, $J=7,0$ Гц, 3H). ЖХМС: расчет для $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{ClN}_6\text{O}_3$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 511,2$; эксперимент: 511,2.

Стадия 2. 4-[1-(4-амино-5-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)этил]-2-азетидин-3-ил-6-хлор-3-этоксibenзонитрил

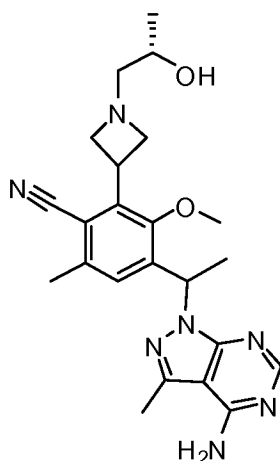
Целевое соединение получали с 99% выходом согласно способу, описанному на стадии 6 примера 212, с использованием трет-бутил-3-{3-[1-(4-амино-5-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил}азетидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил-3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил}азетидин-1-карбоксилата в качестве исходного вещества. ЖХМС: расчет для $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClN}_6\text{O}$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 411,2$; эксперимент: 411,1.

Стадия 3. 4-[1-(4-амино-5-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-(1-изопропилазетидин-3-ил)бензонитрил

Целевое соединение получали с 65% выходом согласно способу, описанному в примере 213, с использованием 4-[1-(4-амино-5-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)этил]-2-азетидин-3-ил-6-хлор-3-этоксibenзонитрила вместо 4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-2-азетидин-3-ил-6-хлор-3-этоксibenзонитрила и ацетона вместо формальдегида в качестве исходных веществ. Выделяли продукт в виде отдельного

энантиомера. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 7,95 (с, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,16-7,13 (м, 1H), 6,58 (с, 2H), 6,11 (кв., $J=7,1$ Гц, 1H), 4,04-3,67 (м, 5H), 3,04-2,92 (м, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,27-2,12 (м, 1H), 1,69 (д, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,30 (т, $J=6,9$ Гц, 3H), 0,85 (дд, $J=6,1, 1,8$ Гц, 6H). ЖХМС: расчет для $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{ClN}_6\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 453,2; эксперимент: 453,3.

Пример 315. 4-[-1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-2-{1-[(2S) -2-гидроксипропил]азетидин-3-ил}-3-метокси-6-метилбензонитрил



Стадия 1. 4-ацетил-5-гидрокси-2-метилбензонитрил

1-(4-Бром-2-гидрокси-5-метилфенил)этанон (8,5 г, 37 ммоль, Alfa Aesar, кат.№ H29125) объединяли с цианидом цинка (8,7 г, 74 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (75 мл) дегазировали азотом и добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (1,0 г, 1,1 ммоль) и (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-диил) бис(дифенилфосфин) (1,5 г, 2,6 ммоль). Реакционную смесь снова дегазировали азотом и нагревали до 120°C, прохождение взаимодействия отслеживали путем ЖХ/МС. После нагревания в течение 18 часов взаимодействие завершалось, реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, помещали в этилацетат и промывали водой (2х), солевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали с получением неочищенного продукта в виде темной янтарной маслянистой жидкости. Продукт очищали путем ФСС (колоночная флэш-хроматография) на силикагеле, элюируя с градиентом смесями гексан:этилацетат, с получением 4-ацетил-5-гидрокси-2-метилбензонитрила в виде твердого вещества (6,3 г,

98%). ЖХМС: расчет для $C_{10}H_{10}NO_2$ $(M+N)^+$: $m/z = 176,1$; эксперимент: 176,2.

Стадия 2. 4-ацетил-3-гидрокси-2-йод-6-метилбензонитрил

4-Ацетил-5-гидрокси-2-метилбензонитрил (6,7 г, 38 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (80 мл) и добавляли *N*-йодсукцинимид (10 г, 46 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C на масляной бане, прохождение взаимодействия отслеживали путем ЖХ/МС. После нагревания в течение 4 часов взаимодействие завершалось. Смесь оставляли охлаждаться и концентрировали в вакууме с получением темной маслянистой жидкости. Маслянистую жидкость помещали в этилацетат и промывали водой, бикарбонатом натрия (3х, пока смесь не становилась слегка щелочной), соевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали с получением неочищенного продукта в виде темной маслянистой жидкости. Продукт очищали путем FCC на силикагеле, элюируя с градиентом смесями гексан:этилацетат, с получением 4-ацетил-3-гидрокси-2-йод-6-метилбензонитрила в виде бледно-желтого твердого вещества (7,2 г, 62%). ЖХМС: расчет для $C_{10}H_9INO_2$ $(M+N)^+$: $m/z = 301,9$; эксперимент: 301,9.

Стадия 3: 4-ацетил-2-йод-3-метокси-6-метилбензонитрил

4-Ацетил-3-гидрокси-2-йод-6-метилбензонитрил (5,0 г, 17 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (50 мл) и добавляли карбонат калия (4,6 г, 33 ммоль) и метилиодид (2,1 мл, 33 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 60°C, прохождение взаимодействия отслеживали путем ЖХ/МС. После нагревания в течение 2 часов взаимодействие завершалось. Смесь оставляли охлаждаться, разбавляли этилацетатом (300 мл) и фильтровали для удаления оставшихся твердых веществ. Органический слой промывали водой (3х), соевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали с получением неочищенного продукта в виде темного твердого вещества. Продукт очищали путем FCC на силикагеле, элюируя с градиентом смесями гексан:этилацетат, с получением 4-ацетил-3-метокси-2-йод-6-метилбензонитрила в виде бледно-желтого кристаллического твердого вещества (5,0 г, 96%). ЖХМС: расчет для $C_{11}H_{11}INO_2$ $(M+N)^+$: $m/z = 315,9$; эксперимент:

316,0.

Стадия 4. Трет-бутил-3-(3-ацетил-6-циано-2-метокси-5-метилфенил) азетидин-1-карбоксилат

Цинк (1,70 г, 26,0 ммоль) и целит (высушенный в печи, 500 мг) совместно измельчали в колбе до получения гомогенного твердого вещества, колбу нагревали с использованием фена в глубоком вакууме в течение 5 минут, а затем повторно заполняли азотом. Твердые вещества суспендировали в *N,N*-диметилацетамиде (4,2 мл) и добавляли 1,2-дибромэтан (0,13 мл, 1,5 ммоль). Реакционную смесь грели при 70°C в течение 30 минут, а затем охлаждали до комнатной температуры. По каплям добавляли хлортриметилсилан (0,16 мл, 1,3 ммоль) и продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем медленно добавляли раствор *трет*-бутил-3-йодазетидин-1-карбоксилата (2,70 г, 9,52 ммоль) в *N,N*-диметилацетамиде (4,35 мл) и полученную смесь грели при 50°C в течение 2 часов. Цинк-йод-содержащий реагент оставляли охлаждаться до комнатной температуры, отбирали при помощи шприца и фильтровали через фильтр PTFE (оборудованный иглой) непосредственно в суспензию трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (0,111 г, 0,121 ммоль) и три(2-фурил)фосфина (0,056 г, 0,24 ммоль) и 4-ацетил-2-йод-3-метокси-6-метилбензонитрила (2,0 г, 6,3 ммоль) в *N,N*-диметилацетамиде (19,6 мл), предварительно дегазированную путем продувания N₂. Реакционную смесь снова дегазировали азотом и нагревали до 70°C. После нагревания в течение 30 минут взаимодействие завершалось согласно результатам ЖХ/МС. Смесь оставляли охлаждаться, помещали в этилацетат и промывали водой, соевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали с получением неочищенного продукта в виде маслянистой жидкости. Продукт очищали путем FCC на силикагеле, элюируя с градиентом смесями гексан:этилацетат, с получением *трет*-бутил-3-(3-ацетил-6-циано-2-метокси-5-метилфенил) азетидин-1-карбоксилата в виде прозрачной маслянистой жидкости (1,8 г, 82%). ЖХМС: расчет для C₁₅H₁₇N₂O₄ (M+H)⁺: m/z = 289,1; эксперимент: 289,1.

Стадия 5. Трет-бутил-3-[2-циано-5-(1-гидроксиэтил)-6-метокси-3-метилфенил]азетидин-1-карбоксилат

Трет-бутил-3-(3-ацетил-6-циано-2-метокси-5-метилфенил)азетидин-1-карбоксилат (2,2 г, 6,4 ммоль) растворяли в метаноле (20 мл) и охлаждали на ледяной бане. По частям добавляли тетрагидроборат натрия (0,26 г, 7,0 ммоль) и прохождение взаимодействия отслеживали путем ЖХ/МС. После перемешивания в течение 1 часа взаимодействие завершилось. Смесь разбавляли этилацетатом и водой. Объединенные органические слои промывали водой, насыщенным бикарбонатом натрия, соевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали с получением неочищенного *трет-бутил-3-[2-циано-5-(1-гидроксиэтил)-6-метокси-3-метилфенил]азетидин-1-карбоксилата* в виде желтой пены (2,1 г, 99%). ЖХМС: расчет для $C_{15}H_{19}N_2O_4$ (M+H)⁺: m/z = 291,1; эксперимент: 291,1.

Стадия 6. Трет-бутил-3-[3-(1-хлорэтил)-6-циано-2-метокси-5-метилфенил]азетидин-1-карбоксилат

Трет-бутил-3-[2-циано-5-(1-гидроксиэтил)-6-метокси-3-метилфенил]азетидин-1-карбоксилат (2,1 г, 6,4 ммоль) помещали в метиленхлорид (50,0 мл) и N,N-диметилформамид (0,59 мл), охлаждали на ледяной бане и медленно добавляли тионилхлорид (0,56 мл, 7,7 ммоль). После перемешивания в течение 2 часов взаимодействие завершилось согласно результатам ЖХ/МС и смесь разделяли в этилацетате и воде. Объединенные органические слои промывали водой, насыщенным бикарбонатом натрия, соевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали с получением неочищенного *трет-бутил-3-[3-(1-хлорэтил)-6-циано-2-метокси-5-метилфенил]азетидин-1-карбоксилата* в виде маслянистой жидкости (2,2 г, 100%). ЖХМС: расчет для $C_{15}H_{18}ClN_2O_3$ (M+H)⁺: m/z = 309,1; эксперимент: 309,1.

Стадия 7. Трет-бутил-3-{3-[-1-(4-амино-3-метил-1H-пирозоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-циано-2-метокси-5-метилфенил}азетидин-1-карбоксилат

Трет-бутил-3-[3-(1-хлорэтил)-6-циано-2-метокси-5-метилфенил]азетидин-1-карбоксилат (2,3 г, 6,3 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (68 мл) совместно с карбонатом цезия

(4,1 г, 13 ммоль) и 3-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амином (1,4 г, 9,4 ммоль) и нагревали на масляной бане до 80°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 18 часов и оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Реакционную смесь помещали в этилацетат, фильтровали, промывали водой, соевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали с получением неочищенного продукта. Продукт очищали путем FCC на силикагеле, элюируя с градиентом смесями (гексан:10% этанол в этилацетате), с получением *трет*-бутил-3-{3-[-1-(4-амино-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-циано-2-метокси-5-метилфенил}азетидин-1-карбоксилата в виде полутвердого вещества (1,5 г, 50%). ЖХМС: расчет для C₂₅H₃₂N₇O₃ (M+H)⁺: m/z = 478,2; эксперимент: 478,2. Энантиомеры разделяли на хиральной колонке для ВЭЖХ с использованием колонки Phenomenex LUX Cellulose, 21,1 x 250 мм, 5 микрон, 15% этанол в гексане, 18 мл/мин, ~5 мг/проба, с получением: первого пика, время удерживания: 2,1 минуты, *трет*-бутил-3-{3-[-1-(4-амино-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-циано-2-метокси-5-метилфенил}азетидин-1-карбоксилат; второго пика, время удерживания: 3,9 минуты, *трет*-бутил-3-{3-[-1-(4-амино-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-циано-2-метокси-5-метилфенил}азетидин-1-карбоксилат.

Стадия 8. Бис(трифторацетат) 4-[1-(4-амино-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-2-азетидин-3-ил-3-метокси-6-метилбензонитрила

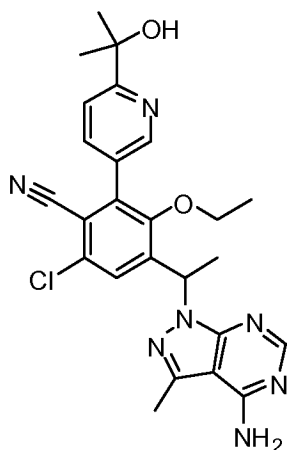
Трет-бутил-3-{3-[-1-(4-амино-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-циано-2-метокси-5-метилфенил}азетидин-1-карбоксилат (0,35 г, 0,73 ммоль) (пик 1, стадия 7) растворяли в метиленхлориде (3,0 мл) и трифторуксусной кислоте (1,0 мл) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 1 часа взаимодействие завершалось согласно результатам ЖХ/МС. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением бис(трифторацетата) 4-[1-(4-амино-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-2-азетидин-3-ил-3-метокси-6-метилбензонитрила в виде вязкой янтарной маслянистой жидкости

(0,50 г, 100%). ЖХМС: расчет для $C_{20}H_{24}N_7O$ $(M+H)^+$: $m/z = 378,2$; эксперимент: 378,2.

Стадия 9. 4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-2-{1-[(2S)-2-гидроксипропил]азетидин-3-ил}-3-метокси-6-метилбензонитрил

Бис(трифторацетат) 4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-2-азетидин-3-ил-3-метокси-6-метилбензонитрила (0,074 г, 0,10 ммоль) растворяли в этаноле (3,0 мл) и DIPEA (0,071 мл, 0,41 ммоль) и добавляли (S)-(-)-метилоксиран (0,0071 г, 0,12 ммоль). Реакционную смесь нагревали в закрытой пробирке до 90°C, прохождение взаимодействия отслеживали путем ЖХ/МС. После нагревания в течение 6 часов реакционную смесь очищали без дополнительной обработки путем препаративной ЖХМС на колонке C-18, элюируя с градиентом смесями вода:ацетонитрил, содержащими буфер с pH 10, с получением титульного соединения в виде белого аморфного твердого вещества (0,018 г, 40%). Выделяли продукт в виде отдельного энантиомера. ЖХМС: расчет для $C_{23}H_{30}N_7O_2$ $(M+H)^+$: $m/z = 436,2$; эксперимент: 436,3. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,09 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 6,22 (кв., $J=7,1$ Гц, 1H), 4,34 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 4,09-3,83 (м, 3H), 3,60 (с, 3H), 3,58-3,51 (м, 1H), 3,12-2,95 (м, 2H), 2,55 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,27 (д, $J=5,9$ Гц, 2H), 1,71 (д, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,00 (д, $J=6,2$ Гц, 3H).

Пример 316. 4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-[6-(1-гидрокси-1-метилэтил)пиридин-3-ил]бензонитрил



Стадия 1. 5-бром-N-метокси-N-метилпиридин-2-карбоксаимид

Гидрохлорид *N,O*-диметилгидроксиламина (500 мг, 5 ммоль) добавляли в смесь гексафторфосфата *N,N,N',N'*-тетраметил-*O*-(7-азабензотриазол-1-ил)урония (1400 мг, 3,7 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламина (1000 мкл, 7 ммоль) и 5-бромпиридин-2-карбоновой кислоты (500 мг, 2 ммоль, Frontier Scientific, кат.№ В1704) в *N,N*-диметилформамиде (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, взаимодействие завершалось согласно результатам ЖХ/МС. Реакционную смесь разделяли в воде и EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Продукт очищали путем FCC на силикагеле, элюируя с градиентом (0-30%) смесями гексан:EtOAc, с получением 5-бром-*N*-метокси-*N*-метилпиридин-2-карбоксаида в виде прозрачной маслянистой жидкости (0,50 г, 60%). ЖХМС: расчет для C₈H₁₀BrN₂O₂ (M+H)⁺: m/z = 244,9, 246,9; эксперимент: 244,9, 246,9.

Стадия 2. 1-(5-бромпиридин-2-ил)этанон

В смесь 5-бром-*N*-метокси-*N*-метилпиридин-2-карбоксаида (200 мг, 0,8 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) при 0°C по каплям добавляли 3,0М хлорид метилмагния в ТГФ (0,5 мл). После перемешивания в течение 1 часа при комнатной температуре реакцию гасили 1н. NH₄Cl и смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором и сушили над MgSO₄, концентрировали с получением неочищенного 1-(5-бромпиридин-2-ил)этанона в качестве продукта (0,15 г, 90%). ЖХМС: расчет для C₇H₇BrNO (M+H)⁺: m/z = 199,9, 201,9; эксперимент: 199,9, 201,9.

Стадия 3. 2-(5-бромпиридин-2-ил)пропан-2-ол

В смесь 1-(5-бромпиридин-2-ил)этанона (100 мг, 0,5 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) при 0°C по каплям добавляли 3,0М бромид метилмагния в ТГФ (0,3 мл). После перемешивания в течение 1 часа при комнатной температуре реакцию гасили 1н. NH₄Cl и смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором и сушили над MgSO₄,

концентрировали с получением неочищенного 2-(5-бромпиридин-2-ил)пропан-2-ола (0,1 г, 100%). ЖХМС: расчет для $C_8H_{11}BrNO$ $(M+H)^+$: $m/z = 215,9, 217,9$; эксперимент: 215,8, 217,8.

