

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202192516** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.07.19

(22) Дата подачи заявки
2020.05.29

(51) Int. Cl. *C07D 487/04* (2006.01)
C07D 403/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/395 (2006.01)

(54) ЦИКЛИЧЕСКОЕ ПРОИЗВОДНОЕ, ПРЕДСТАВЛЯЮЩЕЕ СОБОЙ ИНГИБИТОР ВТК, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ЕГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 201910454977.3; 201910706239.3;
201910997078.8; 201911291561.0
(32) 2019.05.31; 2019.08.02; 2019.10.25;
2019.12.16

(33) CN

(86) PCT/CN2020/093455

(87) WO 2020/239103 2020.12.03

(71) Заявитель:
**ХАЙСКО ФАРМАСЬЮТИКАЛС
ПТЕ. ЛТД. (SG)**

(72) Изобретатель:
**Чжан Чэн, Ляо Юйтин, Ван
Цзяньминь, Чжу Гочжи, Е Фэй, Тан
Пинмин, Чэнь Сяоган, Хуан Чжэнган,
У Шоугао, Ли Яо, Янь Панкэ (CN)**

(74) Представитель:
**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)**

(57) Циклическое производное, представляющее собой ингибитор ВТК, способ его получения и его фармацевтическое применение. Циклическое производное, представляющее собой ингибитор ВТК, является соединением, представленным общей формулой (I), или его стереоизомером, сольватом, пролекарством на его основе, его метаболитом, фармацевтически приемлемой солью или сокристаллом, при этом циклическое производное, представляющее собой ингибитор ВТК, применяют для лечения связанных с ВТК заболеваний, таких как опухоли или системные аутоиммунные заболевания.

202192516
A1

202192516
A1

ЦИКЛИЧЕСКОЕ ПРОИЗВОДНОЕ, ПРЕДСТАВЛЯЮЩЕЕ СОБОЙ ИНГИБИТОР ВТК,
СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ЕГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

5 Область техники

Настоящее изобретение относится к соединению, представленному общей формулой (I), или его стереоизомеру, сольвату, пролекарству на его основе, его метаболиту, фармацевтически приемлемой соли или сокристаллу и его промежуточным соединениям, а также к способам их получения и их применения при связанных с ВТК заболеваниях, таких как опухоли или системные аутоиммунные заболевания.

10

Уровень техники

Тирозинкиназа Брутона (ВТК), представитель семейства нерецепторных белковых тирозинкиназ Тес, является ключевым регулятором сигнального пути антигенного В-клеточного рецептора (BCR) и распространена в лимфатической системе, системе кроветворения и системе крови. Мутации ВТК могут активировать передачу сигнала в нисходящем направлении в процессе пролиферации, дифференциации опухолевых клеток, а также ангиогенеза и т.д., что может привести к развитию X-сцепленной агаммаглобулинемии, неходжкинской лимфомы (NHL) и многих видов В-клеточных злокачественных опухолей, в том числе хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), лимфомы из клеток мантийной зоны и диффузной В-крупноклеточной лимфомы. Поскольку ВТК в основном экспрессируется в В-клетках и миелоидных клетках, она представляет собой мишень, обеспечивающую относительно высокий уровень целенаправленного воздействия и безопасность.

15

20

Молекулы PROTAC (химерные молекулы, целенаправленно воздействующие на протеолиз) представляют собой класс соединений с двойной функцией, которые обладают способностью к связыванию как с целевыми белками, так и с убиквитинлигазами E3. Данный класс соединений может индуцировать распознавание целевых белков протеасомами в клетке с целью разрушения целевого белка, что может эффективно снижать содержание целевых белков в клетке. Посредством введения в молекулы PROTAC лиганда, обладающего способностью к связыванию с различными целевыми белками, обеспечивается возможность применения технологии PROTAC в лечении различных заболеваний, и в последние годы данная технология привлекает повышенное внимание.

25

30

Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение предусматривает разработку ингибитора ВТК, характеризующегося новой структурой, высокой эффективностью, высокой биологической доступностью и более высокой безопасностью, для применения в лечении связанных с ВТК заболеваний, таких как опухоли или системные аутоиммунные заболевания.

Настоящее изобретение предусматривает разработку соединения PROTAC на основе ингибиторов ВТК и убиквитинлигаз E3, которое характеризуется новой структурой, высокой эффективностью, высокой биологической доступностью, более высокой безопасностью и может ингибировать или разрушать ВТК, для применения в лечении связанных с ВТК заболеваний, таких как опухоли или системные аутоиммунные заболевания.

Настоящее изобретение относится к соединению, представленному общей формулой (I), или его стереоизомеру, сольвату, пролекарству на его основе, его метаболиту, фармацевтически приемлемой соли или сокристаллу,



где L выбран из -Ak1-Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-Cy3-Ak4-Cy4-Ak5-;

каждый из Ak1, Ak2, Ak3, Ak4 и Ak5 независимо выбран из CH₂, O или связи;

каждый из Cy1, Cy2, Cy3 и Cy4 независимо выбран из 3–12-членного гетероциклического кольца, 3–12-членного циклоалкила, 6–10-членного арила или связи, при этом гетероциклическое кольцо, циклоалкил или арил необязательно дополнительно замещены 0–4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, оксо (=O), C_{1–4}алкила или C_{1–4}алкокси, и гетероциклическое кольцо содержит 1–4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

все из Cy1, Cy2, Cy3 и Cy4 не могут представлять собой связь;

если Ak1, Ak2, Ak3, Ak4 или Ak5 представляют собой O, они не могут быть непосредственно присоединены к B;

если Ak1, Ak2, Ak3, Ak4 или Ak5 не представляют собой связь, они не могут быть непосредственно присоединены друг к другу;

если 3 из Cy1, Cy2, Cy3 и Cy4 представляют собой связь, по меньшей мере один из Ak1, Ak2, Ak3, Ak4 и Ak5 выбран из CH₂ и присоединен к B;

если 4 или более из Ak1, Cy1, Ak2, Cy2, Ak3, Cy3, Ak4, Cy4 и Ak5 не представляют собой связь, по меньшей мере один из Cy1, Cy2, Cy3 и Cy4 не представляет собой пиперидин, пиперазин, пиримидин или пиридин;

B выбран из B1-W1-B2-B3-B4-;

B1 выбран из 6-членного гетероарильного кольца или фенила, при этом гетероарильное кольцо или фенил необязательно дополнительно замещены 0–4 R^{b1} , и гетероарильное кольцо содержит 1–4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

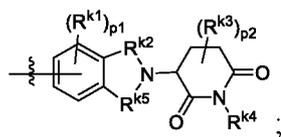
W1 выбран из -O-, -S-, -NH-, -NHCO- или -CONH-;

5 B2 выбран из 6-членного гетероарильного кольца или фенила, при этом гетероарильное кольцо или фенил необязательно дополнительно замещены 0–4 R^{b2} , и гетероарильное кольцо содержит 1–4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

10 B3 выбран из 8–10-членного конденсированного гетероциклического кольца, при этом конденсированное гетероциклическое кольцо необязательно дополнительно замещено 0–4 R^{b3} и конденсированное гетероциклическое кольцо содержит 1–4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

15 B4 выбран из 5–6-членного насыщенного гетероциклического кольца, при этом насыщенное гетероциклическое кольцо необязательно дополнительно замещено 0–4 R^{b4} и насыщенное гетероциклическое кольцо содержит 1–2 гетероатома, выбранные из O, S или N;

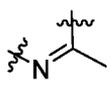
каждый из R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} или R^{b4} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, CONH₂, C_{1–4}алкила или C_{1–4}алкокси, и алкил и алкокси необязательно дополнительно замещены 0–4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, CONH₂, C_{1–4}алкила или C_{1–4}алкокси;



20 K выбран из

R^{k2} выбран из CH₂, C=O, S=O или SO₂;

каждый из R^{k1} , R^{k3} или R^{k4} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, COOH, C_{1–4}алкила или C_{1–4}алкокси;

R^{k5} выбран из C=O или ; каждый из p1 или p2 независимо выбран из 0, 1, 2, 3

25 или 4.

Следует понимать, что Ak1, Ak2, Ak3, Ak4 и Ak5, а также Cy1, Cy2, Cy3 и Cy4, а также B2, B3 и B4 по настоящему изобретению представляют собой субъединицы в случае, если каждый из них независимо является заместителем.

30 Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к соединению, представленному общей формулой (I), или его стереоизомеру, сольвату, пролекарству на его основе, его метаболиту, фармацевтически приемлемой соли или сокристаллу, где

L выбран из -Ak1-Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-Cy3-Ak4-Cy4-Ak5-;

каждый из Ak1, Ak2, Ak3, Ak4 и Ak5 независимо выбран из CH₂, O или связи; каждый из Cy1, Cy2, Cy3 и Cy4 независимо выбран из 3-членного гетероциклического кольца, 4-членного гетероциклического кольца, 5-членного гетероциклического кольца, 6-членного гетероциклического кольца, 7-членного гетероциклического кольца, 8-членного гетероциклического кольца, 9-членного гетероциклического кольца, 10-членного гетероциклического кольца, 11-членного гетероциклического кольца, 12-членного гетероциклического кольца, 3-членного циклоалкила, 4-членного циклоалкила, 5-членного циклоалкила, 6-членного циклоалкила, 7-членного циклоалкила, 8-членного циклоалкила, 9-членного циклоалкила, 10-членного циклоалкила, 11-членного циклоалкила, 12-членного циклоалкила, 6–10-членного арила или связи, предпочтительно связи, 4-членного моногетероциклического кольца, 5-членного моногетероциклического кольца, 6-членного моногетероциклического кольца, 7-членного моногетероциклического кольца, 5-членного конденсированного гетероциклического кольца, 6-членного конденсированного гетероциклического кольца, 7-членного конденсированного гетероциклического кольца, 8-членного конденсированного гетероциклического кольца, 9-членного конденсированного гетероциклического кольца, 10-членного конденсированного гетероциклического кольца, 6-членного спирогетероциклического кольца, 7-членного спирогетероциклического кольца, 8-членного спирогетероциклического кольца, 9-членного спирогетероциклического кольца, 10-членного спирогетероциклического кольца, 11-членного спирогетероциклического кольца, 12-членного спирогетероциклического кольца, 7-членного гетероциклического кольца с мостиковой связью, 8-членного гетероциклического кольца с мостиковой связью, 9-членного гетероциклического кольца с мостиковой связью, 10-членного гетероциклического кольца с мостиковой связью, 4-членного моноциклоалкила, 5-членного моноциклоалкила, 6-членного моноциклоалкила, 7-членного моноциклоалкила, 5-членного конденсированного циклоалкила, 6-членного конденсированного циклоалкила, 7-членного конденсированного циклоалкила, 8-членного конденсированного циклоалкила, 9-членного конденсированного циклоалкила, 10-членного конденсированного циклоалкила, 6-членного спироциклоалкила, 7-членного спироциклоалкила, 8-членного спироциклоалкила, 9-членного спироциклоалкила, 10-членного спироциклоалкила, 11-членного спироциклоалкила, 12-членного спироциклоалкила, 7-членного циклоалкила с мостиковой связью, 8-членного циклоалкила с мостиковой связью, 9-членного циклоалкила с мостиковой связью, 10-членного циклоалкила с мостиковой связью или 6–10-членного арила, при этом арил, циклоалкил, моногетероциклическое кольцо, конденсированное

гетероциклическое кольцо, спирогетероциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо с мостиковой связью необязательно дополнительно замещены 0, 1, 2, 3 или 4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, оксо, C₁₋₄алкила или C₁₋₄алкокси, и моногетероциклическое кольцо, конденсированное гетероциклическое кольцо, спирогетероциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо с мостиковой связью содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

все из Cy1, Cy2, Cy3 и Cy4 не могут представлять собой связь;

если Ak1, Ak2, Ak3, Ak4 или Ak5 представляют собой O, они не могут быть непосредственно присоединены к B;

если Ak1, Ak2, Ak3, Ak4 или Ak5 не представляют собой связь, они не могут быть непосредственно присоединены друг к другу;

если 3 из Cy1, Cy2, Cy3 и Cy4 представляют собой связь, по меньшей мере один из Ak1, Ak2, Ak3, Ak4 и Ak5 выбран из CH₂ и присоединен к B;

если 4 или более из Ak1, Cy1, Ak2, Cy2, Ak3, Cy3, Ak4, Cy4 и Ak5 не представляют собой связь, по меньшей мере один из Cy1, Cy2, Cy3 и Cy4 не представляет собой пиперидин, пиперазин, пиримидин или пиридин;

B выбран из B1-W1-B2-B3-B4-;

B1 выбран из 6-членного гетероарильного кольца или фенила, предпочтительно фенила или пиридила, при этом гетероарильное кольцо, фенил или пиридил необязательно дополнительно замещены 0, 1, 2, 3 или 4 R^{b1}, и гетероарильное кольцо содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