Стадия 4. [6-(1-гидрокси-1-метилэтил)пиридин-3-ил]бороновая кислота

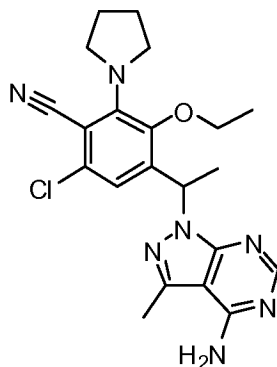
Смесь 2-(5-бромпиридин-2-ил)пропан-2-ола (70 мг, 0,3 ммоль), 4,4,5,5,4',4',5',5'-октаметил-[2,2']би[[1,3,2]диоксабороланила] (90 мг, 0,36 ммоль), комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (1:1) (10 мг, 0,01 ммоль) и ацетата калия (100 мг, 1 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) грели при 120°C в течение ночи. Взаимодействие завершалось согласно результатам ЖХ/МС, смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенной [6-(1-гидрокси-1-метилэтил)пиридин-3-ил]бороновой кислоты. ЖХМС: расчет для $C_8H_{13}BNO_3$ $(M+H)^+$: $m/z = 182,1$; эксперимент: 182,1.

Стадия 5. Бис(2,2,2-трифторацетат) 4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-[6-(1-гидрокси-1-метилэтил)пиридин-3-ил]бензонитрила

В смесь 4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-2-бром-6-хлор-3-этоксибензонитрила (20 мг, 0,04 ммоль, рацемическое промежуточное соединение, полученное на стадии 5 примера 43) и [6-(1-гидрокси-1-метилэтил)пиридин-3-ил]бороновой кислоты (12 мг, 0,069 ммоль, стадия 4 примера 306) в ацетонитриле (1 мл) добавляли карбонат натрия (10 мг, 0,09 ммоль) в воде (0,5 мл). Реакционную смесь дегазировали N_2 и добавляли комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (1:1) (2 мг, 0,002 ммоль). Реакционную смесь снова дегазировали N_2 и нагревали до 100°C в течение 1 часа. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и очищали без дополнительной обработки путем препаративной ВЭЖХ на колонке C-18, элюируя с градиентом смесью вода:ацетонитрил, содержащими буфер ТФУ, с получением титульного соединения в виде белого аморфного твердого вещества. Выделяли продукт в виде рацемической смеси. ЖХМС: расчет для $C_{25}H_{27}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: $m/z =$

492,1; эксперимент: 492,1. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,60 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,96 (дд, $J=8,2, 2,3$ Гц, 1H), 7,80 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 6,36 (кв., $J=7,0$ Гц, 1H), 3,52-3,40 (м, 1H), 3,40-3,30 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 1,80 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,48 (д, $J=2,3$ Гц, 6H), 0,88 (т, $J=7,0$ Гц, 3H).

Пример 318. 4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-пирролидин-1-илбензонитрил



Стадия 1. 4-ацетил-6-хлор-3-этокси-2-йодбензонитрил

4-Ацетил-6-хлор-3-этокси-2-йодбензонитрил получали при помощи способов, аналогичных тем, что описаны на стадиях 1 и 2 примера 43, с использованием *N*-йодсукцинимидом. ЖХМС: расчет для $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClINO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 349,9$; эксперимент: 350,0.

Стадия 2. 4-ацетил-6-хлор-3-этокси-2-пирролидин-1-илбензонитрил

4-Ацетил-6-хлор-3-этокси-2-йодбензонитрил (0,20 г, 0,57 ммоль) объединяли с пирролидином (0,052 мл, 0,63 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2,0 мл) и карбонате цезия (0,19 г, 0,57 ммоль) и нагревали до 120°C в закрытой пробирке. После нагревания в течение 18 часов реакционную смесь оставляли охлаждаться, помещали в этилацетат, промывали водой, соевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали с получением неочищенного продукта в виде темной маслянистой жидкости. Продукт очищали путем FCC на силикагеле, элюируя с градиентом смесью гексан:этилацетат, с получением 4-ацетил-6-хлор-3-этокси-2-пирролидин-1-илбензонитрила в виде маслянистой жидкости (0,045 г, 27%). ЖХМС: расчет для $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 293,1$; эксперимент 293,1.

Стадия 3. 6-хлор-3-этокси-4-(1-гидроксиэтил)-2-пирролидин-1-илбензонитрил

4-Ацетил-6-хлор-3-этокси-2-пирролидин-1-илбензонитрил (0,045 г, 0,15 ммоль) растворяли в метаноле (3 мл) и охлаждали на ледяной бане. Добавляли тетрагидроборат натрия (0,0058 г, 0,15 ммоль) и прохождение взаимодействия отслеживали путем ЖХ/МС. После перемешивания в течение 1 часа реакционную смесь помещали в этилацетат и промывали водой, бикарбонатом натрия, соевым раствором и сушили над сульфатом магния с получением неочищенного 6-хлор-3-этокси-4-(1-гидроксиэтил)-2-пирролидин-1-илбензонитрила в виде прозрачной маслянистой жидкости (0,045 г, 100%). ЖХМС: расчет для $C_{15}H_{20}ClN_2O_2$ $(M+H)^+$: $m/z = 295,1$; эксперимент 295,1.

Стадия 4. 6-хлор-4-(1-хлорэтил)-3-этокси-2-пирролидин-1-илбензонитрил

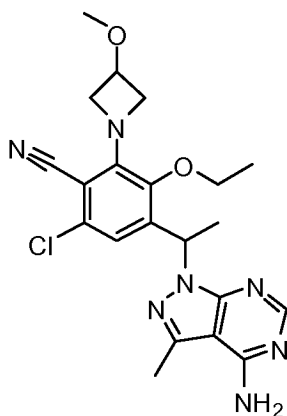
6-Хлор-3-этокси-4-(1-гидроксиэтил)-2-пирролидин-1-илбензонитрил (0,045 г, 0,15 ммоль) помещали в метиленхлорид (3,0 мл) и *N,N*-диметилформаид (0,002 мл, 0,03 ммоль) и охлаждали на ледяной бане. Добавляли тионилхлорид (0,017 мл, 0,23 ммоль) и прохождение взаимодействия отслеживали путем ЖХ/МС. После перемешивания в течение 2 часов взаимодействие завершалось. Затем реакционную смесь помещали в этилацетат, промывали бикарбонатом натрия, соевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали с получением неочищенного 6-хлор-4-(1-хлорэтил)-3-этокси-2-пирролидин-1-илбензонитрила в виде желтой маслянистой жидкости (0,048 г, 100%). ЖХМС: расчет для $C_{15}H_{19}Cl_2N_2O$ $(M+H)^+$: $m/z = 313,1$; эксперимент 313,1.

Стадия 5. 4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-пирролидин-1-илбензонитрил

6-Хлор-4-(1-хлорэтил)-3-этокси-2-пирролидин-1-илбензонитрил (0,048 г, 0,15 ммоль, рацемическая смесь) объединяли с 3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амином (0,034 г, 0,23 ммоль) и карбонатом цезия (0,10 г, 0,31 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3,0 мл) и нагревали на масляной бане до

85°C. После нагревания в течение 18 часов взаимодействие завершилось. Неочищенную реакционную смесь очищали без дополнительной обработки путем препаративной ВЭЖХ на колонке C-18, элюируя с градиентом смесью вода:ацетонитрил, содержащими буфер с pH 10, с получением титульного соединения в виде белого аморфного твердого вещества (0,012 г, 18%). Выделяли продукт в виде рацемической смеси. ЖХМС: расчет для $C_{21}H_{25}ClN_7O$ (M+H)⁺: m/z = 426,1; эксперимент 426,1. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,11 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 6,25 (кв., J=7,1 Гц, 1H), 3,71 (dp, J=15,7, 8,1, 7,2 Гц, 4H), 3,49-3,35 (м, 2H), 2,55 (с, 3H), 2,00-1,76 (м, 4H), 1,70 (д, J=7,1 Гц, 3H), 1,34 (т, J=7,0 Гц, 3H).

Пример 319. 4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-(3-метоксиазетидин-1-ил)бензонитрил



Стадия 1. 4-ацетил-6-хлор-3-этокси-2-(3-метоксиазетидин-1-ил)бензонитрил

В смесь 4-ацетил-6-хлор-3-этокси-2-йодбензонитрила (50 мг, 0,1 ммоль, стадия 1 примера 318), гидрохлорида 3-метоксиазетидина (21 мг, 0,17 ммоль, Chem-Impex, кат.№ 20140) и карбоната цезия (70 мг, 0,21 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) добавляли (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-диил) бис (дифенилфосфин) (40 мг, 0,07 ммоль) и трис (дибензилиденацетон) -дипалладий (0) (60 мг, 0,07 ммоль). Реакционную смесь дегазировали N₂. Реакционную смесь грели при 80°C в течение 2 часов, прохождение взаимодействия отслеживали путем ЖХ/МС. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои

промывали соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Продукт очищали путем FCC на силикагеле, элюируя с градиентом (гексаны:EtOAc, 0-70%), с получением 4-ацетил-6-хлор-3-этокси-2-(3-метоксиазетидин-1-ил)бензонитрила в виде прозрачной маслянистой жидкости (0,030 г, 70%). ЖХМС: расчет для $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 309,1$; эксперимент: 309,1.

Стадия 2. 6-хлор-3-этокси-4-(1-гидроксиэтил)-2-(3-метоксиазетидин-1-ил)бензонитрил

4-Ацетил-6-хлор-3-этокси-2-(3-метоксиазетидин-1-ил)бензонитрил (30 мг, 0,1 ммоль) растворяли в метаноле (5 мл), охлаждали до 0°C и добавляли тетрагидроборат натрия (5,5 мг, 0,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при 0°C. Реакционную смесь разделяли в EtOAc и воде. Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным NaHCO_3 , соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного 6-хлор-3-этокси-4-(1-гидроксиэтил)-2-(3-метоксиазетидин-1-ил)бензонитрила (0,030 г, 100%). ЖХМС: расчет для $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{ClN}_2\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 311,1$; эксперимент: 311,1.

Стадия 3. 6-хлор-4-(1-хлорэтил)-3-этокси-2-(3-метоксиазетидин-1-ил)бензонитрил

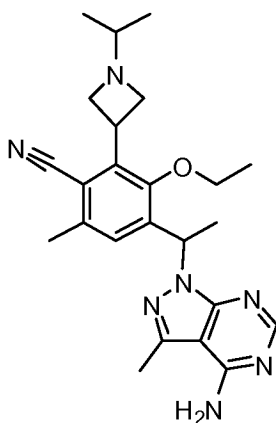
6-Хлор-3-этокси-4-(1-гидроксиэтил)-2-(3-метоксиазетидин-1-ил)бензонитрил (30 мг, 0,1 ммоль) (рацемическая смесь) растворяли в метиленхлориде (5 мл) и *N,N*-диметилформамиде (100 мкл, 1 ммоль). По каплям добавляли тионилхлорид (18 мкл, 0,24 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой и насыщенным NaHCO_3 , соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного 6-хлор-4-(1-хлорэтил)-3-этокси-2-(3-метоксиазетидин-1-ил)бензонитрила (0,030 г, 100%). ЖХМС: расчет для $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 329,1$; эксперимент: 329,1.

Стадия 4. 4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-(3-метоксиазетидин-1-

ил) бензонитрил

В смесь 3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (16 мг, 0,10 ммоль) и 6-хлор-4-(1-хлорэтил)-3-этокси-2-(3-метоксиазетидин-1-ил)бензонитрила (30 мг, 0,09 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл, 40 ммоль) добавляли карбонат цезия (50 мг, 0,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Смесь разбавляли EtOAc, промывали водой, соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Продукт очищали путем препаративной ВЭЖХ на колонке C-18, элюируя с градиентом смесей вода:ацетонитрил, содержащими буфер с pH 10, с получением титульного соединения в виде белого аморфного твердого вещества (0,007 г, 20%). Выделяли продукт в виде рацемической смеси. ЖХМС: расчет для C₂₁H₂₅ClN₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 442,1; эксперимент: 442,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,11 (с, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,18 (д, J=7,1 Гц, 1H), 4,58-4,44 (м, 2H), 4,18 (м, 1H), 4,13-4,01 (м, 2H), 3,81-3,62 (м, 2H), 3,23 (с, 3H), 2,55 (с, 3H), 1,69 (д, J=7,1 Гц, 3H), 1,35 (т, J=7,0 Гц, 3H).

Пример 320. 4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-3-этокси-2-(1-изопропилазетидин-3-ил)-6-метилбензонитрил



Стадия 1. Бис(трифторацетат) 4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-2-азетидин-3-ил-3-этокси-6-метилбензонитрила

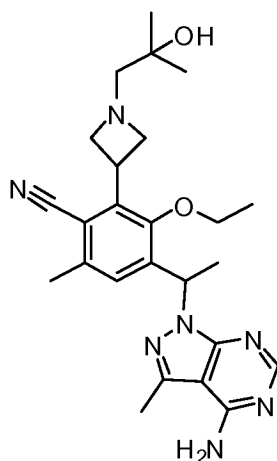
Промежуточный бис(трифторацетат) 4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-2-азетидин-3-ил-3-этокси-6-

метилбензонитрила получали при помощи способов, описанных в примере 315, с использованием этилиодида вместо метилиодида на стадии 3. ЖХМС: расчет для $C_{21}H_{26}N_7O$ $(M+H)^+$: $m/z = 392,2$; эксперимент: 392,2.

Стадия 2. 4-[1-(4-амино-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-3-этокси-2-(1-изопропилазетидин-3-ил)-6-метилбензонитрил

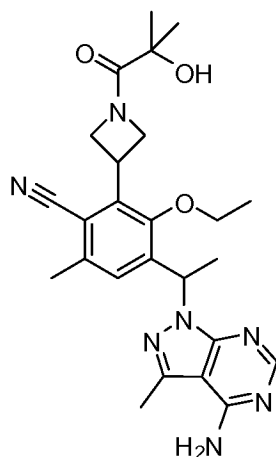
В смесь 4-[1-(4-амино-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-2-азетидин-3-ил-3-этокси-6-метилбензонитрила (70 мг, 0,2 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляли ацетон (0,1 мл, 2 ммоль) и цианоборгидрид натрия (17 мг, 0,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, взаимодействие завершалось согласно результатам ЖХ/МС. Реакцию гасили водой и смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Продукт очищали путем препаративной ВЭЖХ на колонке C-18, элюируя с градиентом смесями вода:ацетонитрил, содержащими буфер с pH 10, с получением титульного соединения в виде белого аморфного твердого вещества (0,030 г, 40%). Выделяли продукт в виде рацемической смеси. ЖХМС: расчет для $C_{24}H_{32}N_7O$ $(M+H)^+$: $m/z = 434,2$; эксперимент: 434,3. 1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,17 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 6,37 (кв., $J=7,1$ Гц, 1H), 4,17-3,98 (м, 4H), 3,90-3,71 (м, 3H), 2,65 (с, 3H), 2,46 (с, 4H), 1,84 (д, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,42 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,03 (дд, $J=6,2$, 1,4 Гц, 6H).

Пример 321. 4-[1-(4-амино-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-3-этокси-2-[1-(2-гидрокси-2-метилпропил)азетидин-3-ил]-6-метилбензонитрил



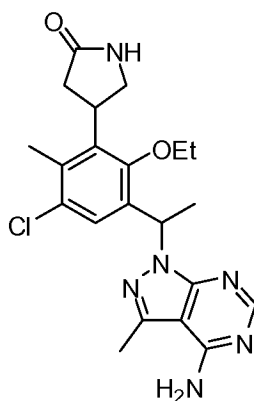
4-[1-(4-Амино-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-2-азетидин-3-ил-3-этокси-6-метилбензонитрил (0,055 г, 0,14 ммоль, хиральное промежуточное соединение, полученное на стадии 1 примера 320) объединяли с тетрагидрофураном (22 мл), DIPEA (0,049 мл, 0,28 ммоль) и 2,2-диметилоксираном (0,018 мл, 0,21 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 95°C и оставляли перемешиваться на ночь. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и очищали без дополнительной обработки путем препаративной ВЭЖХ на колонке C-18, элюируя с градиентом смесями вода:ацетонитрил, содержащими буфер с pH 10, с получением титульного соединения в виде белого аморфного твердого вещества (0,035 г, 50%). Выделяли продукт в виде отдельного энантиомера. ЖХМС: расчет для C₂₅H₃₄N₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 464,3; эксперимент: 464,3. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,09 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 6,21 (кв., J=6,8 Гц, 1H), 4,00 (м, 4H), 3,81-3,54 (м, 2H), 3,15 (м, 2H), 2,53 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,27 (шир.с, 2H), 1,70 (д, J=7,1 Гц, 3H), 1,30 (т, J=6,9 Гц, 3H), 1,04 (с, 6H).

Пример 322. 4-[1-(4-амино-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-3-этокси-2-[1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)азетидин-3-ил]-6-метилбензонитрил



4-[1-(4-Амино-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-2-азетидин-3-ил-3-этокси-6-метилбензонитрил (0,075 г, 0,10 ммоль, хиральное промежуточное соединение, полученное на стадии 1 примера 320) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (3,0 мл) и добавляли DIPEA (0,089 мл, 0,51 ммоль) и 2-гидрокси-2-метилпропановую кислоту (0,013 г, 0,12 ммоль) и гексафторфосфат *N,N,N',N'*-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)урония (0,058 г, 0,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов, взаимодействие завершалось согласно результатам ЖХ/МС. Продукт очищали без дополнительной обработки путем препаративной ВЭЖХ на колонке C-18, элюируя с градиентом смесями вода:ацетонитрил, содержащими буфер с pH 10, с получением титульного соединения в виде белого аморфного твердого вещества (0,025 г, 51%). Выделяли продукт в виде отдельного энантиомера. ЖХМС: расчет для $C_{25}H_{32}N_7O_3$ (M+H)⁺: m/z = 478,2; эксперимент: 478,2. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,10 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 6,24 (кв., J=6,8 Гц, 1H), 5,07 (с, 1H), 4,90-4,75 (м, 1H), 4,73-4,58 (м, 1H), 4,39 (р, J=8,5 Гц, 1H), 4,30-4,05 (м, 2H), 3,75 (д, J=7,1 Гц, 2H), 2,54 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 1,72 (д, J=6,9 Гц, 3H), 1,35 (т, J=6,1 Гц, 3H), 1,26 (с, 3H), 1,23 (с, 3H).