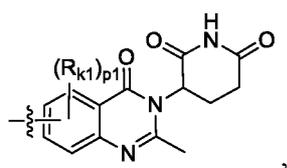
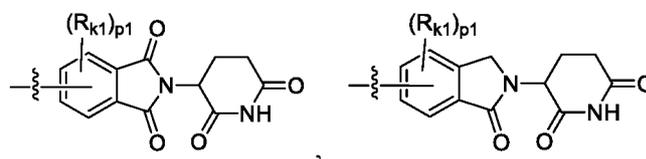
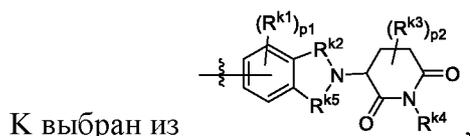
W1 выбран из -O-, -NHCO- или -CONH-;

B2 выбран из 6-членного гетероарильного кольца или фенила, предпочтительно фенила или пиридила, при этом гетероарильное кольцо, фенил или пиридил необязательно дополнительно замещены 0, 1, 2, 3 или 4 R^{b2}, и гетероарильное кольцо содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

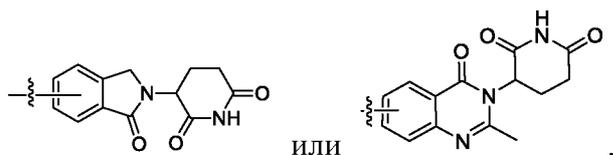
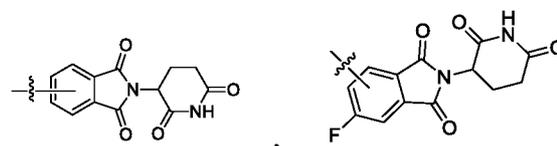
B3 выбран из 8-членного конденсированного гетероциклического кольца, 9-членного конденсированного гетероциклического кольца или 10-членного конденсированного гетероциклического кольца, предпочтительно замещенного или незамещенного имидазопиримидина, пиразолопиримидина, имидазопиразина, пиразолопиразина, имидазотетрагидропиримидина или пиразолотетрагидропиримидина; в случае, если они являются замещенными, конденсированное гетероциклическое кольцо, имидазопиримидин, пиразолопиримидин, имидазопиразин, пиразолопиразин, имидазотетрагидропиримидин или пиразолотетрагидропиримидин необязательно дополнительно замещены 0, 1, 2, 3 или

4 R^{b3} , и конденсированное гетероциклическое кольцо содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

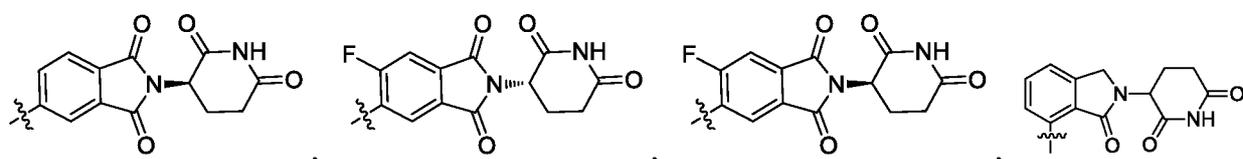
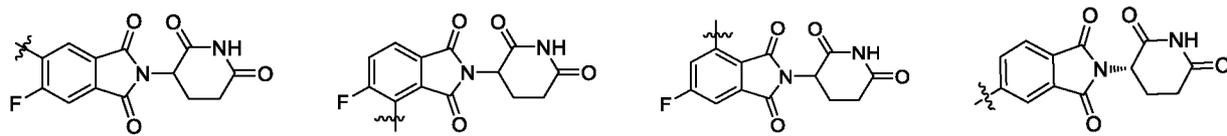
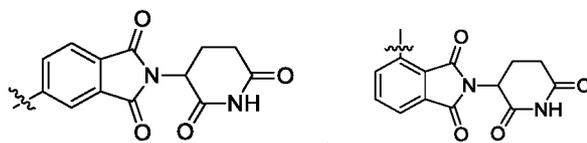
В4 выбран из 5-членного насыщенного гетероциклического кольца или 6-членного насыщенного гетероциклического кольца, предпочтительно замещенного или незамещенного азациклопентила, пиперидина или пиперазина, при этом гетероциклическое кольцо, азациклопентил, пиперидин или пиперазин необязательно дополнительно замещены 0, 1, 2, 3 или 4 R^{b4} , и насыщенное гетероциклическое кольцо содержит 1–2 гетероатома, выбранные из O, S или N;

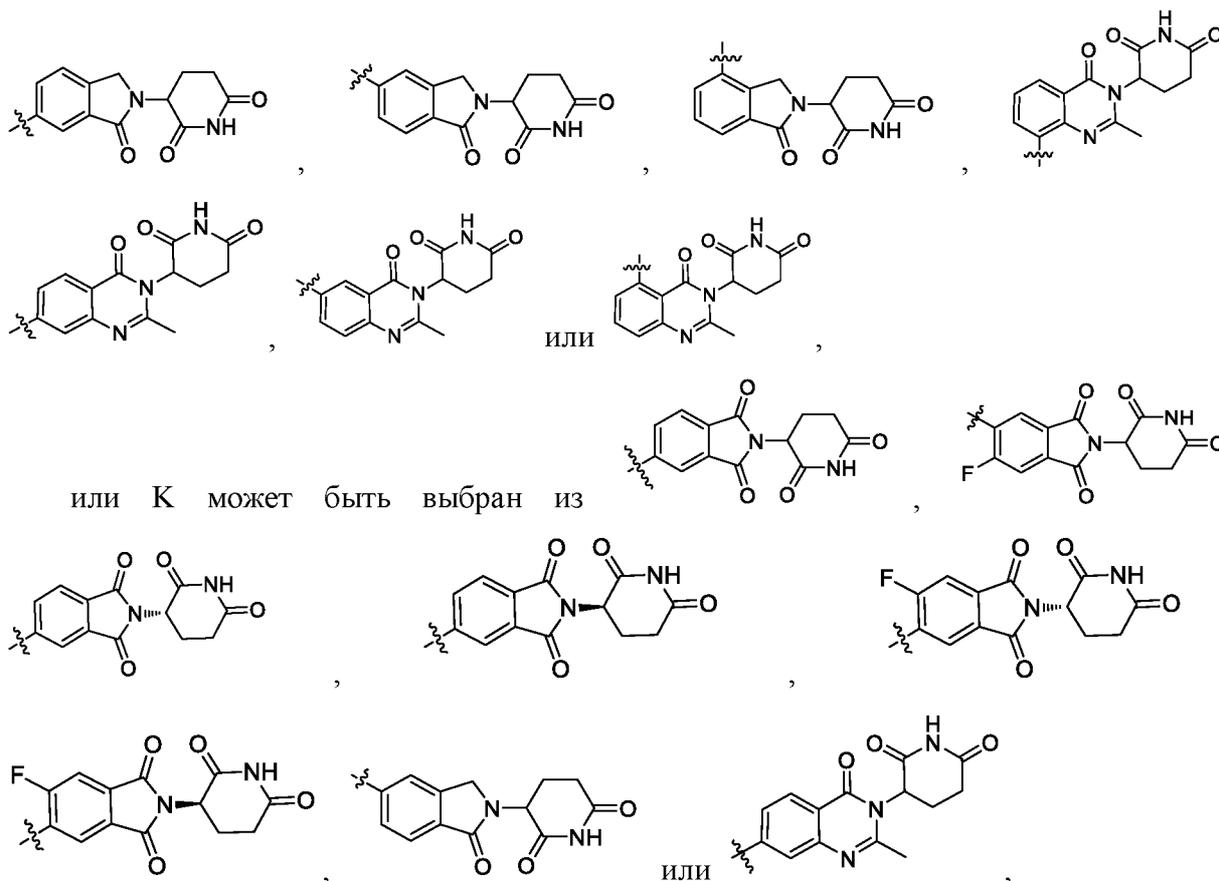


или К может быть выбран из



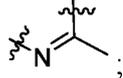
или К может быть выбран из





R^{k2} выбран из CH_2 , $C=O$, $S=O$ или SO_2 ;

каждый из R^{k1} , R^{k3} или R^{k4} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, COOH, C_{1-4} -алкила или C_{1-4} -алкокси;

R^{k5} выбран из $C=O$ или ;

каждый из p_1 или p_2 независимо выбран из 0, 1, 2, 3 или 4.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящего изобретения, где L выбран из -Ak1-Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-Cy3-Ak4-Cy4-Ak5-;

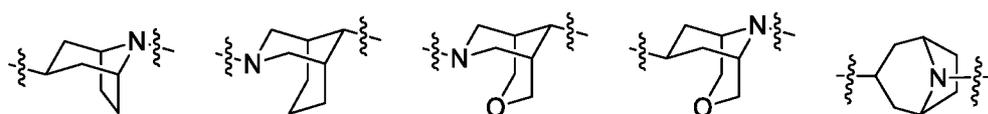
каждый из Ak1, Ak2, Ak3, Ak4 и Ak5 независимо выбран из CH_2 , O или связи;

каждый из Cy1, Cy2, Cy3 и Cy4 независимо выбран из 3–12-членного гетероциклического кольца, 3–12-членного циклоалкила, 6–10-членного арила или связи, при этом гетероциклическое кольцо, циклоалкил или арил необязательно дополнительно замещены 0–4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br или I, и гетероциклическое кольцо содержит 1–4 гетероатома, выбранные из O, S или N.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящего изобретения, где Ak2, Ak3 и Ak4 представляют собой связи, каждый из Ak1 и Ak5 независимо выбран из CH_2 , O или связи.

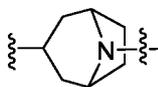
Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к соединению,

азациклопентила, конденсированного с пиперидилом, азациклогексила, конденсированного
 с азетидинилом, азациклогексила, конденсированного с азациклопентилом,
 азациклогексила, конденсированного с азациклогексилом, азациклогексила,
 конденсированного с пиперидилом, циклобутила, соединенного спиросвязью с
 5 азетидинилом, циклобутила, соединенного спиросвязью с азациклопентилом, циклобутила,
 соединенного спиросвязью с азациклогексилом, циклопентила, соединенного спиросвязью
 с азетидинилом, циклопентила, соединенного спиросвязью с азациклопентилом,
 циклопентила, соединенного спиросвязью с азациклогексилом, циклогексила,
 соединенного спиросвязью с азетидинилом, циклогексила, соединенного спиросвязью с
 10 азациклопентилом, циклогексила, соединенного спиросвязью с азациклогексилом,
 азетидинила, соединенного спиросвязью с азетидинилом, азетидинила, соединенного
 спиросвязью с азациклопентилом, азетидинила, соединенного спиросвязью с
 азациклогексилом, азациклопентила, соединенного спиросвязью с азетидинилом,
 азациклопентила, соединенного спиросвязью с азациклопентилом, азациклопентила,
 15 соединенного спиросвязью с азациклогексилом, азациклогексила, соединенного
 спиросвязью с азетидинилом, азациклогексила, соединенного спиросвязью с
 азациклопентилом, азациклогексила, соединенного спиросвязью с азациклогексилом,
 циклобутила, соединенного спиросвязью с пиперидилом, циклопентила, соединенного
 спиросвязью с пиперидилом, циклогексила, соединенного спиросвязью с пиперидилом,
 20 азетидинила, соединенного спиросвязью с пиперидилом, азациклопентила, соединенного
 спиросвязью с пиперидилом, азациклогексила, соединенного спиросвязью с пиперидилом,



, предпочтительно
 замещенной или незамещенной связи, фенила, нафтила, циклобутила, циклопентила,
 циклогексила, азетидинила, азациклопентила, пиперидила, морфолина, пиперазина,
 25 пиррола, пиразола, имидазола, тиазола, пирида, пиридазина, пиримидина,
 пиразина, триазола, тетразола, азетидинила, конденсированного с азетидинилом,
 азетидинила, конденсированного с азациклопентилом, азетидинила, конденсированного с
 азациклогексилом, азетидинила, конденсированного с пиперидилом, азациклопентила,
 конденсированного с азетидинилом, азациклопентила, конденсированного с
 30 азациклопентилом, азациклопентила, конденсированного с азациклогексилом,
 азациклопентила, конденсированного с пиперидилом, циклогексила, соединенного
 спиросвязью с азетидинилом, циклобутила, соединенного спиросвязью с азациклогексилом,

циклопентила, конденсированного с азабициклопентилом, азабициклогексила, конденсированного с азепидином, азабициклогексила, конденсированного с азабициклопентилом, азепидина, соединенного спиромвязью с азепидином, азепидина, соединенного спиромвязью с азабициклопентилом, азепидина, соединенного спиромвязью с азабициклогексилом, азабициклопентила, соединенного спиромвязью с азепидином, азабициклопентила, соединенного спиромвязью с азабициклопентилом, азабициклопентила, соединенного спиромвязью с азабициклогексилом, азабициклогексила, соединенного спиромвязью с азепидином, азабициклогексила, соединенного спиромвязью с азабициклопентилом, азабициклогексила, соединенного спиромвязью с азабициклогексилом, азепидина, соединенного спиромвязью с пиперидилом, азабициклопентила, соединенного



спиромвязью с пиперидилом, или ; которые, если являются замещенными, необязательно дополнительно замещены 0, 1, 2, 3 или 4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, оксо, C₁₋₄-алкила или C₁₋₄-алкокси, предпочтительно замещены 0, 1, 2, 3 или 4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, оксо, метила, этила, изопропила, метокси, этокси или изопропокси;