Примеры 310 и 311. Диастереомеры 4-{3-[1-(4-амино-3-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}пирролидин-2-она



Стадия 1. 1-(5-хлор-2-этокси-3-йод-4-метилфенил)этанол

Целевое соединение (рацемическую смесь) получали с 94% выходом согласно способу, описанному на стадии 4 примера 212, с использованием 1-(5-хлор-2-этокси-3-йод-4-метилфенил)этанола вместо *трет*-бутил-3-(3-ацетил-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил)-азетидин-1-карбоксилата в качестве исходного вещества в виде смеси 96:4 энантиомеров ($RT = 3,56$ мин и $4,28$ мин; колонка Chiral Technologies ChiralPak AD-H, 20×250 мм, размер частиц 5 микрон, элюировали 5% этанолом в гексанах с расходом 1 мл/мин). ЖХМС: расчет для $C_{11}H_{13}ClIO$ ($M-(OH)^+$): $m/z = 323,0$; эксперимент: 322,9.

Стадия 2. 1-[1-(5-хлор-2-этокси-3-йод-4-метилфенил)этил]-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин

Целевое соединение получали с 32% выходом согласно способу, описанному на стадии 5 примера 212, с использованием 1-(5-хлор-2-этокси-3-йод-4-метилфенил)этанола (смесь 96:4, полученная на стадии 1) вместо *трет*-бутил-3-[3-хлор-2-циано-6-этокси-5-(1-гидроксиэтил)фенил]-азетидин-1-карбоксилата в качестве исходного вещества в виде отдельного энантиомера (целевой пик 1, время удерживания = $3,39$ мин; колонка ChiralPak IA, 20×250 мм, размер частиц 5 микрон, элюировали 3% этанолом в гексанах с расходом 18 мл/мин). ЖХМС: расчет для $C_{17}H_{20}ClIN_5O$ ($M+H^+$): $m/z = 472,0$; эксперимент: 472,0.

Стадия 3. Метил-(2E)-3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}акрилат

Суспензию 1-[1-(5-хлор-2-этокси-3-йод-4-метилфенил)этил]-

3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амин (отдельный изомер, соответствующий пику 1, полученный на стадии 2) (0,61 г, 1,3 ммоль) в ацетонитриле (7,4 мл) дегазировали в закрытой пробирке азотом и обрабатывали трифенилфосфином (0,048 г, 0,18 ммоль), метилакрилатом (0,41 мл, 4,5 ммоль) и ацетатом палладия (0,029 г, 0,13 ммоль), затем триэтиламином (0,54 мл, 3,9 ммоль) и грели при 100°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и промывали твердые вещества ацетонитрилом. Концентрировали фильтрат с получением остатка. Неочищенное вещество очищали путем колоночной флэш-хроматографии с использованием этилацетата (содержащего 3% метанола) в гексанах (0% - 100%) с получением целевого продукта (0,40 г, 72%). ЖХМС: расчет для C₂₁H₂₅ClN₅O₃ (M+H)⁺: m/z = 430,2; эксперимент: 430,2.

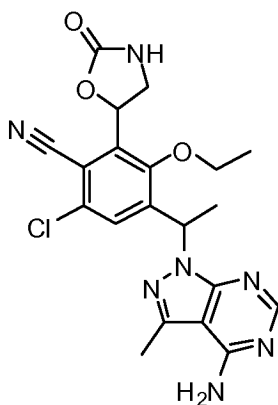
*Стадия 4. Диастереомеры метил-3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}-4-нитробутаноата*

Раствор метил-(2*E*)-3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}акрилата (0,40 г, 0,93 ммоль) в нитрометане (6,3 мл) обрабатывали 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-еном (0,14 мл, 0,93 ммоль) и перемешивали при 90°C в течение 22 часов. Концентрировали реакционную смесь, разбавляли метанолом и очищали путем препаративной ЖХМС (колонок XBridge C18, элюировали с градиентом смесей ацетонитрила в воде, содержащими 0,1% трифторуксусной кислоты, с расходом 60 мл/мин). Концентрировали фракции, собранные путем ЖХМС, для удаления ацетонитрила, обрабатывали твердым бикарбонатом натрия и экстрагировали этилацетатом. Концентрировали этилацетат с получением целевого продукта (0,22 г, 48%) в виде смеси диастереомеров. ЖХМС: расчет для C₂₂H₂₈ClN₆O₅ (M+H)⁺: m/z = 491,2; эксперимент: 491,2.

*Стадия 5. Диастереомеры 4-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}пирролидин-2-она*

Раствор метил-3-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-метилфенил}-4-нитробутаноата (0,089 г, 0,18 ммоль) в метаноле (1,3 мл) обрабатывали гексагидратом хлорида никеля (0,087 г, 0,36 ммоль) и перемешивали в течение 5 минут. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, обрабатывали четырьмя порциями тетрагидробората натрия (0,073 г, 1,9 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь грели при 60°C в течение 1,5 часа, охлаждали до комнатной температуры, разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и дихлорметаном (25 мл) и фильтровали через целит. Промывали целит дихлорметаном и переносили фильтрат в делительную воронку. Отделяли органический слой, промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Неочищенный остаток разбавляли метанолом и очищали путем препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,1% гидроксида аммония, с расходом 60 мл/мин) с получением целевого диастереомера, соответствующего пику 1 (16 мг, 21%) и диастереомера, соответствующего пику 2 (19 мг, 24%). Пик 1 (соединение 310): ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,10 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 6,21 (кв., J=7,1 Гц, 1H), 4,38-4,22 (м, 1H), 3,93-3,80 (м, 1H), 3,79-3,67 (м, 1H), 3,65-3,55 (м, 1H), 3,28-3,20 (м, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,29 (дд, J=17,5, 8,3 Гц, 1H), 2,21 (с, 3H), 1,70 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,40 (т, J=6,9 Гц, 3H). ЖХМС: расчет для C₂₁H₂₆ClN₆O₂ (M+H)⁺: m/z = 429,2; эксперимент: 429,2. Пик 2 (соединение 311): ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,11 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 6,20 (кв., J=7,1 Гц, 1H), 4,38-4,22 (м, 1H), 3,90-3,68 (м, 2H), 3,65-3,56 (м, 1H), 3,28-3,17 (м, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,32 (дд, J=17,3, 8,5 Гц, 1H), 2,21 (с, 3H), 1,69 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,39 (т, J=6,9 Гц, 3H). ЖХМС: расчет для C₂₁H₂₆ClN₆O₂ (M+H)⁺: m/z = 429,2; эксперимент: 429,2.

Пример 323. 4-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-(2-оксо-1,3-оксазолидин-5-ил)бензонитрил



Стадия 1. 4-ацетил-6-хлор-3-этоксид-2-винилбензонитрил

Смесь 4-ацетил-6-хлор-3-этоксид-2-йодбензонитрила (1,3 г, 3,6 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (740 мкл, 4,3 ммоль), комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (1:1) (100 мг, 0,20 ммоль) и карбоната калия (1,5 г, 11 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (10 мл) грели при 80°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом. Экстракты промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очистка на силикагеле с использованием этилацетата в гексанах (0-20%) приводила к получению целевого соединения, 780 мг, 87%. ЖХМС: расчет для $C_{13}H_{13}ClNO_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 250,1$; эксперимент: 250,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 7,78 (с, 1H), 6,83 (м, 1H), 6,10 (м, 1H), 5,83 (м, 1H), 3,84 (м, 2H), 2,58 (с, 3H), 1,22 (м, 3H).

Стадия 2. Трет-бутил-[2-(3-ацетил-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил)-2-гидроксиэтил]карбамат

В раствор трет-бутил-[(4-хлорбензоил)окси]карбамата (см. Lawrence Harris, J. Org.Chem, 2011, 76, 358-372) (0,91 г, 3,3 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли 0,2М тетраоксид осмия в воде (0,5 мл) и перемешивали в течение 10 минут. В раствор карбамата добавляли 4-ацетил-6-хлор-3-этоксид-2-винилбензонитрил (0,56 г, 2,2 ммоль) в виде раствора в ацетонитриле (10 мл), затем добавляли воду (2 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение 3 часов при комнатной температуре. Реакцию гасили 10М насыщенным дисульфитом дикалия в воде (12 мл) и перемешивали в

течение 5 минут. Добавляли воду и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракты промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, соевым раствором и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Очистка на силикагеле с использованием этилацетата в гексане (0-100%) приводила к получению целевого соединения в виде рацемической смеси, 610 мг, 72%. ЖХМС: расчет для $C_{18}H_{24}ClN_2O_5$ $(M+H)^+$: $m/z = 383,1$; эксперимент: 383,1. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 7,62 (с, 1H), 7,03 (шир.с, 1H), 5,68 (шир.с, 1H), 3,96 (м, 1H), 3,69 (м, 1H), 3,31 (м, 1H), 3,19 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 1,30 (м, 12H).

Стадия 3. 4-ацетил-6-хлор-3-этоксид-2-(2-оксо-1,3-оксазолидин-5-ил)бензонитрил

Трет-бутил-[2-(3-ацетил-5-хлор-6-циано-2-этоксифенил)-2-гидроксиэтил]карбамат (290 мг, 0,76 ммоль) (рацемическая смесь, полученная на стадии 2) обрабатывали 4,0М хлороводородом в 1,4-диоксане (6,1 мл) в течение 15 минут и упаривали смесь. Остаток растворяли в тетрагидрофуране (2,3 мл) и *N,N*-диизопропилэтиламине (0,66 мл, 3,8 ммоль). Добавляли *N,N*-карбонилдиимидазол (250 мг, 1,5 ммоль) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при 70°C в течение ночи. Упаривали реакционную смесь. Очистка на силикагеле с использованием этилацетата в гексане (0-100%) приводила к получению целевого соединения в виде рацемической смеси, 110 мг, 47%. ЖХМС: расчет для $C_{14}H_{14}ClN_2O_4$ $(M+H)^+$: $m/z = 309,1$; эксперимент: 309,1. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,00 (шир.с, 1H), 7,93 (с, 1H), 5,99 (м, 1H), 3,89 (м, 1H), 3,81 (м, 2H), 3,52 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 1,23 (м, 3H).

Стадия 4. 6-хлор-3-этоксид-4-(1-гидроксиэтил)-2-(2-оксо-1,3-оксазолидин-5-ил)бензонитрил

В смесь 4-ацетил-6-хлор-3-этоксид-2-(2-оксо-1,3-оксазолидин-5-ил)бензонитрила (100 мг, 0,34 ммоль) (рацемическая смесь, полученная на стадии 3) в метаноле (1,6 мл, 38 ммоль) при 0°C добавляли тетрагидроборат натрия (19 мг, 0,50 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут и упаривали. Остаток разбавляли

этилацетатом, промывали 1н. HCl, соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением целевого соединения в виде смеси четырех диастереомеров, 58 мг, 55%. ЖХМС: расчет для $C_{14}H_{16}ClN_2O_4$ $(M+H)^+$: $m/z = 311,1$; эксперимент: 311,1.

Стадия 5. 6-хлор-4-(1-хлорэтил)-3-этокси-2-(2-оксо-1,3-оксазолидин-5-ил)бензонитрил

В смесь 6-хлор-3-этокси-4-(1-гидроксиэтил)-2-(2-оксо-1,3-оксазолидин-5-ил)бензонитрила (58 мг, 0,19 ммоль) (смесь четырех диастереомеров, полученная на стадии 4), *N,N*-диметилформаида (36 мкл) в метиленхлориде (1 мл) добавляли тионилхлорид (40 мкл, 0,56 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут. Смесь разбавляли метиленхлоридом, промывали насыщенным бикарбонатом натрия, водой, соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением целевого соединения в виде смеси четырех диастереомеров, 55 мг, 91%. ЖХМС: расчет для $C_{14}H_{15}Cl_2N_2O_3$ $(M+H)^+$: $m/z = 329,0$; эксперимент: 329,1.

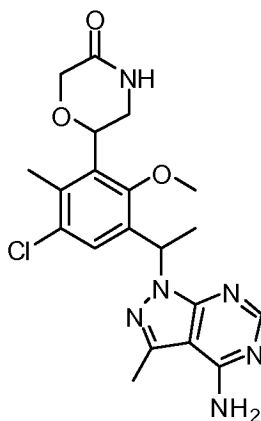
Стадия 6. 4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-(2-оксо-1,3-оксазолидин-5-ил)бензонитрил

В смесь 3-метил-1H-пиразолор[3,4-d]пиримидин-4-амина (30 мг, 0,20 ммоль) (смесь четырех диастереомеров, полученная на стадии 5) в *N,N*-диметилформамиде (0,91 мл) добавляли карбонат цезия (0,11 г, 0,34 ммоль) и перемешивали в течение 10 минут. В смесь добавляли 6-хлор-4-(1-хлорэтил)-3-этокси-2-(2-оксо-1,3-оксазолидин-5-ил)бензонитрил (56 мг, 0,17 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (1,0 мл) и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 1 часа. Очистка путем препаративной ЖХМС (pH 10) с использованием системы ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,1% гидроксида аммония, с расходом 30 мл/мин) приводила к получению целевых соединений, соответствующих пику 1 (рацемическая смесь двух диастереомеров). ЖХМС: расчет для $C_{20}H_{21}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: $m/z = 442,1$; эксперимент: 442,1. 1H ЯМР (400

МГц, ДМСО- d_6): δ 8,17 (с, 1H), 8,00 (шир.с, 1H), 7,79 (с, 1H), 6,25 (м, 1H), 5,92 (м, 1H), 3,90 (м, 3H), 3,57 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 1,75 (м, 3H), 1,40 (м, 3H); и пику 2 (рацемическая смесь 2 диастереомеров): ЖХМС: расчет для $C_{20}H_{21}ClN_7O_3$ (M+H) $^+$: m/z = 442,1; эксперимент: 442,1. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,12 (с, 1H), 8,00 (шир.с, 1H), 7,71 (с, 1H), 6,23 (м, 1H), 5,96 (м, 1H), 3,85 (м, 3H), 3,58 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 1,75 (м, 3H), 1,40 (м, 3H).

Хиральная очистка пика 2 (рацемическая смесь двух диастереомеров) на системе Phenomenex Lux Cellulose-1, 21,2 x 250 мм, размер частиц 5 микрон, расход 18 мл мин, использовали 20% этанол в гексанах, приводила к получению пика 3 и пика 4. Пик 3, время удерживания = 12,22 минуты (отдельный энантиомер): ЖХМС: расчет для $C_{20}H_{21}ClN_7O_3$ (M+H) $^+$: m/z = 442,1; эксперимент: 442,1. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,12 (с, 1H), 7,98 (шир.с, 1H), 7,71 (с, 1H), 6,23 (м, 1H), 5,96 (м, 1H), 3,85 (м, 3H), 3,58 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 1,75 (м, 3H), 1,40 (м, 3H). Пик 4, время удерживания = 16,25 минуты (отдельный энантиомер). ЖХМС: расчет для $C_{20}H_{21}ClN_7O_3$ (M+H) $^+$: m/z = 442,1; эксперимент: 442,1. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,12 (с, 1H), 7,98 (шир.с, 1H), 7,71 (с, 1H), 6,23 (м, 1H), 5,96 (м, 1H), 3,85 (м, 3H), 3,58 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 1,75 (м, 3H), 1,40 (м, 3H).

Пример 324. 6-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}морфолин-3-он



Стадия 1. 1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-винилфенил)этанон

Смесь 1-(3-бром-5-хлор-2-метокси-4-метилфенил)этанона (2,6 г, 9,5 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (1,9 мл, 11 ммоль), комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (1:1) (400 мг, 0,5 ммоль) и карбоната калия (4,0 г, 29 ммоль) в 1,4-диоксане (60 мл) и воде (30 мл). Полученную смесь грели при 80°C в течение 3 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом. Очистка на силикагеле с использованием этилацетата в гексанах (0-20%) приводила к получению целевого соединения, 2,0 г, 94%. ЖХМС: расчет для $C_{12}H_{14}ClO_2$ (M+H)⁺: m/z = 225,1; эксперимент: 225,1.

Стадия 2. Трет-бутил-[2-(3-ацетил-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)-2-гидроксиэтил]карбамат

В раствор трет-бутил-[(4-хлорбензоил)окси]карбамата (2,0 г, 7,2 ммоль) (см. Lawrence Harris, J. Org.Chem, 2011, 76, 358-372) в ацетонитриле (22 мл) добавляли 0,2М тетраоксид осмия в воде (1 мл) и перемешивали в течение 10 минут. В раствор карбамата добавляли 1-(5-хлор-2-метокси-4-метил-3-винилфенил)этанон (1,1 г, 4,8 ммоль) в виде раствора в ацетонитриле (22 мл), затем добавляли воду (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Реакцию гасили 10М насыщенным дисульфитом дикалия в воде (25 мл) и перемешивали в течение 5 минут. В реакционную смесь добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении. Очистка на силикагеле с использованием этилацетата в гексане (0-100%) приводила к получению целевого соединения в виде рацемической смеси, 1,2 г, 69%. ЖХМС: расчет для $C_{17}H_{24}ClNO_5Na$ (M+Na)⁺: m/z = 380,1; эксперимент: 380,1. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 7,48 (с, 1H), 6,80 (м, 1H), 5,50 (шир.с, 1H), 5,20 (шир.с, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,32 (м, 1H), 3,22 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,55 (с, 3H), 1,32 (с, 9H).

Хиральная очистка на системе ChiralPak AD-H, 20 x 250 мм

(Chiral Technologies), размер частиц 5 микрон, расход 18 мл/мин, с использованием 8% этанола в гексанах приводила к получению пика 1 (отдельный диастереомер) (время удерживания = 9,86 минуты) и пика 2 (отдельный диастереомер) (время удерживания = 11,47 минуты).