все из Cy1, Cy2, Cy3 и Cy4 не могут представлять собой связь;

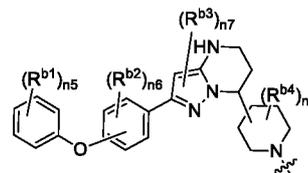
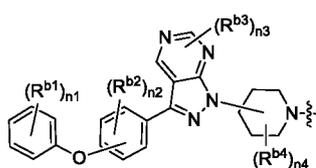
если Ak1, Ak2, Ak3, Ak4 или Ak5 представляют собой O, они не могут быть непосредственно присоединены к B;

если Ak1, Ak2, Ak3, Ak4 или Ak5 не представляют собой связь, они не могут быть непосредственно присоединены друг к другу;

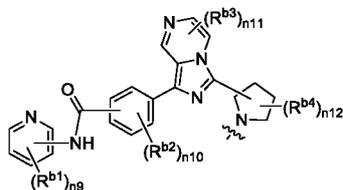
если 3 из Cy1, Cy2, Cy3 и Cy4 представляют собой связь, по меньшей мере один из Ak1, Ak2, Ak3, Ak4 и Ak5 выбран из CH₂ и присоединен к B;

если 4 или более из Ak1, Cy1, Ak2, Cy2, Ak3, Cy3, Ak4, Cy4 и Ak5 не представляют собой связь, по меньшей мере один из Cy1, Cy2, Cy3 и Cy4 не представляет собой пиперидил, пиперазинил, пиримидинил или пиридил;

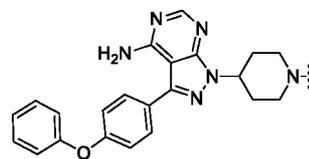
B выбран из



или

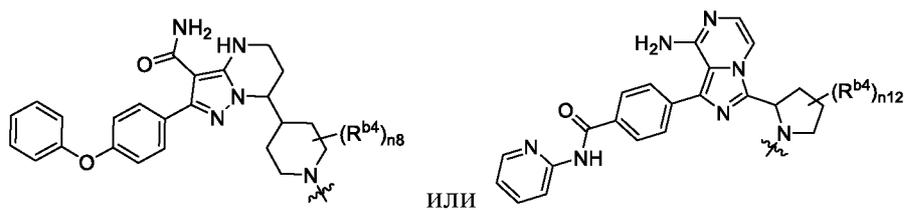
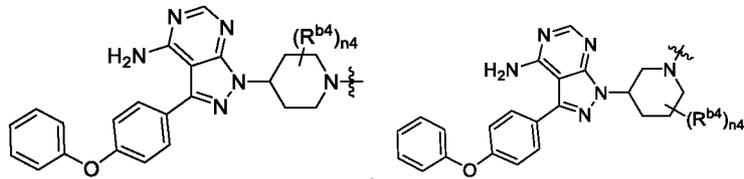


предпочтительно

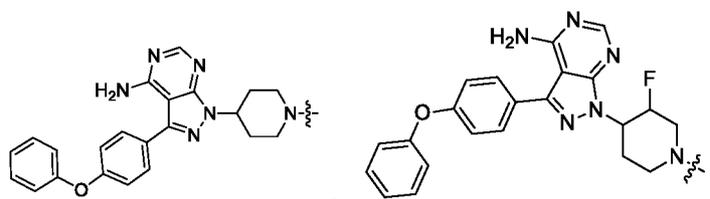




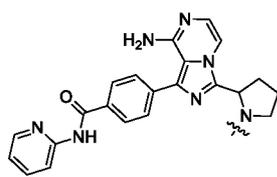
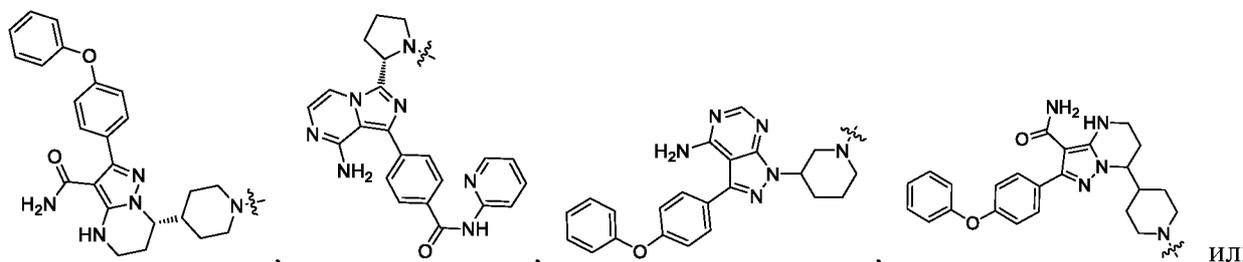
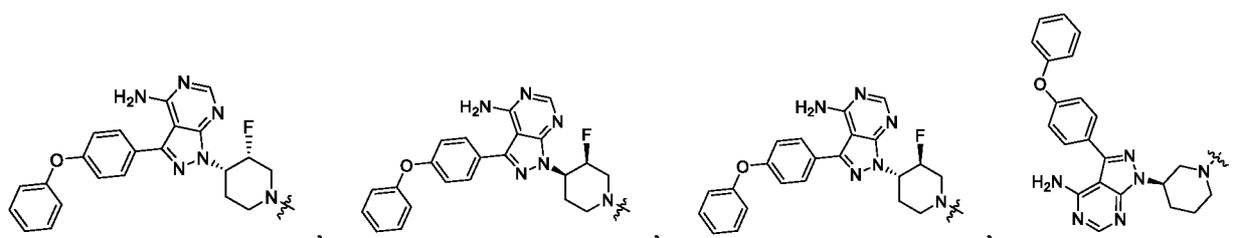
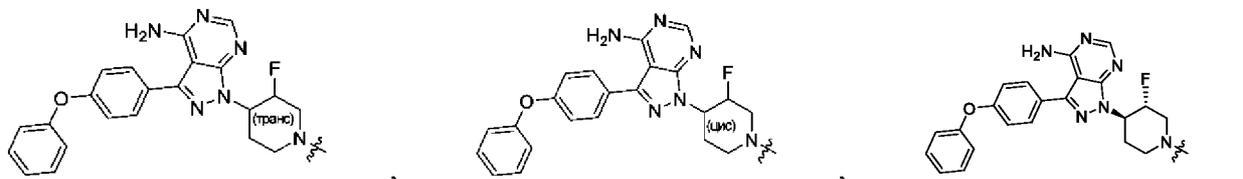
или В может быть выбран из



или В может быть выбран из



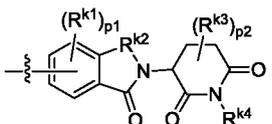
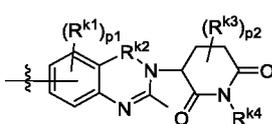
5