Стадия 3. N-[2-(3-ацетил-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)-2-гидроксиэтил]-2-хлорацетамид

Трет-бутил-[2-(3-ацетил-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)-2-гидроксиэтил]карбамат (170 мг, 0,47 ммоль) (пик 1, полученный на стадии 2) обрабатывали 4,0М хлороводородом в 1,4-диоксане (12 мл) в течение 15 минут. Выпаривали растворители, добавляли метиленхлорид (6 мл) и триэтиламин (200 мкл, 1,4 ммоль) и смесь охлаждали до 0°C. Медленно добавляли хлорацетилхлорид (45 мкл, 0,56 ммоль) и перемешивали в течение 10 минут при 0°C. Выпаривали растворители досуха. Добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного остатка в виде отдельного энантиомера. ЖХМС: расчет для $C_{14}H_{17}Cl_2NO_4Na$ (M+Na)⁺: m/z = 356,1; эксперимент: 356,1.

Стадия 4. 6-(3-ацетил-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)морфолин-3-он

В раствор N-[2-(3-ацетил-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)-2-гидроксиэтил]-2-хлорацетамида (170 мг, 0,50 ммоль) (отдельный энантиомер, полученный на стадии 3) в тетрагидрофуране (4 мл), охлажденный до 0°C, добавляли смесь гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле; 39 мг, 1,0 ммоль) и перемешивали в течение 1 часа. Реакцию гасили водой и смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного остатка в виде отдельного энантиомера, 61 мг, 41%. ЖХМС: расчет для $C_{14}H_{17}ClNO_4$ (M+H)⁺: m/z = 298,1; эксперимент: 298,1.

Стадия 5. 6-[3-хлор-5-(1-гидроксиэтил)-6-метокси-2-метилфенил]морфолин-3-он

В раствор 6-(3-ацетил-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)морфолин-3-она (27 мг, 0,090 ммоль) (отдельный энантиомер, полученный на стадии 4) в метаноле (2 мл) добавляли тетрагидроборат натрия (6,8 мг, 0,18 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 1 часа. Очистка путем препаративной ЖХМС (pH 10) приводила к получению целевого соединения в виде рацемической смеси двух диастереомеров, 20 мг, 76%. ЖХМС: расчет для $C_{14}H_{17}ClNO_3$ (M-OH)⁺: m/z = 282,1; эксперимент: 282,1.

Стадия 6. 6-[3-хлор-5-(1-хлорэтил)-6-метокси-2-метилфенил]морфолин-3-он

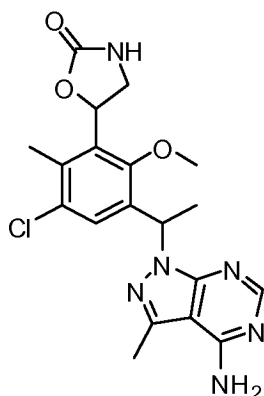
Смесь тионилхлорида (15 мкл, 0,21 ммоль) и N,N-диметилформамида (10,0 мкл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Добавляли раствор 6-[3-хлор-5-(1-гидроксиэтил)-6-метокси-2-метилфенил]морфолин-3-она (19,0 мг, 0,0634 ммоль) (рацемическая смесь двух диастереомеров, полученная на стадии 5) в метиленхлориде (1,0 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли метиленхлоридом, промывали насыщенным бикарбонатом натрия, водой, соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением целевого соединения в виде рацемической смеси двух диастереомеров, 19 мг, 94%. ЖХМС: расчет для $C_{14}H_{17}ClNO_3$ (M-Cl)⁺: m/z = 282,1; эксперимент: 282,1.

Стадия 7. 6-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}морфолин-3-он

Смесь 6-[3-хлор-5-(1-хлорэтил)-6-метокси-2-метилфенил]морфолин-3-она (19,0 мг, 0,0597 ммоль) (рацемическая смесь двух диастереомеров, полученная на стадии 6), 3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (11 мг, 0,072 ммоль), карбоната цезия (29 мг, 0,090 ммоль) и йодида калия (0,99 мг, 0,006 ммоль) в N,N-диметилформамиде (0,19 мл) грели при 140°C в течение 1 часа. Смесь разбавляли диэтиловым эфиром, промывали водой, концентрировали и очищали путем препаративной ЖХМС (pH 10) с использованием системы ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18,

элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,1% гидроксида аммония, с расходом 30 мл/мин) с получением 2,5 мг, 10% пика 1 (отдельный энантиомер, время удерживания 10,15 мин): ЖХМС: расчет для $C_{20}H_{24}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: $m/z = 431,2$; эксперимент: 431,1, и 2,7 мг, 10% пика 2 (отдельный энантиомер, время удерживания 10,76 мин): ЖХМС: расчет для $C_{20}H_{24}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: $m/z = 431,2$; эксперимент: 431,1.

Пример 325. 5-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-1,3-оксазолидин-2-он



Стадия 1. 5-(3-ацетил-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)-1,3-оксазолидин-2-он

В раствор трет-бутил-[2-(3-ацетил-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)-2-гидроксиэтил]-карбамата (140 мг, 0,40 ммоль) (пик 1, отдельный энантиомер, полученный на стадии 2 примера 324) в тетрагидрофуране (2,5 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,35 мл, 2,0 ммоль) и *N,N*-карбонилдиимидазол (130 мг, 0,80 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при 70°C в течение 10 минут. Выпаривали реакционную смесь досуха. Очистка на силикагеле с использованием (0-50%) этилацетата в гексане приводила к получению целевого соединения в виде отдельного энантиомера, 78 мг, 69%. ЖХМС: расчет для $C_{13}H_{15}ClNO_4$ $(M+H)^+$: $m/z = 284,1$; эксперимент: 284,1.

Стадия 2. 5-[3-хлор-5-(1-гидроксиэтил)-6-метокси-2-метилфенил]-1,3-оксазолидин-2-он

В раствор 5-(3-ацетил-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил)-1,3-оксазолидин-2-она (21 мг, 0,072 ммоль) (отдельный энантиомер,

полученный на стадии 1) в метаноле (1 мл) добавляли тетрагидроборат натрия (5,5 мг, 0,14 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, затем разбавляли метанолом и очищали путем препаративной ЖХМС с использованием буфера с pH 10 с получением целевого соединения в виде рацемической смеси двух диастереомеров, 17 мг, 83%. ЖХМС: расчет для $C_{13}H_{15}ClNO_3$ (M-OH)⁺: m/z = 268,1; эксперимент: 268,1.

Стадия 3. 5-[3-хлор-5-(1-хлорэтил)-6-метокси-2-метилфенил]-1,3-оксазолидин-2-он

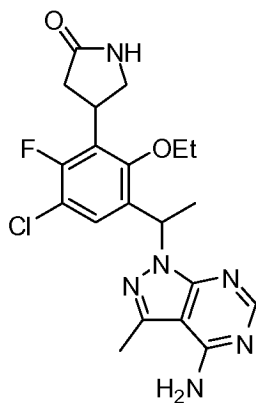
Смесь хлорангидрида циануровой кислоты (16 мг, 0,084 ммоль) и N,N-диметилформамида (15 мкл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Добавляли раствор 5-[3-хлор-5-(1-гидроксиэтил)-6-метокси-2-метилфенил]-1,3-оксазолидин-2-она (16 мг, 0,056 ммоль) (рацемическая смесь двух диастереомеров, полученная на стадии 2) в метиленхлориде (0,3 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли тионилхлорид (12 мкл, 0,17 ммоль) и перемешивали в течение 10 минут. Смесь разбавляли метиленхлоридом, промывали насыщенным бикарбонатом натрия, водой, соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением целевого соединения в виде рацемической смеси двух диастереомеров, 17 мг, 100%. ЖХМС: расчет для $C_{13}H_{16}Cl_2NO_3$ (M+H)⁺: m/z = 304,0; эксперимент: 304,1.

Стадия 4. 5-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-метокси-6-метилфенил}-1,3-оксазолидин-2-он

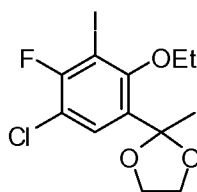
Смесь 5-[3-хлор-5-(1-хлорэтил)-6-метокси-2-метилфенил]-1,3-оксазолидин-2-она (17 мг, 0,056 ммоль) (рацемическая смесь двух диастереомеров, полученная на стадии 3), 3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (10 мг, 0,067 ммоль), карбоната цезия (27 мг, 0,084 ммоль) и йодида калия (0,93 мг, 0,0056 ммоль) в N,N-диметилформамиде (0,18 мл) грели при 140°C в течение 1 часа. Смесь разбавляли диэтиловым эфиром, промывали водой, концентрировали и очищали путем препаративной ЖХМС (pH

10) с получением целевого соединения в виде рацемической смеси двух диастереомеров, 2,2 мг, 9%; ЖХМС: расчет для $C_{19}H_{22}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: $m/z = 417,1$; эксперимент: 417,1.

Примеры 345–348. Диастереомеры 4-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил}пирролидин-2-она

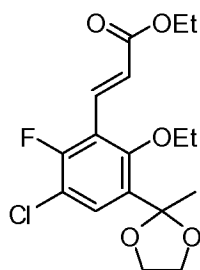


Стадия 1. 1-(5-хлор-2-этокси-3-йод-4-метилфенил)этанол



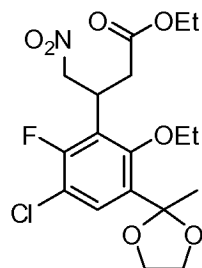
Раствор 1-(5-хлор-2-этокси-4-фтор-3-йодфенил)этанона (20,0 г, 58,4 ммоль; стадия 1 примера 212) и 1,2-этандиола (6,5 мл, 120 ммоль) в толуоле (190 мл) обрабатывали моногидратом *p*-толуолсульфокислоты (1,1 г, 5,8 ммоль). Колбу оборудовали насадкой Дина-Старка, заполненной ситами, и кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов. Охлаждали реакционную смесь и добавляли в ледяной насыщенный раствор бикарбоната натрия (250 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенной оранжевой маслянистой жидкости. Неочищенное вещество очищали путем колоночной флэш-хроматографии с использованием этилацетата в гексанах (0% – 20%) с получением целевого продукта (22 г, 99%). ЖХМС: расчет для $C_{12}H_{14}ClFIO_3$ $(M+H)^+$: $m/z = 387,0$; эксперимент: 386,9.

Стадия 2. Этил-(2E)-3-[3-хлор-6-этокси-2-фтор-5-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)фенил]акрилат



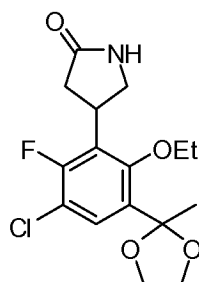
Смесь 2-(5-хлор-2-этоксифенил)-2-метил-1,3-диоксолана (22 г, 58 ммоль) (полученного на стадии 1), этил-(2*E*)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)акрилата (16 мл, 70 ммоль) и карбоната калия (24 г, 170 ммоль) в 1,4-диоксане (230 мл) и воде (110 мл) дегазировали азотом в течение 10 минут. Реакционную смесь обрабатывали комплексом [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (1:1) (2,4 г, 2,9 ммоль), дегазировали азотом в течение еще 10 минут и грели при 80°C в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали этилацетатом (300 мл). Фильтрат выливали в воду (400 мл). Отделяли водный слой и экстрагировали дополнительным количеством этилацетата (300 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного коричневого твердого вещества. Неочищенное вещество очищали путем колоночной флэш-хроматографии с использованием этилацетата в гексанах (0%-30%) с получением целевого продукта (20 г, 96%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,74 (д, J=16,5 Гц, 1H), 7,56 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,70 (дд, J=16,5, 0,9 Гц, 1H), 4,26 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 4,10-3,99 (м, 2H), 3,91 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,87-3,76 (м, 2H), 1,73 (с, 3H), 1,44 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,33 (т, J=7,1 Гц, 3H). ЖХМС: расчет для C₁₇H₂₁ClFO₅ (M+H)⁺: m/z = 359,1; эксперимент: 359,1.

Стадия 3. Этил-3-[3-хлор-6-этоксифенил]-4-нитробутаноат



Раствор этил- (2*E*)-3-[3-хлор-6-этокси-2-фтор-5-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил) фенил]-акрилата (10 г, 28 ммоль) (полученного на стадии 2) в нитрометане (100 мл) обрабатывали 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-еном (4,6 мл, 31 ммоль) и перемешивали при 60°C в течение 15 часов. Реакционную смесь выливали в воду (400 мл) и экстрагировали этилацетатом (2х 300 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенной оранжевой маслянистой жидкости. Неочищенное вещество очищали путем колоночной флэш-хроматографии с использованием этилацетата в гексанах (0%-30%) с получением целевого продукта в виде смеси энантиомеров (10,4 г, 89%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,52 (д, J=9,1 Гц, 1H), 4,82 (ддд, J=12,5, 7,6, 1,4 Гц, 1H), 4,68 (дд, J=12,5, 7,2 Гц, 1H), 4,54-4,40 (м, 1H), 4,15-3,90 (м, 6H), 3,89-3,75 (м, 2H), 2,85 (ддд, J=16,0, 8,6, 1,4 Гц, 1H), 2,73 (дд, J=16,1, 6,2 Гц, 1H), 1,70 (с, 3H), 1,47 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,21 (т, J=7,1 Гц, 3H). ЖХМС: расчет для C₁₈H₂₄ClFNO₇ (M+H)⁺: m/z = 420,1; эксперимент: 420,1.

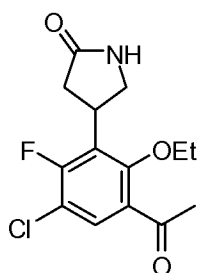
Стадия 4. Энантиомеры 4-[3-хлор-6-этокси-2-фтор-5-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил) фенил]пирролидин-2-она



Суспензию этил-3-[3-хлор-6-этокси-2-фтор-5-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил) фенил]-4-нитробутаноата (1,0 г, 2,4 ммоль)

(полученного на стадии 3) в этаноле (16 мл) нагревали для растворения твердого вещества. Раствор охлаждали до температуры окружающей среды, дегазировали азотом и обрабатывали суспензией никеля Ренея 2800 в воде (1,5 мл). Реакционную смесь снова дегазировали азотом и гидрировали водородом из баллона в течение 3 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали с получением промежуточного сложного аминоэфира (0,93 г, 100%). Промежуточный сложный аминоэфир растворяли в толуоле (12 мл) и грели при 110°C в течение 12 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, после чего из раствора осаждалось твердое вещество. Полученную смесь охлаждали до 0°C, перемешивали в течение 30 минут, фильтровали, промывали холодным толуолом и сушили с получением целевого продукта в виде смеси энантиомеров (0,61 г, 75%). ЖХМС: расчет для $C_{16}H_{20}ClFNO_4$ (M+H)⁺: m/z = 344,1; эксперимент: 344,1. Смесь энантиомеров разделяли путем хиральной ВЭЖХ с получением отдельных энантиомеров, соответствовавших пику 1 и пику 2 (RT = 5,39 мин и 7,01 мин, соответственно; Phenomenex Lux Cellulose C-1, 21,2 x 250 мм, размер частиц 5 микрон, элюировали 20% этанолом в гексанах с расходом 18 мл/мин).

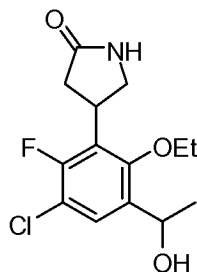
Стадия 5. Энантиомеры 4-(3-ацетил-5-хлор-2-этоксифторфенил)пирролидин-2-она



Энантиомеры, полученные после разделения на стадии 4, по отдельности обрабатывали с получением конечных соединений. Раствор 4-[3-хлор-6-этоксифтор-5-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)фенил]пирролидин-2-она (1,7 г, 5,0 ммоль) (полученного на стадии 4) в метаноле (17 мл) обрабатывали, добавляя по каплям 6,0М хлороводород в воде (11 мл, 69 ммоль), и перемешивали при 20°C в течение 30 минут. Реакционную смесь добавляли по каплям

в ледяной насыщенный раствор бикарбоната натрия (75 мл) и экстрагировали этилацетатом (2х 100 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением целевых продуктов [из пика 1 (1,5 г, 99%); из пика 2 (1,5 г, 99%)], которые использовали без дополнительной очистки. Из пика 1: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,84 (с, 1H), 7,70 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,16–3,99 (м, 1H), 3,83 (кв., $J=7,0$ Гц, 2H), 3,65–3,54 (м, 1H), 3,30–3,23 (м, 1H), 2,55 (с, 3H), 2,33 (дд, $J=16,8, 8,4$ Гц, 1H), 1,30 (т, $J=7,0$ Гц, 3H). ЖХМС: расчет для $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClFNO}_3$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 300,1$; эксперимент: 300,0. Из пика 2: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,84 (с, 1H), 7,70 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,13–4,00 (м, 1H), 3,87–3,77 (м, 2H), 3,65–3,55 (м, 1H), 3,31–3,23 (м, 1H), 2,55 (с, 3H), 2,32 (ддд, $J=16,9, 8,4, 1,6$ Гц, 1H), 1,30 (т, $J=7,0$ Гц, 3H). ЖХМС: расчет для $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClFNO}_3$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 300,1$; эксперимент: 300,1.

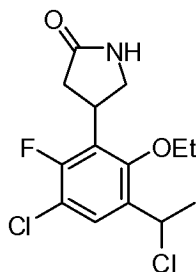
Стадия 6. Диастереомеры 4-[3-хлор-6-этоксид-2-фтор-5-(1-гидроксиэтил)фенил]пирролидин-2-она



Каждый из энантиомеров, полученных на стадии 5, обрабатывали по отдельности с получением конечных продуктов. Раствор 4-(3-ацетил-5-хлор-2-этоксид-6-фторфенил)-пирролидин-2-она (0,402 г, 1,34 ммоль) (полученного на стадии 5) в безводном метаноле (6,7 мл) в атмосфере азота при 0°C обрабатывали тетрагидроборатом натрия (0,10 г, 2,7 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Реакцию гасили водой при 0°C и смесь выливали в смесь вода (50 мл)/этилацетат (100 мл) при перемешивании. Смесь нагревали до температуры окружающей среды и отделяли водный слой и экстрагировали дополнительным количеством этилацетата (50 мл). Объединенные органические

экстракты промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением белой пены. Неочищенное вещество очищали путем колоночной флэш-хроматографии с использованием ацетонитрила (содержащего 7% метанола) в дихлорметане (0% – 100%) с получением целевых продуктов в виде смесей диастереомеров [из пика 1 (0,40 г, 99%); из пика 2 (0,40 г, 99%)]. Из пика 1: ЖХМС: расчет для $C_{14}H_{18}ClFNO_3$ (M+H)⁺: m/z = 302,1; эксперимент: 302,0. Из пика 2: ЖХМС: расчет для $C_{14}H_{18}ClFNO_3$ (M+H)⁺: m/z = 302,1; эксперимент: 302,1.

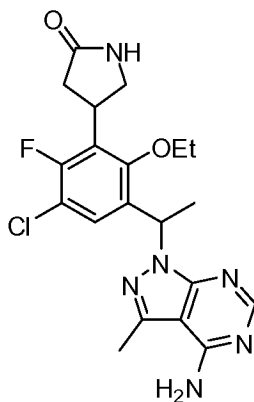
Стадия 7. Диастереомеры 4-[3-хлор-5-(1-хлорэтил)-6-этокси-2-фторфенил]пирролидин-2-она



Каждую из смесей диастереомеров, полученных на стадии 6, обрабатывали по отдельности с получением конечных продуктов. Раствор 4-[3-хлор-6-этокси-2-фтор-5-(1-гидроксиэтил)фенил]пирролидин-2-она (0,41 г, 1,4 ммоль) (полученного на стадии 6) в метиленхлориде (12 мл) обрабатывали *N,N*-диметилформамидом (0,011 мл, 0,14 ммоль), затем добавляли по каплям тионилхлорид (0,21 мл, 2,9 ммоль) и перемешивали при 20°C в течение 30 минут. Реакционную смесь добавляли по каплям в ледяной насыщенный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном. Отделяли органический слой и промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением целевых продуктов [из пика 1 (0,38 г, 87%); из пика 2 (0,39 г, 89%)], а также 17-18% стирола, полученного в результате элиминации хлорида. Полученные смеси использовали без дополнительной очистки. Из пика 1: ЖХМС: расчет для $C_{14}H_{17}Cl_2FNO_2$ (M+H)⁺: m/z = 320,1; эксперимент: 320,0. Из пика 2: ЖХМС: расчет для $C_{14}H_{17}Cl_2FNO_2$

(M+N)⁺: m/z = 320,1; эксперимент: 320,0.

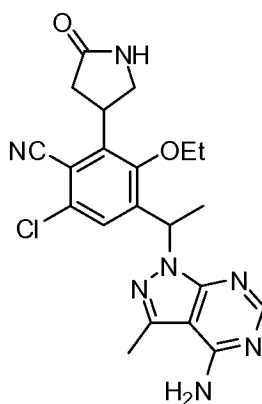
Стадия 8. Диастереомеры 4-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил}пирролидин-2-она



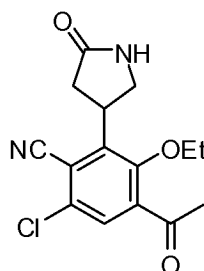
Каждую из смесей диастереомеров, полученных на стадии 7, обрабатывали по отдельности с получением конечных продуктов. Смесь 4-[3-хлор-5-(1-хлорэтил)-6-этокси-2-фторфенил]пирролидин-2-она (0,36 г, 1,1 ммоль) (полученного на стадии 7), 3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (0,19 г, 1,3 ммоль), карбоната цезия (0,54 г, 1,7 ммоль) и йодида калия (18 мг, 0,11 ммоль) в N,N-диметилформамиде (7,4 мл) грели при 100°C в течение 4,5 часа. Реакционную смесь выливали в воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3х 50 мл) с получением смеси диастереомеров ((S)-4-(3-((S)-1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)пирролидин-2-она; (R)-4-(3-((S)-1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)пирролидин-2-она; (S)-4-(3-((R)-1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)пирролидин-2-она; и (R)-4-(3-((R)-1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)-пирролидин-2-она). Смесь диастереомеров очищали путем препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюировали с градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,1% гидроксида аммония, с расходом 60 мл/мин) с получением целевых продуктов [из пика 1 выделяли пик А (соединение 345) (0,13 г, 54%) и пик В (соединение 346) (0,11 г, 46%); из пика 2 выделяли

пик А (соединение 347) (0,15 г, 63%) и пик В (соединение 348) (0,14 г, 55%]. Соединение 346: ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,12 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,52 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,30 (шир.с, 1H), 6,23 (кв., $J=7,0$ Гц, 1H), 4,05–3,90 (м, 1H), 3,88–3,78 (м, 2H), 3,63–3,53 (м, 1H), 3,29–3,20 (м, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,38–2,21 (м, 1H), 1,70 (д, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,39 (т, $J=6,9$ Гц, 3H). ЖХМС: расчет для $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClFN}_6\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 433,2$; эксперимент: 433,1. Соединение 347: ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,12 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,53 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,26 (шир.с, 2H), 6,24 (кв., $J=7,0$ Гц, 1H), 4,04–3,94 (м, 1H), 3,93–3,85 (м, 1H), 3,84–3,77 (м, 1H), 3,61–3,53 (м, 1H), 3,27–3,22 (м, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,30 (дд, $J=18,1, 8,6$ Гц, 1H), 1,71 (д, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,40 (т, $J=6,9$ Гц, 3H). ЖХМС: расчет для $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClFN}_6\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 433,2$; эксперимент: 433,1.

Примеры 349–352. Диастереомеры 4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-(5-оксопирролидин-3-ил) бензонитрила



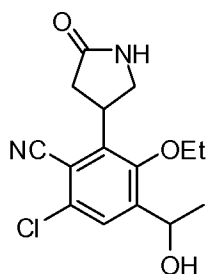
Стадия 1. Энантиомеры 4-ацетил-6-хлор-3-этокси-2-(5-оксопирролидин-3-ил) бензонитрила



Рацемическую смесь 4-(3-ацетил-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)пирролидин-2-она (0,20 г, 0,67 ммоль) (полученную на

стадии 5 примера 345) и цианида натрия (0,057 г, 1,2 ммоль) в диметилсульфоксиде (1,5 мл) перемешивали при 80°C в течение 3 часов. Реакционную смесь выливали в воду (35 мл) и экстрагировали этилацетатом (2х 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка. Неочищенное вещество очищали путем колоночной флэш-хроматографии с использованием диэтилового эфира (содержащего 10% метанола) в гексанах (0% – 100%) с получением целевого продукта (0,15 г, 71%) в виде смеси энантиомеров. ЖХМС: расчет для $C_{15}H_{16}ClN_2O_3$ (M+H)⁺: m/z = 307,1; эксперимент: 307,0. Смесь энантиомеров разделяли путем хиральной ВЭЖХ с получением отдельных энантиомеров, соответствующих пику 1 и пику 2 (RT = 5,00 мин и 10,4 мин; Phenomenex Lux Cellulose C-2, 21,2 x 250 мм, размер частиц 5 микрон, элюировали 60% этанолом в гексанах с расходом 18 мл/мин).

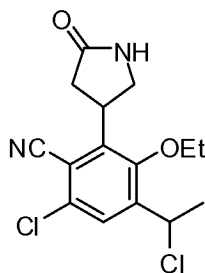
Стадия 2. Диастереомеры 6-хлор-3-этоксид-4-(1-гидроксиэтил)-2-(5-оксопирролидин-3-ил) бензонитрила



Каждый из энантиомеров, полученных на стадии 1, обрабатывали по отдельности с получением конечных продуктов. Раствор 4-ацетил-6-хлор-3-этоксид-2-(5-оксопирролидин-3-ил)бензонитрила (для пика 1: 0,83 г, 2,7 ммоль; для пика 2: 0,86 г, 2,8 ммоль) в безводном метаноле (14 мл) в атмосфере азота при 0°C обрабатывали тетрагидроборатом натрия (0,20 г, 5,4 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Реакцию гасили водой при 0°C и смесь выливали в смесь вода (50 мл)/этилацетат (100 мл) при перемешивании. Смесь нагревали до температуры окружающей среды и отделяли водный слой и

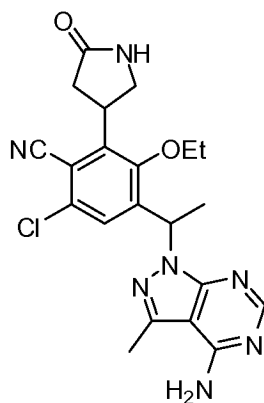
экстрагировали дополнительным количеством этилацетата (50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением целевых продуктов в виде смесей диастереомеров [из пика 1 (0,83 г, 99%); из пика 2 (0,87 г, 99%)]. Из пика 1: ЖХМС: расчет для $C_{15}H_{18}ClN_2O_3$ $(M+H)^+$: $m/z = 309,1$; эксперимент: 309,1. Из пика 2: ЖХМС: расчет для $C_{15}H_{18}ClN_2O_3$ $(M+H)^+$: $m/z = 309,1$; эксперимент: 309,1.

Стадия 3. Диастереомеры 6-хлор-4-(1-хлорэтил)-3-этокси-2-(5-оксопирролидин-3-ил) бензонитрила



Каждую из смесей диастереомеров, полученных на стадии 2, обрабатывали по отдельности с получением конечных продуктов. Раствор 6-хлор-3-этокси-4-(1-гидроксиэтил)-2-(5-оксопирролидин-3-ил) бензонитрила (для пика 1: 0,83 г, 2,7 ммоль; для пика 2: 0,87 г, 2,8 ммоль) в метиленхлориде (23 мл) обрабатывали *N,N*-диметилформамидом (0,021 мл, 0,27 ммоль), затем добавляли по каплям тионилхлорид (0,490 мл, 6,72 ммоль) и перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Реакционную смесь добавляли по каплям в ледяной насыщенный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном. Отделяли органический слой и промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением целевых продуктов в виде смесей диастереомеров [из пика 1 (0,85 г, 97%); из пика 2 (0,90 г, 98%)]. Полученные смеси использовали без дополнительной очистки. Из пика 1: ЖХМС: расчет для $C_{15}H_{17}Cl_2N_2O_2$ $(M+H)^+$: $m/z = 327,1$; эксперимент: 327,1. Из пика 2: ЖХМС: расчет для $C_{15}H_{17}Cl_2N_2O_2$ $(M+H)^+$: $m/z = 327,1$; эксперимент: 327,1.

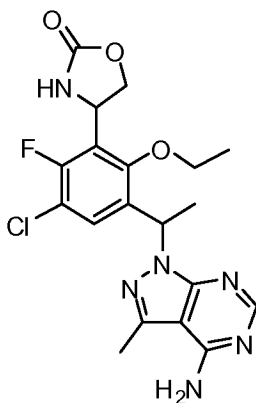
Стадия 4. Диастереомеры 4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-(5-оксопирролидин-3-ил) бензонитрила



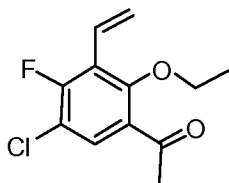
Каждую из смесей диастереомеров, полученных на стадии 3, обрабатывали по отдельности. Смесь 6-хлор-4-(1-хлорэтил)-3-этокси-2-(5-окспирролидин-3-ил)бензонитрила (для пика 1: 0,85 г, 2,6 ммоль; для пика 2: 0,89 г, 2,7 ммоль), 3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амин (0,46 г, 3,1 ммоль), карбоната цезия (1,3 г, 3,9 ммоль) и йодида калия (43 мг, 0,26 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (17 мл, 220 ммоль) грели при 90°C в течение 3 часов. Реакционную смесь выливали в смесь вода (100 мл)/этилацетат (100 мл) и фильтровали через целит для удаления черного твердого вещества. Отделяли водный слой и экстрагировали этилацетатом (2х 100 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением белой пены. Неочищенное вещество очищали путем колоночной флэш-хроматографии с использованием метанола в дихлорметане (0% - 20%) с получением целевых продуктов в виде смесей диастереомеров [из пика 1 (0,49 г, 43%); из пика 2 (0,53 г, 44%)]. Анализ хиральной ВЭЖХ диастереомеров, соответствующих пику 1, выявлял смесь четырех пиков вместо желаемых двух вследствие эимеризации. Анализ диастереомеров, соответствующих пику 2, также выявлял четыре пика. Обе группы смесей объединяли и очищали путем хиральной ВЭЖХ с получением четырех отдельных пиков (*RT* = 6,41 мин, 8,13 мин, 9,93 мин, 14,4 мин; Phenomenex Lux Cellulose C-2, 21,2 x 250 мм, размер частиц 5 микрон, элюировали 60% этанолом в гексанах с расходом 18 мл/мин). Затем проводили испытания соединений, соответствующих пику 1 (соединение 351), пику 2 (соединение 349), пику 3 (соединение

352) и пику 4 (соединение 350), в исследованиях согласно примерам А3 и В2. Соединение 349: ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,12 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,30 (шир.с, 2H), 6,26 (кв., $J=7,0$ Гц, 1H), 4,32-4,20 (м, 1H), 4,00-3,91 (м, 1H), 3,90-3,81 (м, 1H), 3,65-3,59 (м, 1H), 3,49-3,42 (м, 1H), 2,55 (с, 3H), 1,74 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,43 (т, $J=6,9$ Гц, 3H). ЖХМС: расчет для $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClN}_7\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 440,2$; эксперимент: 440,2. Соединение 352: ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,12 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,30 (шир.с, 2H), 6,26 (кв., $J=7,0$ Гц, 1H), 4,32-4,19 (м, 1H), 3,97-3,82 (м, 2H), 3,67-3,59 (м, 1H), 3,49-3,40 (м, 1H), 2,59-2,52 (м, 3H), 1,73 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,42 (т, $J=6,9$ Гц, 3H). ЖХМС: расчет для $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClN}_7\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 440,2$; эксперимент: 440,2.

Примеры 353 и 354. Диастереомеры 4-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил}-1,3-оксазолидин-2-она



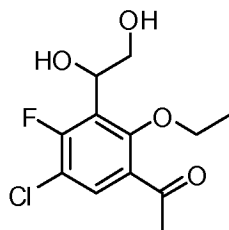
Стадия 1. 1-(5-хлор-2-этокси-4-фтор-3-винилфенил)этанон



Смесь 1-(5-хлор-2-этокси-4-фтор-3-йодфенил)этанона (13,3 г, 38,8 ммоль) (полученного на стадии 1 примера 139), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (7,9 мл, 46 ммоль), комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (1:1) (1,0 г, 1,0 ммоль) и карбоната калия (16 г, 120 ммоль) в 1,4-диоксане (200 мл) и воде (100 мл) грели при

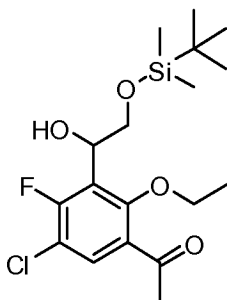
80°C в течение 2 часов. Смесь охлаждали до КТ и экстрагировали этилацетатом. Экстракты промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очистка на силикагеле с использованием этилацетата в гексанах (0-30%) приводила к получению целевого соединения, 7,0 г, 74%. ЖХМС: расчет для $C_{12}H_{13}ClFO_2$ (M+H)⁺: m/z = 243,0; эксперимент: 243,1.

Стадия 2. 1-[5-хлор-3-(1,2-дигидроксиэтил)-2-этокси-4-фторфенил]этанон



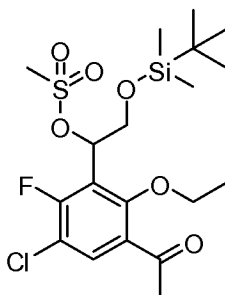
Смесь AD-mix-alpha (5,8 г, 7,3 ммоль) (Aldrich, кат.№ 392758) перемешивали в трет-бутиловом спирте (21 мл) с водой (21 мл) в течение 15 минут. Добавляли 1-(5-хлор-2-этокси-4-фтор-3-винилфенил)этанон (1,0 г, 4,1 ммоль) (полученный на стадии 1) и суспензию перемешивали в течение 16 часов. Добавляли сульфит натрия (6,2 г, 49 ммоль) и суспензию перемешивали в течение 15 минут. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракты промывали солевым раствором и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Очистка на силикагеле с использованием этилацетата в гексанах (0-80%) приводила к получению целевого соединения в виде рацемической смеси, 900 мг, 80%. Хиральная очистка на системе Phenomenex Lux Cellulose C-2, 21,2 x 250 мм (Chiral Technologies), размер частиц 5 микрон, с расходом 18 мл/мин с использованием 20% этанола в гексанах приводила к получению пика 1 (отдельный энантиомер) (время удерживания = 7,88 минуты) и пика 2 (отдельный энантиомер) (время удерживания = 11 минут); пик 2 соответствовал целевому энантиомеру. ЖХМС: расчет для $C_{12}H_{13}ClFO_3$ (M-OH)⁺: m/z = 259,1; эксперимент: 259,1.