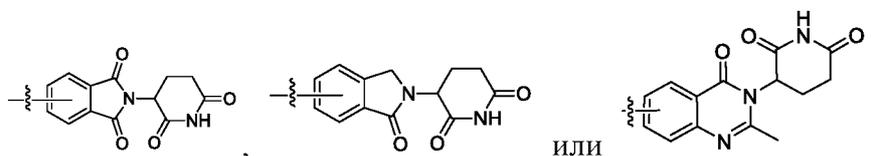


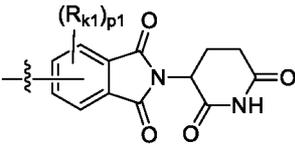
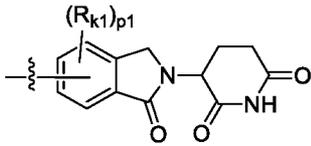
каждый из R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} или R^{b4} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN,

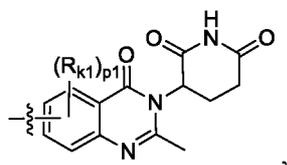
CONH₂, C₁₋₄алкила или C₁₋₄алкокси, предпочтительно выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, CONH₂, метила или метокси; метил, метокси, алкил и алкокси необязательно дополнительно замещены 0, 1, 2, 3 или 4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, CONH₂, C₁₋₄алкила или C₁₋₄алкокси, предпочтительно замещены 0, 1, 2, 3 или 4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br или I;

каждый из n₁, n₂, n₃, n₄, n₅, n₆, n₇, n₈, n₉, n₁₀, n₁₁ и n₁₂ независимо выбран из 0, 1, 2, 3 или 4;

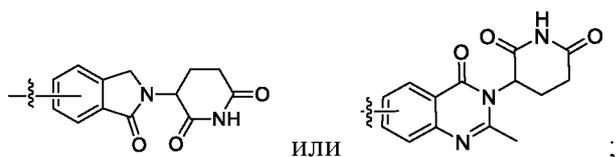
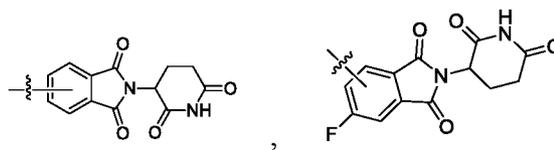
К выбран из  или , предпочтительно



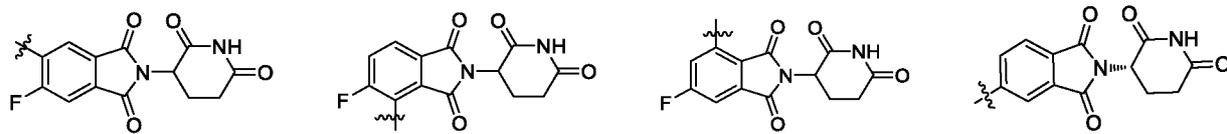
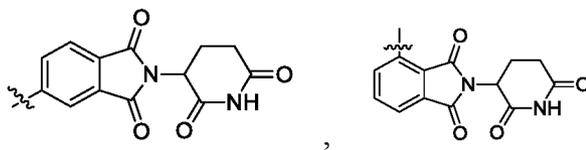
10 или К может быть выбран из ,  или



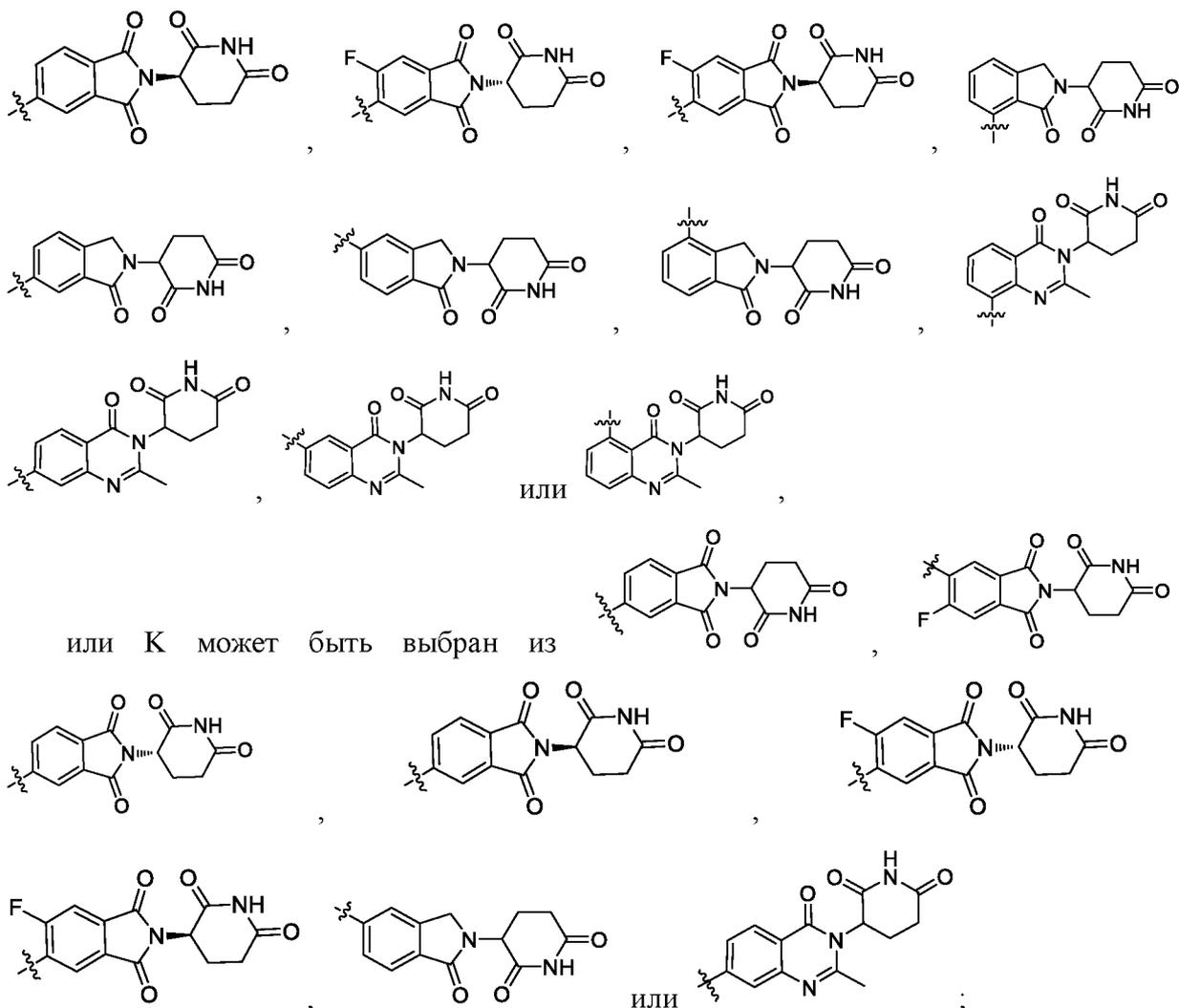
или К может быть выбран из



или К может быть выбран из



15



R^{k2} выбран из CH_2 или $C=O$;

каждый из R^{k1} , R^{k3} или R^{k4} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, $COOH$, C_{1-4} -алкила или C_{1-4} -алкокси, предпочтительно H, F, Cl, Br, I, OH или NH_2 ;

каждый из p_1 или p_2 независимо выбран из 0, 1 или 2.

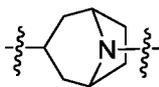
Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к соединению, представленному общей формулой (I), или его стереоизомеру, сольвату, пролекарству на его основе, его метаболиту, фармацевтически приемлемой соли или сокристаллу, где

L выбран из -Ak1-Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-Cy3-Ak4-Cy4-Ak5-;

каждый из Ak1, Ak2, Ak3, Ak4 и Ak5 независимо выбран из CH_2 , O или связи;

каждый из Cy1, Cy2, Cy3 и Cy4 независимо выбран из замещенной или незамещенной связи, фенила, нафтила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклобутила, конденсированного с циклобутилом, циклобутила, конденсированного с циклопентилом, циклобутила, конденсированного с циклогексилом, циклопентила, конденсированного с циклопентилом, циклопентила, конденсированного с циклогексилом, циклогексила,

азетидинила, соединенного спиросвязью с пиперидилом, азациклопентила, соединенного



спиросвязью с пиперидилом, или ; которые, если являются замещенными, необязательно дополнительно замещены 0, 1, 2, 3 или 4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, оксо, C₁₋₄-алкила или C₁₋₄-алкокси, предпочтительно замещены 0, 1, 2, 3 или 4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, оксо, метила, этила, изопропила, метокси, этокси или изопропокси;

все из Cy1, Cy2, Cy3 и Cy4 не могут представлять собой связь;

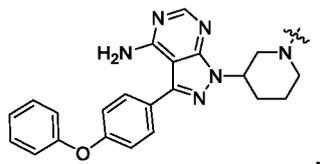
если Ak1, Ak2, Ak3, Ak4 или Ak5 представляют собой O, они не могут быть непосредственно присоединены к B;

если Ak1, Ak2, Ak3, Ak4 или Ak5 не представляют собой связь, они не могут быть непосредственно присоединены друг к другу;

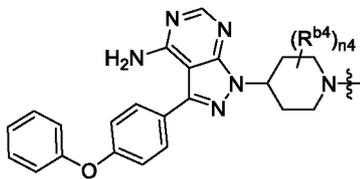
если 3 из Cy1, Cy2, Cy3 и Cy4 представляют собой связь, по меньшей мере один из Ak1, Ak2, Ak3, Ak4 и Ak5 выбран из CH₂ и присоединен к B;

если 4 или более из Ak1, Cy1, Ak2, Cy2, Ak3, Cy3, Ak4, Cy4 и Ak5 не представляют собой связь, по меньшей мере один из Cy1, Cy2, Cy3 и Cy4 не представляет собой пиперидил, пиперазинил, пиримидинил или пиридил;

B выбран из , предпочтительно или

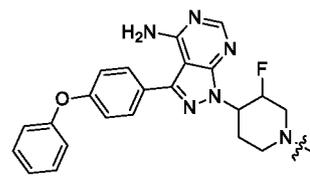
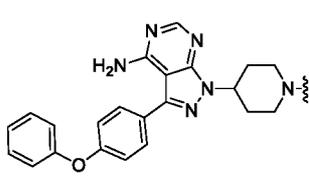