Стадия 3. 1-[3-(2-{[трет-бутил (диметил) силил]окси}-1-гидроксиэтил)-5-хлор-2-этокси-4-фторфенил]этанон



1-[5-Хлор-3-(1,2-дигидроксиэтил)-2-этокси-4-фторфенил]этанон (700 мг, 2 ммоль) (пик 2, полученный на стадии 2) перемешивали в 1,2-дихлорэтано (6 мл) с *N,N*-диизопропилэтиламином (4,0 мл, 23 ммоль) и добавляли 1,0М раствор *трет*-бутилдиметилсилилхлорида в 1,2-дихлорэтано (7,6 мл). Смесь нагревали до 80°C в течение 3 часов и охлаждали до КТ. Выпаривание и очистка на силикагеле с использованием этилацетата в гексанах (0-50%) приводили к получению целевого соединения, 800 мг, 80%. ЖХМС: расчет для $C_{18}H_{28}ClFO_4SiNa$ $(M+Na)^+$: $m/z = 413,1$; эксперимент: 413,1.

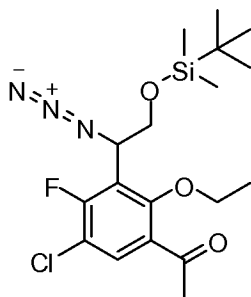
Стадия 4. 1-(3-ацетил-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)-2-{[*трет*-бутил (диметил) силил]-окси}этил-метансульфонат



1-[3-(2-{[*трет*-Бутил (диметил) силил]окси}-1-гидроксиэтил)-5-хлор-2-этокси-4-фторфенил]этанон (700 мг, 2,0 ммоль) (полученный на стадии 3) перемешивали в 1,2-дихлорэтано (15 мл) с триэтиламино (2,0 мл, 14 ммоль) и ангидридом метансульфокислоты (670 мг, 3,8 ммоль) при КТ в течение 1,5 часа. Смесь выливали в солевой раствор и экстрагировали дихлорметаном. Экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением целевого соединения, 830 мг, 100%. ЖХМС: расчет для $C_{18}H_{27}ClFO_3Si$ $(M-OMs)^+$: $m/z = 373,1$; эксперимент: 373,1.

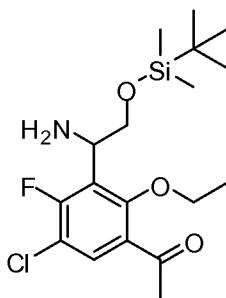
Стадия 5. 1-[3-(1-азидо-2-{[*трет*-

бутил (диметил) силил]окси}этил)-5-хлор-2-этокси-4-фторфенил]этанон



1-(3-Ацетил-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)-2-{[трет-бутил (диметил) силил]окси}этил-метансульфонат (0,83 г, 1,77 ммоль) (полученный на стадии 4) перемешивали в диметилсульфоксиде (10 мл) и добавляли азид натрия (0,12 г, 1,8 ммоль). Смесь нагревали до 50°C в течение 1 часа и охлаждали до КТ. Смесь выливали в солевой раствор и экстрагировали этилацетатом. Экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением целевого соединения, 736 мг, 100%. ЖХМС: расчет для $C_{18}H_{27}ClFN_3O_3SiNa$ (M+Na)⁺: m/z = 438,1; эксперимент: 438,1.

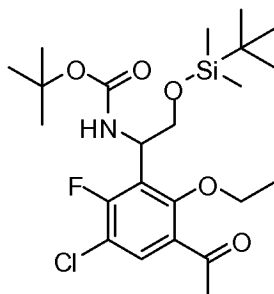
Стадия 6. 1-[3-(1-амино-2-{[трет-бутил (диметил) силил]окси}этил)-5-хлор-2-этокси-4-фторфенил]этанон



1-[3-(1-Азидо-2-{[трет-бутил (диметил) силил]окси}этил)-5-хлор-2-этокси-4-фторфенил]этанон (750 мг, 1,8 ммоль) (полученный на стадии 5) перемешивали в тетрагидрофуране (10 мл) с водой (0,33 мл) и добавляли трифенилфосфин. Смесь нагревали до 60°C в течение 2 часов и охлаждали до КТ. Добавляли солевой раствор и экстрагировали смесь этилацетатом. Экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением целевого соединения, 700 мг, 100%. ЖХМС: расчет

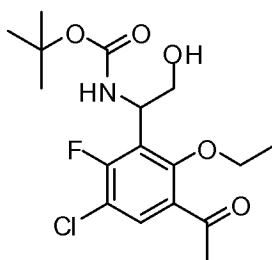
для $C_{18}H_{30}ClFNO_3Si$ $(M+H)^+$: $m/z = 390,2$; эксперимент: 390,2.

Стадия 7. Трет-бутил-(1-(3-ацетил-5-хлор-2-этоксифторфенил)-2-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}этил)карбамат



1-[3-(1-Амино-2-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}этил)-5-хлор-2-этоксифторфенил]этанон (700 мг, 2,0 ммоль) (полученный на стадии 6) перемешивали в тетрагидрофуране (30 мл) с ди-трет-бутилдикарбонатом (780 мг, 3,6 ммоль) и добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,94 мл, 5,4 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 30 минут. Добавляли солевой раствор и экстрагировали смесь этилацетатом. Экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Очистка на силикагеле с использованием этилацетата в гексанах (0-30%) приводила к получению целевого соединения, 550 мг, 60%. ЖХМС: расчет для $C_{23}H_{37}ClFNO_5SiNa$ $(M+Na)^+$: $m/z = 512,2$; эксперимент: 512,2.

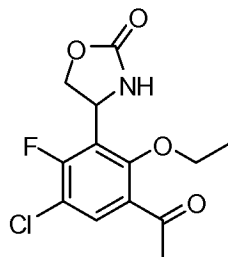
Стадия 8. Трет-бутил-[1-(3-ацетил-5-хлор-2-этоксифторфенил)-2-гидроксиэтил]карбамат



Трет-бутил-(1-(3-ацетил-5-хлор-2-этоксифторфенил)-2-{[трет-бутил(диметил)-силил]окси}этил)карбамат (500 мг, 1,0 ммоль) (полученный на стадии 7) перемешивали в тетрагидрофуране (10 мл) и добавляли 1,0М раствор фторида тетра-*n*-бутиламмония в тетрагидрофуране (1,5 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 30 минут и упаривали. Очистка на силикагеле с использованием этилацетата в гексанах (0-50%) приводила к получению целевого

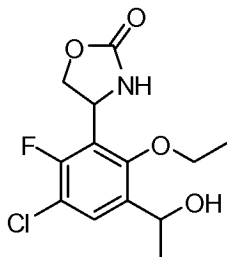
соединения, 238 мг, 60%. ЖХМС: расчет для $C_{17}H_{23}ClFNO_5Na$ $(M+Na)^+$: $m/z = 398,1$; эксперимент: 398,1.

Стадия 9. 4-(3-ацетил-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)-1,3-оксазолидин-2-он



Трет-бутил-[1-(3-ацетил-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)-2-гидроксиэтил]карбамат (234 мг, 0,62 ммоль) (полученный на стадии 8) растворяли в 1,2-дихлорэтане (12 мл) и добавляли 2,0М раствор фосгена в толуоле (0,93 мл). Смесь нагревали до 80°C в течение 1,5 часа. Выпаривание и очистка на силикагеле с использованием этилацетата в гексанах (0-85%) приводили к получению целевого соединения, 175 мг, 93%. ЖХМС: расчет для $C_{13}H_{14}ClFNO_4$ $(M+H)^+$: $m/z = 302,1$; эксперимент: 302,1.

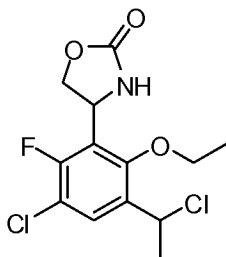
Стадия 10. 4-[3-хлор-6-этокси-2-фтор-5-(1-гидроксиэтил)фенил]-1,3-оксазолидин-2-он



4-(3-Ацетил-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)-1,3-оксазолидин-2-он (175 мг, 0,58 ммоль) перемешивали в метаноле (10 мл) при 0°C и добавляли тетрагидроборат натрия (33 мг, 0,87 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 1 часа и упаривали. Добавляли воду и экстрагировали смесь этилацетатом. Экстракты промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением примерно 1:1 смеси диастереомеров, 175 мг, 99%. ЖХМС: расчет для $C_{13}H_{15}ClFNO_4Na$ $(M+Na)^+$: $m/z = 326,1$; эксперимент: 326,1.

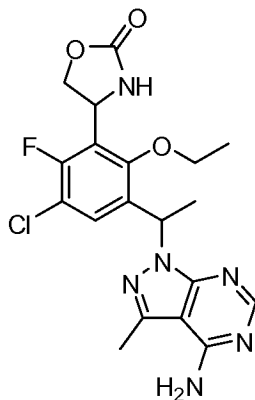
Стадия 11. 4-[3-хлор-5-(хлорэтил)-6-этокси-2-фторфенил]-

1,3-оксазолидин-2-он



4-[3-Хлор-6-этокс-2-фтор-5-(1-гидроксиэтил)фенил]-1,3-оксазолидин-2-он (150 мг, 0,49 ммоль) (полученный на стадии 10) перемешивали в дихлорметане (4 мл) с *N,N*-диметилформамидом (96 мкл) и добавляли тионилхлорид (110 мкл, 1,5 ммоль). Упаривали смесь. Добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракты промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением целевого соединения, 159 мг, 100%.

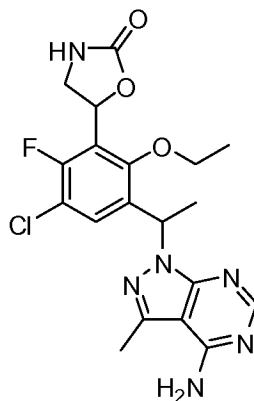
Стадия 12. 4-{3-[1-(4-амино-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокс-6-фторфенил}-1,3-оксазолидин-2-он



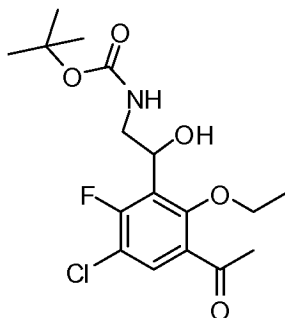
4-[3-Хлор-5-(хлорэтил)-6-этокс-2-фторфенил]-1,3-оксазолидин-2-он (160 мг, 0,50 ммоль) (полученный на стадии 11) перемешивали в *N,N*-диметилформамиде (21 мл) с карбонатом цезия (324 мг, 0,99 ммоль) и добавляли 3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амин (89 мг, 0,60 ммоль). Смесь нагревали до 80°C в течение 1,5 часа и охлаждали до КТ. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Экстракты промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Очистка путем препаративной ЖХМС (рН 10) с использованием системы ОФ-ВЭЖХ (колонка XBridge C18, элюировали

с градиентом смесями ацетонитрил/вода, содержащими 0,1% гидроксида аммония, с расходом 30 мл/мин) приводила к разделению двух диастереомеров (пик 1 [соединение 353] RT = 4,9 мин, и пик 2 [соединение 354] RT = 5,6 мин) с получением соединения 354 в виде целевого отдельного энантиомера, 28 мг, 13%. Пик 2. ЖХМС: расчет для C₁₉H₂₁ClFN₆O₃ (M+H)⁺: m/z = 435,1; эксперимент: 435,1. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 8,15 (с, 1H), 7,62 (м, 1H), 6,31 (м, 1H), 5,39 (м, 1H), 4,79 (м, 1H), 4,40 (м, 1H), 3,95 (м, 1H), 3,80 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 1,80 (м, 3H), 1,40 (м, 3H).

Примеры 355–358. Диастереомеры 5-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил}-1,3-оксазолидин-2-она



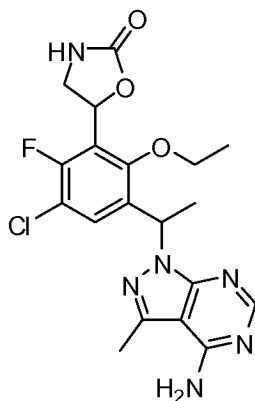
Стадия 1. Трет-бутил-[2-(3-ацетил-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил)-2-гидроксиэтил]карбамат



В раствор трет-бутил-[(4-хлорбензоил)окси]карбамата (Lawrence Harris, J. Org.Chem, **2011**, 76, 358–372) (19 г, 70 ммоль) в ацетонитриле (210 мл) добавляли 0,2М тетраоксид осмия в воде (10 мл) и перемешивали в течение 10 минут. В раствор карбамата добавляли 1-(5-хлор-2-этокси-4-фтор-3-

винилфенил)этанон (11,2 г, 46 ммоль) (полученный на стадии 1 примера 353) в виде раствора в ацетонитриле (210 мл), затем добавляли воду (50 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Реакцию гасили насыщенным 10М дисульфитом дикалия в воде (240 мл) и перемешивали в течение 5 минут. Добавляли воду и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракты промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, соевым раствором и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Очистка на силикагеле с использованием этилацетата в гексанах (0-100%) приводила к получению целевого соединения в виде рацемической смеси, 16,6 г, 95%. ЖХМС: расчет для $C_{17}H_{23}ClFNO_5Na$ $(M+Na)^+$: m/z = 398,1; эксперимент: 398,0.

Стадия 2. 5-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил}-1,3-оксазолидин-2-он

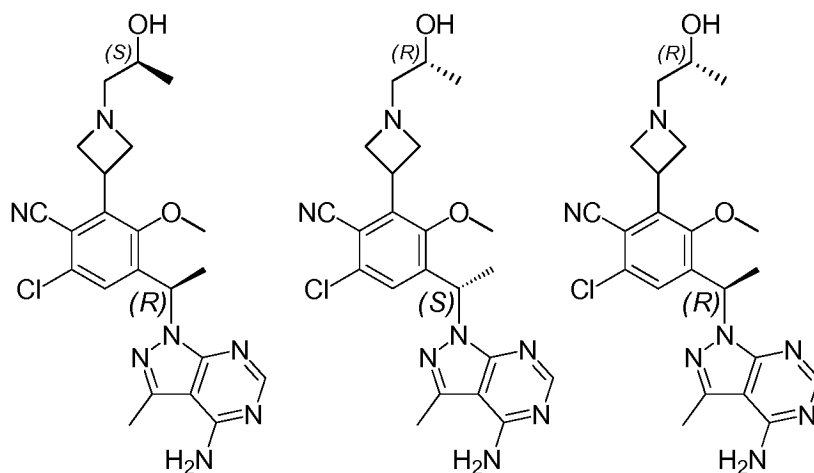


Целевой отдельный энантиомер (пик 3) получали при помощи того же способа, что описан в примере 353 (стадии 8-12), с тем исключением, что промежуточное соединение, полученное на стадии 1 указанного примера, представляло собой рацемат, и, таким образом, на стадии 12 проводили разделение четырех диастереомеров. Хиральная очистка на системе Phenomenex Lux Cellulose C-4, 21 x 250 мм (Chiral Technologies), размер частиц 5 микрон, с расходом 18 мл/мин с использованием 30% этанола в гексанах приводила к получению пика 1: соединение 355 (отдельный энантиомер) (время удерживания = 12,7 минуты), пика 2: соединение 356 (отдельный энантиомер) (время удерживания =

14,2 минуты), пика 3: соединение 357 (отдельный энантиомер) (время удерживания = 20,3 минуты), и пика 4: соединение 358 (отдельный энантиомер) (время удерживания = 28,9 минуты); наиболее активный энантиомер соответствовал пику 3. ЖХМС: расчет для $C_{19}H_{21}ClFN_6O_3$ $(M+H)^+$: $m/z = 435,1$; эксперимент: 435,1. 1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,15 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,71 (д, 1H), 7,26 (шир.с, 1H), 6,23 (м, 1H), 5,84 (т, 1H), 3,92 (м, 1H), 3,83 (м, 1H), 2,52 (с, 3H), 1,75 (д, 3H), 1,40 (м, 3H).

Примеры 361-363. Диастереомеры 4-(1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-6-хлор-2-(1-(2-гидроксипропил)азетидин-3-ил)-3-метоксибензонитрила

Согласно стереохимии соединения согласно примеру 269 полагают, что каждый диастереомер имел следующие конфигурации: 4-((*R*)-1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-6-хлор-2-(1-((*S*)-2-гидроксипропил)азетидин-3-ил)-3-метоксибензонитрил (пример 361), 4-((*S*)-1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-6-хлор-2-(1-((*R*)-2-гидроксипропил)азетидин-3-ил)-3-метоксибензонитрил (пример 362) и 4-((*R*)-1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-6-хлор-2-(1-((*R*)-2-гидроксипропил)азетидин-3-ил)-3-метоксибензонитрил (пример 363) (структуры изображены ниже)



Синтез соединения согласно примеру 361:

К (*R*)-4-(1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло-[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-2-(азетидин-3-ил)-6-хлор-3-метоксибензонитрилу (6,00 г, 14,3 ммоль) добавляли метанол (72 мл). В полученную суспензию добавляли (*S*)-(-)-метилоксиран (2,01 мл, 28,6 ммоль)

при комнатной температуре и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 19 часов. Добавляли дополнительное количество (S)-(-)-метилоксирана (0,50 мл, 7,2 ммоль) и продолжали перемешивать в течение еще одного часа. В реакционную смесь добавляли воду (280 мл) и перемешивали мутный раствор. Смесь экстрагировали метиленхлоридом (300 мл x4). Объединяли органические слои и промывали соевым раствором (50 мл) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали путем колоночной хроматографии на оксиде кремния, элюируя MeOH (содержащим примерно 0,5% гидроксида аммония) в метиленхлориде. Собирали фракции, содержащие продукт, и выпаривали досуха. Полученный остаток дополнительно очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением титульного соединения. Образец титульного соединения анализировали путем ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии, получали следующие данные. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,11 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,30 (ушир.с, 2H), 6,24 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 4,32 (ушир.с, 1H), 4,07 (м, 1H), 3,94 (м, 2H), 3,65 (с, 3H), 3,59 (м, 1H), 3,08 (м, 2H), 2,56 (с, 3H), 2,38-2,19 (м, 2H), 1,73 (д, J=7,1 Гц, 3H), 1,00 (д, J=6,2 Гц, 3H) м.д. ЖХМС: расчет для $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClN}_7\text{O}_2$ (M+H) $^+$: m/z = 456,2; эксперимент: 456,2.

Синтез соединения согласно примеру 362:

К (S)-4-(1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-2-(азетидин-3-ил)-6-хлор-3-метоксибензонитрилу (293,0 мг, 0,73 ммоль) добавляли метанол (3,7 мл). В полученную суспензию добавляли (R)-(+)-метилоксиран (103 мкл, 1,46 ммоль) при комнатной температуре и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 19 часов. Добавляли дополнительное количество (R)-(+)-метилоксирана (51,3 мкл, 0,73 ммоль) и продолжали перемешивать в течение еще 2,5 часа. В реакционную смесь добавляли воду (14 мл) и перемешивали мутный раствор. Смесь экстрагировали метиленхлоридом (4x 16 мл). Объединяли органические слои и промывали соевым раствором (50 мл) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали путем колоночной хроматографии на оксиде кремния, элюируя MeOH (содержащим

примерно 0,5% гидроксида аммония) в метиленхлориде. Собирали фракции, содержащие продукт, и выпаривали досуха. Полученный остаток дополнительно очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением титульного соединения. Образец титульного соединения анализировали путем ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии, получали следующие данные. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,11 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,30 (ушир.с, 2H), 6,24 (кв, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,37 (ушир.с, 1H), 4,09 (м, 2H), 3,93 (м, 2H), 3,65 (с, 3H), 3,59 (м, 1H), 3,12 (м, 2H), 2,56 (с, 3H), 2,39-2,26 (м, 2H), 1,73 (д, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,00 (д, $J=6,2$ Гц, 3H) м.д. ЖХМС: расчет для $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClN}_7\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 456,2$; эксперимент: 456,2.

Синтез соединения согласно примеру 363:

К (R)-4-(1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил)-2-(азетидин-3-ил)-6-хлор-3-метоксибензонитрилу (6,0 г, 14,3 ммоль) добавляли метанол (72 мл). В полученную суспензию добавляли (R)-(+)-метилоксиран (2,01 мл, 28,6 ммоль) при комнатной температуре и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. В реакционную смесь добавляли воду (280 мл) и перемешивали мутный раствор. Смесь экстрагировали метиленхлоридом (300 мл $\times$ 4). Объединяли органические слои и промывали солевым раствором (50 мл) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали путем колоночной хроматографии на оксиде кремния, элюируя MeOH (содержащим примерно 0,5% гидроксида аммония) в метиленхлориде. Собирали фракции, содержащие продукт, и выпаривали досуха. Полученный остаток дополнительно очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением титульного соединения. Образец титульного соединения анализировали путем ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии, получали следующие данные. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,11 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,29 (ушир.с, 2H), 6,24 (кв, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,31 (д, $J=4,2$ Гц, 1H), 4,11-4,00 (м, 1H), 3,98-3,90 (м, 1H), 3,65 (с, 3H), 3,61-3,53 (м, 2H), 3,07 (м, 2H), 2,56 (с, 3H), 2,28 (д, $J=5,9$ Гц, 2H), 1,73 (д, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,00 (д, $J=6,2$ Гц, 3H) м.д.

Для разделения стереоизомеров соединения согласно примеру

269 были разработаны три способа ВЭЖХ. Для отделения диастереомера согласно примеру 361 от соединения согласно примеру 269 был разработан способ А. Времена удерживания соединения согласно примеру 361 и соединения согласно примеру 269 составляли 15,7 мин и 11,5 мин, соответственно. Условия хроматографии описаны в таблице В1.

Таблица В1

Колонка	Phenomenex Cellulose 3 (250 мм, 4,6 мм, 5 микрон)
Мобильная фаза	89,9% гексана/ 10% этанола/ 0,1% диэтиламина (смешивали предварительно)
Расход	1 мл/мин
Цикл	30 мин
Отслеживаемая длина волны	247 нм
Количественная оценка	Отношение площадей пиков

Для отделения диастереомера согласно примеру 362 от соединения согласно примеру 269 был разработан способ В. Времена удерживания соединения согласно примеру 362 и соединения согласно примеру 269 составляли 26,4 мин и 21,7 мин, соответственно. Условия хроматографии описаны в таблице В2.

Таблица В2

Колонка	Phenomenex Cellulose 4 (250 мм, 4,6 мм, 5 микрон)
Мобильная фаза	84,9% гексана/ 15% этанола/ 0,1% диэтиламина (смешивали предварительно)
Расход	1 мл/мин
Цикл	40 мин
Отслеживаемая длина волны	247 нм
Количественная оценка	Отношение площадей пиков

Для отделения трех диастереомеров согласно примеру 361, примеру 362 и примеру 363 от соединения согласно примеру 269 был разработан способ С. Stereoизомеры согласно примеру 361, примеру 362 и примеру 363 элюировались со временем удерживания 12,9 мин в виде широкой полосы, тогда как соединение согласно примеру 269 элюировалось со временем удерживания 14,3 мин. Оценку уровня энантиомера согласно примеру 363 можно проводить путем объединения данных, полученных в способах А, В и С. Условия хроматографии описаны в таблице В3.

Таблица В3

Колонка	Phenomenex Cellulose 1 (250 мм, 4,6 мм, 5 микрон)
Мобильная фаза	88% гексанов/ 12% этанола (содержащего 0,1% диэтиламина)
Расход	1 мл/мин
Цикл	25 мин
Отслеживаемая длина волны	247 нм
Количественная оценка	Отношение площадей пиков

Пример А1: Ферментное исследование PI3K

Набор для люминесцентного исследования PI3-киназы, содержащий субстрат липидной киназы, D-миофосфатидилинозитол-4,5-бифосфат (PtdIns(4,5)P₂)D (+)-sn-1,2-ди-О-октаноилглицерил, связанный через 3-О-фосфогруппу (PIP₂), биотинилированный I(1,3,4,5)P₄, PI(3,4,5)P₃ белок-детектор приобретали в Echelon Biosciences (Salt Lake City, UT). Набор для детектирования AlphaScreen™ GST, содержащий донорные и акцепторные зерна, приобретали в PerkinElmer Life Sciences (Waltham, MA). PI3Kδ (p110δ/p85α) приобретали в Millipore (Bedford, MA). АТФ, MgCl₂, DTT, ЭДТА, HEPES и CHAPS приобретали в Sigma-Aldrich (St. Louis, MO).

Исследование AlphaScreen™ PI3Kδ

Киназные реакции проводили в 384-луночном планшете REMF производства Thermo Fisher Scientific, конечный объем составлял

40 мкл. Сначала последовательно разбавляли ингибиторы в ДМСО и добавляли в лунки планшета, после чего добавляли другие компоненты реакционной смеси. Конечная концентрация ДМСО в исследовании составляла 2%. Исследования PI3K проводили при комнатной температуре в 50 мМ HEPES, pH 7,4, 5 мМ MgCl₂, 50 мМ NaCl, 5 мМ DTT и 0,04% CHAPS. Реакции начинали путем добавления АТФ, конечные реакционные смеси, содержащие 20 мкМ PIP₂, 20 мкМ АТФ, 1,2 нМ PI3K δ , инкубировали в течение 20 минут. Затем 10 мкл реакционной смеси переносили в 5 мкл 50 нМ биотинилированного I(1,3,4,5)P₄ в буфере для гашения: 50 мМ HEPES, pH 7,4, 150 мМ NaCl, 10 мМ ЭДТА, 5 мМ DTT, 0,1% Tween-20, затем добавляли 10 мкл донорных и акцепторных зерен AlphaScreen™, суспендированных в буфере для гашения, содержащем 25 нМ белка-детектора PI(3,4,5)P₃. Конечная концентрация донорных и акцепторных зерен составляла 20 мг/мл. Закрывали планшеты, после чего инкубировали в темном месте при комнатной температуре в течение 2 часов. Активность продукта определяли на анализаторе микропланшетов Fusion-alpha (Perkin-Elmer). Определение IC₅₀ проводили путем подстановки данных в кривую зависимости активности в процентах по отношению к контролю от логарифма концентрации ингибитора с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 3.0.

Пример A2: ферментное исследование PI3K

Материалы: Субстрат липидной киназы, фосфоинозитол-4,5-бифосфат (PIP₂) приобретали в Echelon Biosciences (Salt Lake City, UT). Изоформы PI3K α , β , δ и γ приобретали в Millipore (Bedford, MA). АТФ, MgCl₂, DTT, ЭДТА, MOPS и CHAPS приобретали в Sigma-Aldrich (St. Louis, MO).

Киназные реакции проводили в 96-луночном планшете с прозрачным дном производства Thermo Fisher Scientific, конечный объем составлял 24 мкл. Сначала последовательно разбавляли ингибиторы в ДМСО и добавляли в лунки планшета, после чего добавляли другие компоненты реакционной смеси. Конечная концентрация ДМСО в исследовании составляла 0,5%. Исследования PI3K проводили при комнатной температуре в 20 мМ MOPS, pH 6,7,

10 mM MgCl₂, 5 mM DTT и 0,03% CHAPS. Готовили реакционную смесь, содержащую 50 мкМ PIP₂, киназу и ингибиторы в различных концентрациях. Реакции инициировали путем добавления АТФ, содержащего 2,2 мКи [γ -³³P]АТФ, до достижения конечной концентрации 1000 мкМ. Конечные концентрации изоформ α , β , δ и γ PI3K в исследовании составляли 1,3, 9,4, 2,9 и 10,8 нМ, соответственно. Реакционные смеси инкубировали в течение 180 минут и реакции останавливали путем добавления 100 мкл буфера для гашения, содержащего 1М фосфата калия, pH 8,0, 30 mM ЭДТА. Затем 100 мкл аликвоту реакционного раствора переносили в 96-луночный фильтрующий планшет PVDF Millipore MultiScreen IP, 0,45 мкм (фильтрующий планшет предварительно увлажняли 200 мкл 100% этанола, дистиллированной водой и 1 mM фосфатом калия, pH 8,0, соответственно). Фильтрующий планшет аспирировали на Millipore Manifold в вакууме и промывали 18 x 200 мкл промывочного буфера, содержащего 1 mM фосфат калия, pH 8,0, и 1 mM АТФ. После сушки путем аспирации и блоттинга планшет сушили на воздухе в инкубаторе при 37°C в течение ночи. Затем к планшету присоединяли адаптер Packard TopCount (Millipore), после чего в каждую лунку добавляли 120 мкл сцинтилляционного коктейля Microscint 20 (Perkin Elmer). Закрывали планшет, затем определяли радиоактивность продукта путем сцинтилляционного анализа на Topcount (Perkin-Elmer). Определение IC₅₀ проводили путем подстановки данных в кривую зависимости активности в процентах по отношению к контролю от логарифма концентрации ингибитора с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 3.0.

Пример А3: Сцинтилляционное исследование сближения PI3K δ

Материалы

[γ -³³P]АТФ (10 мКи/мл) приобретали в Perkin-Elmer (Waltham, MA). Субстрат липидной киназы, D-мио-фосфатидилинозитол-4,5-бифосфат (PtdIns(4,5)P₂)D (+)-sn-1,2-ди-O-октаноилглицерил, связанный через 3-O-фосфогруппу (PIP₂), CAS 204858-53-7, приобретали в Echelon Biosciences (Salt Lake City, UT). PI3K δ (p110 δ /p85 α) приобретали в Millipore (Bedford, MA). АТФ,

MgCl₂, DTT, ЭДТА, MOPS и CHAPS приобретали в Sigma-Aldrich (St. Louis, MO). Сцинтилляционные зерна агглютинаина зародышей пшеницы (WGA) YSi SPA приобретали в GE Healthcare Life Sciences (Piscataway, NJ).

Киназные реакции проводили в полистирольном 384-луночном матричном белом планшете производства Thermo Fisher Scientific, конечный объем составлял 25 мкл. Сначала ингибиторы последовательно разбавляли в ДМСО и добавляли в лунки планшета, после чего добавляли другие компоненты реакционной смеси. Конечная концентрация ДМСО в исследовании составляла 0,5%. Исследования PI3K проводили при комнатной температуре в 20 mM MOPS, pH 6,7, 10 mM MgCl₂, 5 mM DTT и 0,03% CHAPS. Реакции инициировали путем добавления АТФ, конечная реакционная смесь содержала 20 мкМ PIP₂, 20 мкМ АТФ, 0,2 мкКи [γ -³³P]АТФ, 4 нМ PI3K δ . Реакционные смеси инкубировали в течение 210 минут, реакции останавливали путем добавления 40 мкл зерен SPA, суспендированных в буфере для гашения: 150 mM фосфат калия, pH 8,0, 20% глицерин, 25 mM ЭДТА, 400 мкМ АТФ. Конечная концентрация зерен SPA составляла 1,0 мг/мл. Закрывали планшет, после чего встряхивали в течение ночи при комнатной температуре и центрифугировали при 1800 об./мин в течение 10 минут, радиоактивность продукта определяли путем анализа сцинтилляции на Topcount (Perkin-Elmer). Определение IC₅₀ проводили путем подстановки данных в кривую зависимости активности в процентах по отношению к контролю от логарифма концентрации ингибитора с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 3.0.. Данные IC₅₀, определенные в исследовании А3 для соединений, приведенных в примерах, показаны в таблице 2. Данные IC₅₀, определенные в исследовании А2 для соединений согласно примерам 361 и 363, показаны в таблице 3.

Таблица 2

Пример	PI3K δ SPA IC ₅₀ (нМ) *
1	+
2	+

3	+
4	+
5	+
6	+
7	+
8	+
9	+
10	+
11	+
13	+
14	+
16	+
17	+
18	+
19	+
20 (1 ^й пик)	+
20 (2 ^й пик)	+++
21	+
22	+
23	+
24	+
40	++
41	+++
43	+
44	+
65	+
66	+
67 (1 ^й пик)	+
68 (1 ^й пик)	+
71	+
72	+
94	+
95	+
96	+

99	+
102	+
104	+
105	+
108	+
110	+
113	+
115	+
118	+
121	+
139 (1й пик)	+
140	+
141	+
149	+
156	+
158	+
159	+
161	+
163	+
164	+
166	+
167	+
168	+
169	+
183	+
184	+
188	+
189	+
192	++
195	+
200	+
203	+
208	+
209	++

212	+
213	+
219	+
220	+
236	+
237	+
239	+
247	+
261	+
262	+
268	+
269	+
272	+
273	+
281	+
285	+
289	+
292	+
293	+
296	+
298 (1 ^й пик)	+
307	+
315	+
316	+
318	+
319	+
320	+
321 (1 ^й пик)	+
322 (1 ^й пик)	+
310	+
311	+
323 (1 ^й пик)	+
323 (2 ^й пик)	+
323 (3 ^й пик)	+++

323 (4й пик)	+
324 (1й пик)	+++
324 (2й пик)	+
325	+
345	+++
346	+
347	+
348	+++
349	+
350	+++++
351	+++
352	+
353	+++++
354	+
355	+++
356	+++
357	+
358	+++++
362	+

Таблица 3

Пример	РІЗКδ IC ₅₀ (нМ) *
361	+++++
363	+++

* Символы, приведенные в столбце (в таблицах 2 и 3)

+ относится к ≤10 нМ

++ относится к >10 нМ до 50 нМ

+++ относится к >50 нМ до 200 нМ

++++ относится к >200 нМ до 500 нМ

+++++ относится к >500 нМ

Пример В1: Исследование пролиферации В-клеток

Для получения В-клеток МКПК человека выделяли из периферической крови здоровых, не принимающих лекарственных средства доноров путем центрифугирования со стандартным

градиентом плотности на Ficoll-Hypaque (GE Healthcare, Piscataway, NJ) и инкубировали с микрозернами к CD19 (Miltenyi Biotech, Auburn, CA). Затем В-клетки очищали путем позитивного иммуносортинга с использованием autoMacs (Miltenyi Biotech) согласно инструкции производителя.

Очищенные В-клетки (2×10^5 /лунка/200 мкл) выращивали в 96-луночных планшетах с ультранизким связыванием (Corning, Corning, NY) в RPMI 1640, 10% ЭБС и козьим F(ab')₂ античеловеческом IgM (10 мкг/мл) (Invitrogen, Carlsbad, CA) в присутствии различных количеств исследуемых соединений в течение трех дней. Затем добавляли [³H]-тимидин (1 мКи/лунка) (PerkinElmer, Boston, MA) в PBS в культуры В-клеток в течение еще 12 часов, после чего включенную радиоактивность удаляли путем фильтрования с водой через фильтры GF/B (Packard Bioscience, Meriden, CT) и измеряли при помощи жидкостного сцинтилляционного анализа с использованием TopCount (Packard Bioscience).

Пример В2: Исследование пролиферации клеток Пфайфера

Клеточную линию Пфайфера (диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома) приобретали в ATCC (Manassas, VA) и выдерживали в рекомендованной питательной среде (RPMI и 10% ЭБС). Для измерения активности соединений в отношении пролиферации клетки Пфайфера помещали в питательную среду (2×10^3 клеток/лунка/200 мкл) в 96-луночные планшеты с ультранизким связыванием (Corning, Corning, NY) в присутствии исследуемых соединений в исследуемом диапазоне концентраций или без них. Через 3-4 дня в клеточную культуру добавляли [³H]-тимидин (1 мКи/лунка) (PerkinElmer, Boston, MA) в PBS в течение еще 12 часов, после чего включенную радиоактивность удаляли путем фильтрования с водой через фильтры GF/B (Packard Bioscience, Meriden, CT) и измеряли при помощи жидкостного сцинтилляционного анализа с использованием TopCount (Packard Bioscience). Данные IC₅₀ отдельных соединений приведены в таблице 4.

Таблица 4

Пример	IC ₅₀ в отн. клеток Пфайфера (нМ) *
67 (1 ^й пик)	+
68 (1 ^й пик)	+
96	+
102	+
104	++
121	++
139 (1 ^й пик)	+
140	+
149	+
163	++
167	+
195	+
200	+
213	+
219	+
220	+
262	+
268	+
269	+
315	+
354	+
357	+
346	+
347	+
349	+

* символы, приведенные в столбце:

+ относится к ≤ 10 нМ

++ относится к > 10 нМ до 50 нМ

Пример С: Исследование фосфорилирования Akt

Клетки Рамоса (В-лимфоциты лимфомы Беркетта) получали из АТСС (Manassas, VA) и выдерживали в RPMI 1640 и 10% ЭБС. Клетки

(3×10^7 клеток/пробирка/3 мл в RPMI) инкубировали с различными количествами исследуемых соединений в течение 2 часов при 37°C, а затем стимулировали козьим F(ab')₂ античеловеческим IgM (5 мкг/мл) (Invitrogen) в течение 17 минут на водяной бане при 37°C. Стимулированные клетки осаждали при 4°C путем центрифугирования и готовили цельноклеточные экстракты с использованием 300 мкл буфера для лизиса (Cell Signaling Technology, Danvers, MA). Полученные лизаты обрабатывали ультразвуком и собирали надосадочные жидкости. Уровень фосфорилирования Akt в надосадочных жидкостях анализировали с использованием наборов PathScan phosphor-Akt1 (Ser473) sandwich ELISA (Cell Signaling Technology) согласно инструкциям производителя.

Пример D: Модель лимфомы Пфайфера

Способы:

Самкам мышей SCID (возрастом от 5 до 8 недель, Charles River Laboratories, Wilmington, MA) вводили инокуляты 1×10^7 опухолевых клеток (Pfeiffer, ATCC #CRL-2632, Manassas, VA) и матригель (BD Biosciences #354234) в 0,2 мл стерильном солевом растворе. Проводили подкожную инокуляцию в бок. Через 3–6 недель после инокуляции выращенных клеток фрагменты опухолевых тканей (примерно 3 мм x 3 мм) и имплантировали подкожно вместо клеточного инокулята. Фрагменты тканей имплантировали в виде однородных образцов с использованием тупоконечных щипцов. Лечение мышей, имеющих опухоли, начинали через 15–25 дней после инокуляции опухоли в зависимости от размера опухоли. Животных распределяли по группам для получения примерно эквивалентного среднего объема опухоли в каждой группе. Минимальный средний объем опухоли во всех группах составлял 150 мм³ на первый день лечения, группы состояли из 7 животных. Экспериментальный терапевтический агент, соединение согласно примеру 347, вводили мышам перорально (п.о.). Частота лечения для определения эффективности составляла 2 раза в день в течение как минимум 14 дней. Размер подкожных опухолей измеряли от 2 до 3 раз в неделю с использованием цифрового штангенциркуля. Объем опухоли

рассчитывали путем определения размера опухоли в двух измерениях с использованием уравнения: $\text{объем} = [\text{длина} \times (\text{ширина})^2] / 2$; где более крупная величина представляет собой длину, а более низкая величина соответствует ширине. Если образовывалось несколько опухолей, конечный объем представлял собой сумму объемов отдельных опухолей, определенных при помощи того же уравнения, например, для 2 опухолей: $\text{объем} = \{[L1 \times (W1)^2] / 2\} + \{[L2 \times (W2)^2] / 2\}$. Действие в отношении роста опухоли выражали как подавление роста опухоли в процентах (%TGI). TGI в процентах рассчитывали при помощи уравнения: $(1 - (\text{объем Тх} / \text{объем после введения контроля})) \times 100$, где объем после введения контроля соответствовал объему опухоли после введения носителя или без проведения лечения в данный день, а объем Тх соответствовал объему опухоли в какой-либо группе, которой проводили лечение, определенному в тот же день. Статистические различия между группой, которой проводили лечение, и контрольной группой, которой вводили наполнитель, определяли с использованием ANOVA: однопараметровый тест.

Результаты:

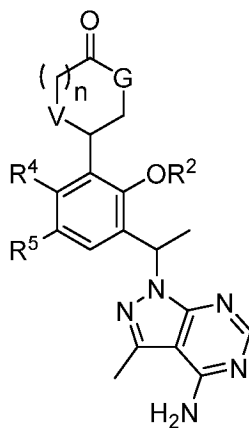
Проводили оценку соединения согласно примеру 347 в качестве отдельного агента в модели ксенотрансплантата диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы человека из клеток Пфайфера, подтипа НХЛ. Было показано, что раковые клетки Пфайфера восприимчивы к антипролиферативному действию соединения согласно примеру 347 *in vitro*. Таким образом, определили модель для исследования опухоли, основанную на подкожной инокуляции опухолевых клеток мышам SCID с нарушенным иммунитетом, где мышам, имеющим опухоль, вводили два раза в день пероральные 0,3, 1, 3 или 10 мг/кг дозы носителя или соединения согласно примеру 347 в течение 14 дней. Лечение с использованием соединения согласно примеру 347 приводило к подавлению роста опухоли на 22%, 24%, 36% и 58% (подавление роста опухоли в процентах) при увеличении дозы (ФИГ. 2).

Специалистам в данной области техники после изучения приведенного выше описания должны быть очевидны различные

модификации изобретения помимо тех, которые описаны в настоящей заявке. Предполагается, что указанные модификации также входят в объем прилагаемой формулы изобретения. Содержание каждого документа, включая все патенты, заявки на патенты и публикации, приведенные в настоящей заявке, полностью включено в настоящую заявку посредством ссылок.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения миелофиброза у пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы IV:



IV

или его фармацевтически приемлемой соли; где:

G представляет собой NH, n равен 1, и V представляет собой O; или

G представляет собой NH, n равен 0, и V представляет собой CH₂; или

G представляет собой O, n равен 0, и V представляет собой NH;

R² представляет собой C₁₋₆ алкил или C₁₋₆ галогеналкил;

R⁴ представляет собой галоген, OH, CN, C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ галогеналкил, C₁₋₄ алкокси или C₁₋₄ галогеналкокси; и

R⁵ представляет собой галоген, OH, CN, C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ галогеналкил, C₁₋₄ алкокси или C₁₋₄ галогеналкокси.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что R² представляет собой C₁₋₃ алкил или C₁₋₃ фторалкил.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что R² представляет собой метил, этил или 2,2-дифторметил.

4. Способ по п.1, отличающийся тем, что R² представляет собой метил.

5. Способ по п.1, отличающийся тем, что R² представляет собой этил.

6. Способ по любому из пп.1-5, отличающийся тем, что R⁴ представляет собой галоген, CN или C₁₋₃ алкил.

7. Способ по любому из пп.1-5, отличающийся тем, что R^4 представляет собой F, Cl, CN или метил.

8. Способ по любому из пп.1-5, отличающийся тем, что R^4 представляет собой F.

9. Способ по любому из пп.1-5, отличающийся тем, что R^4 представляет собой Cl.

10. Способ по любому из пп.1-5, отличающийся тем, что R^4 представляет собой CN.

11. Способ по любому из пп.1-5, отличающийся тем, что R^4 представляет собой метил.

12. Способ по любому из пп.1-11, отличающийся тем, что R^5 представляет собой галоген, CN или C_{1-3} алкил.

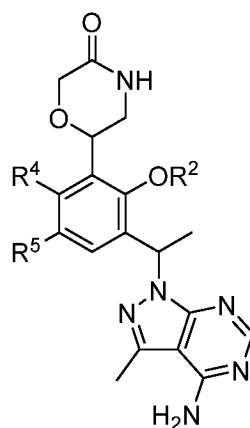
13. Способ по любому из пп.1-11, отличающийся тем, что R^5 представляет собой Cl, CN или метил.

14. Способ по любому из пп.1-11, отличающийся тем, что R^5 представляет собой Cl.

15. Способ по любому из пп.1-11, отличающийся тем, что R^5 представляет собой CN.

16. Способ по любому из пп.1-11, отличающийся тем, что R^5 представляет собой метил.

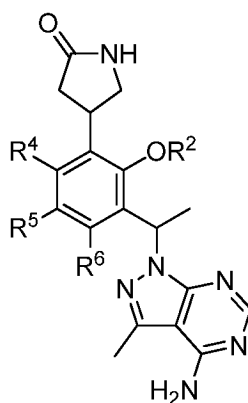
17. Способ по п.1, отличающийся тем, что соединение представляет собой соединение формулы IVa:



IVa

или его фармацевтически приемлемую соль.

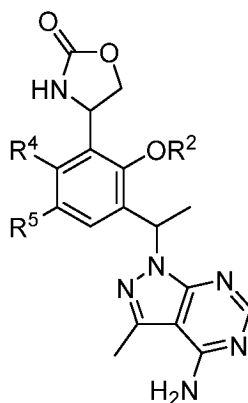
18. Способ по п.1, отличающийся тем, что соединение представляет собой соединение формулы IVb:



IVb

или его фармацевтически приемлемую соль.

19. Способ по п.1, отличающийся тем, что соединение представляет собой соединение формулы IVc:



IVc

или его фармацевтически приемлемую соль.

20. Способ по п.1, отличающийся тем, что соединение выбрано из:

4-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил}пирролидин-2-она;

4-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-6-хлор-3-этокси-2-(5-оксопирролидин-3-ил)бензонитрила;
и

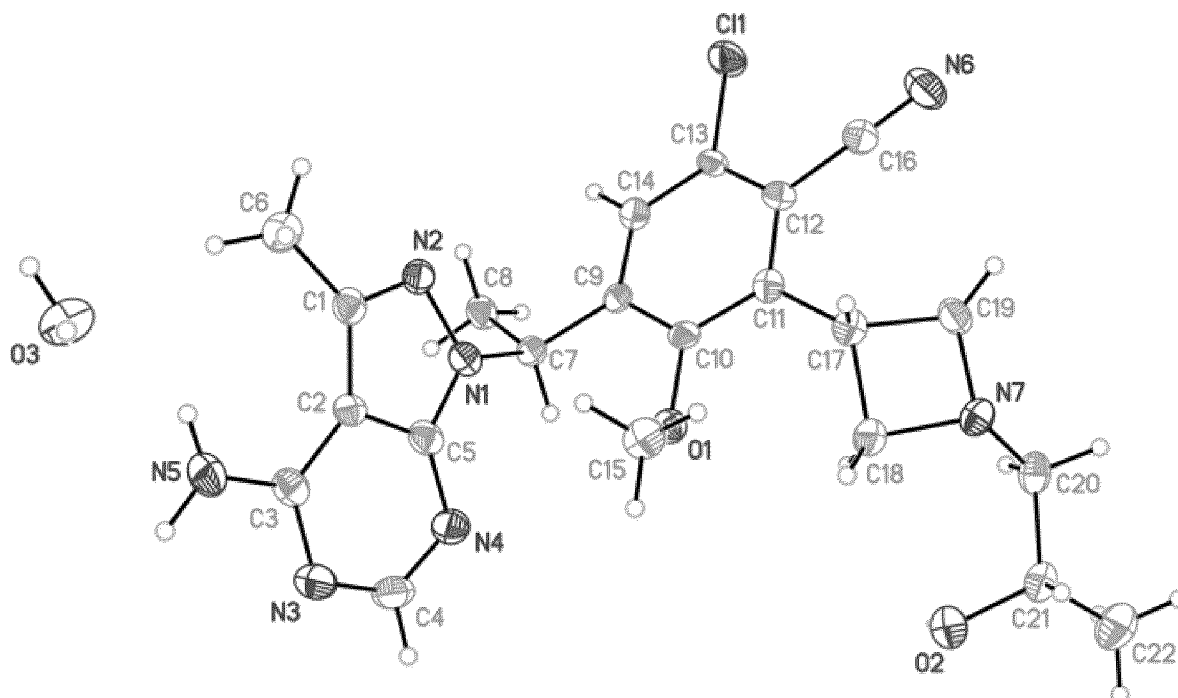
4-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил}-1,3-оксазолидин-2-она;

или фармацевтически приемлемой соли любого из указанных выше соединений.

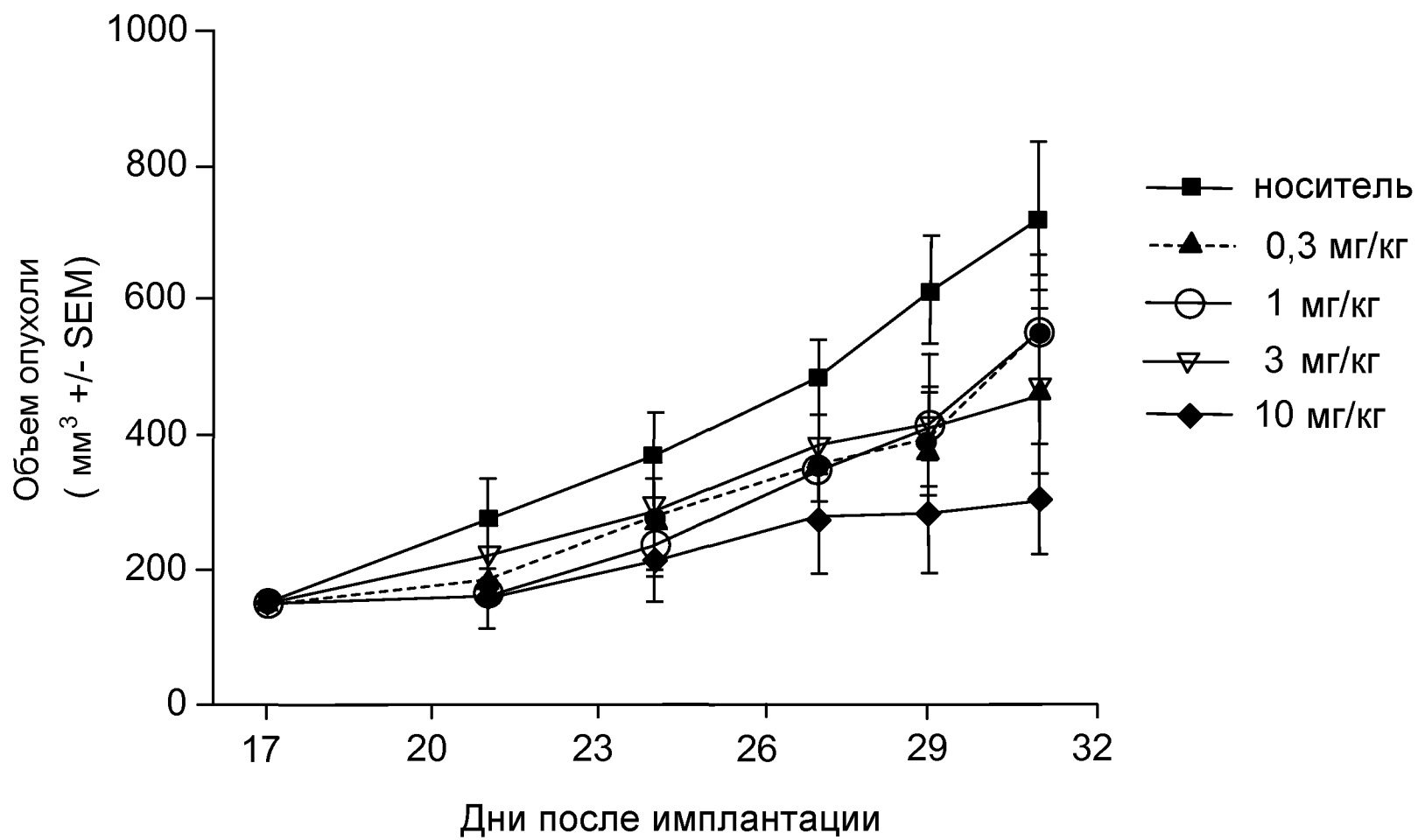
21. Способ по п.1, отличающийся тем, что соединение представляет собой 4-{3-[1-(4-амино-3-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)этил]-5-хлор-2-этокси-6-фторфенил}пирролидин-

2-он, его энантиомер или диастереомер, или его фармацевтически приемлемую соль.

По доверенности



ФИГ. 1



ФИГ. 2

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ
(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

202192151

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)

A61K 31/519, A61P 35/00

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)

В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
A	WO 2011/000905 A1 (NOVARTIS AG et al.) 06.01.2011, формула	1-21
A	WO 2010/118250 A2 (ONCOTHYREON, INCORPORATED et al.) 14.10.2010, формула	1-21
A	WO 2009/157880 A1 (S*BIO PTE LTD et al.) 30.12.2009, формула	1-21
A	RU 2453548 C2 (ВЕРТЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ИНКОРПОРЕЙТЕД) 20.06.2012, формула	1-21

☐ последующие документы указаны в продолжении

* Особые категории ссылочных документов:

«А» - документ, определяющий общий уровень техники

«D» - документ, приведенный в евразийской заявке

«E» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее

«O» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

"P" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения

«Х» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности

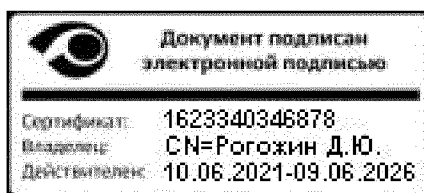
«У» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории

«&» - документ, являющийся патентом-аналогом

«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: **17/11/2021**

Уполномоченное лицо:
Начальник Управления экспертизы



Д.Ю. Рогожин