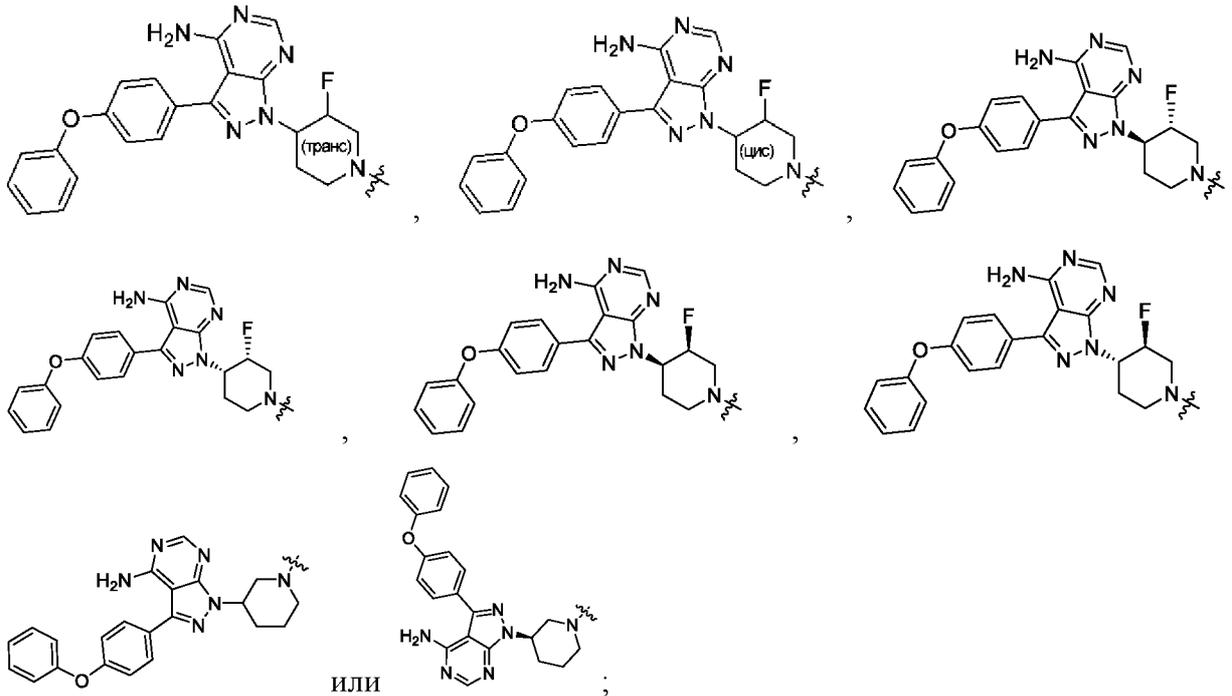
или B может быть выбран из



20

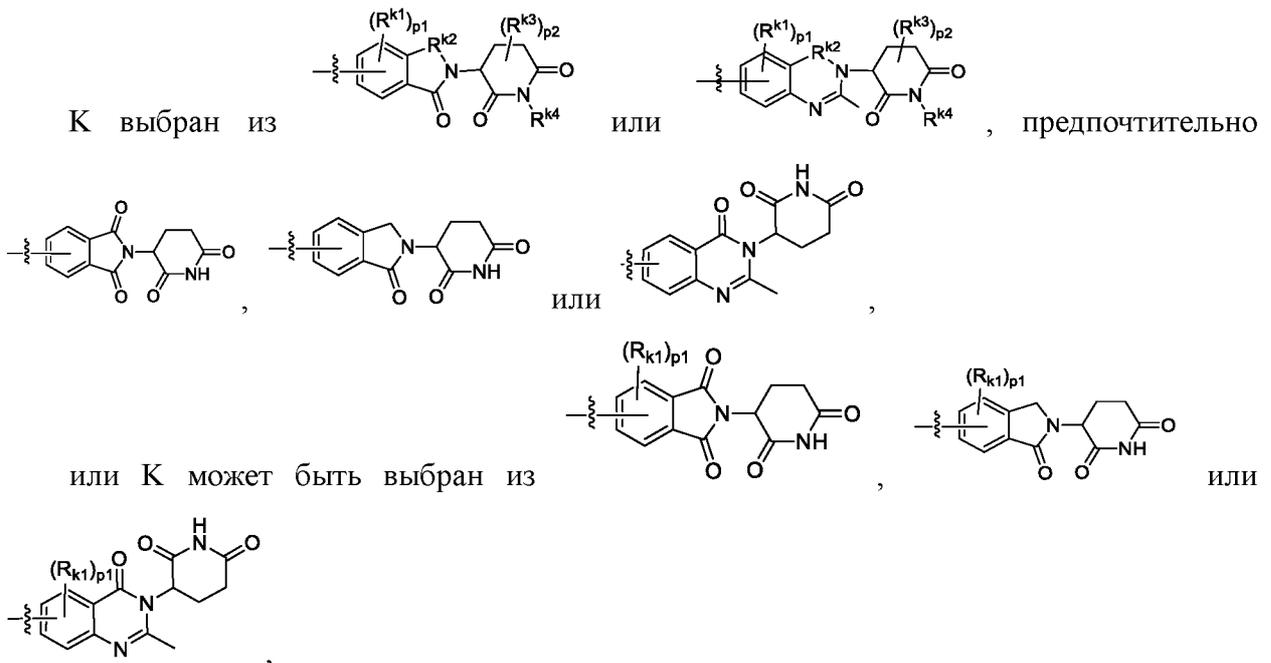
или B может быть выбран из



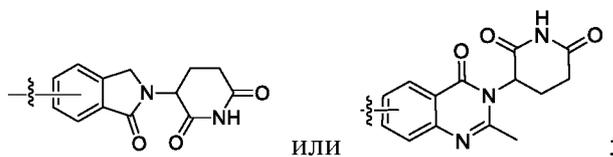
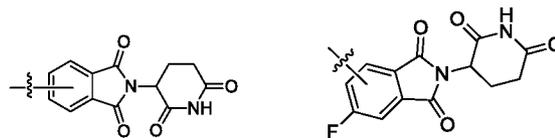


каждый из R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} или R^{b4} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, $CONH_2$, C_{1-4} алкила или C_{1-4} алкокси, предпочтительно выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, $CONH_2$, метила или метокси; метил, метокси, алкил и алкокси необязательно дополнительно замещены 0, 1, 2, 3 или 4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, $CONH_2$, C_{1-4} алкила или C_{1-4} алкокси, предпочтительно замещены 0, 1, 2, 3 или 4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br или I;

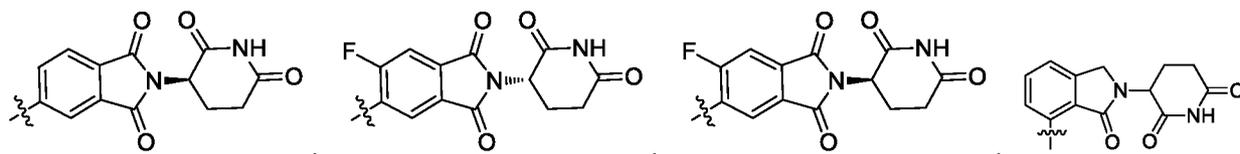
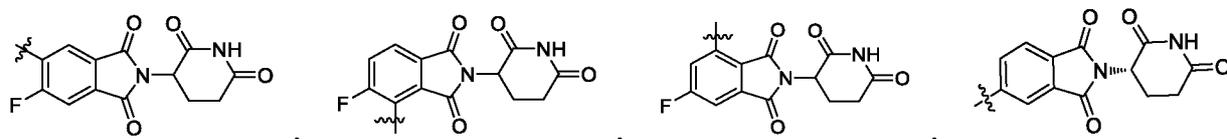
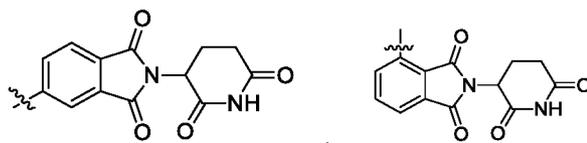
каждый из n_1 , n_2 , n_3 и n_4 независимо выбран из 0, 1, 2, 3 или 4;



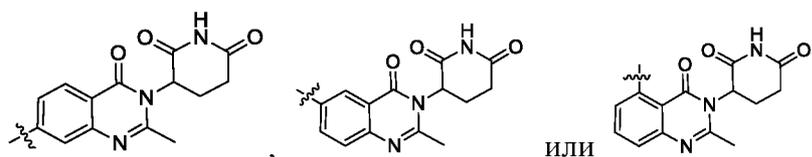
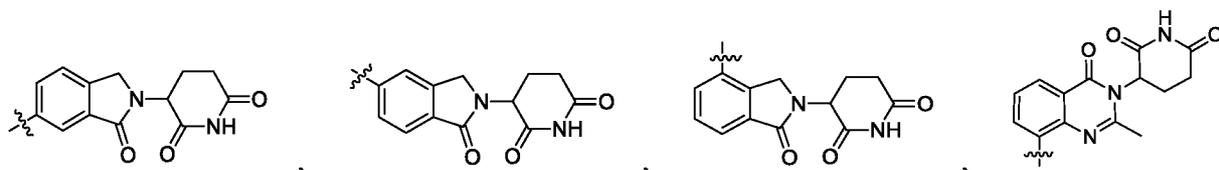
или К может быть выбран из



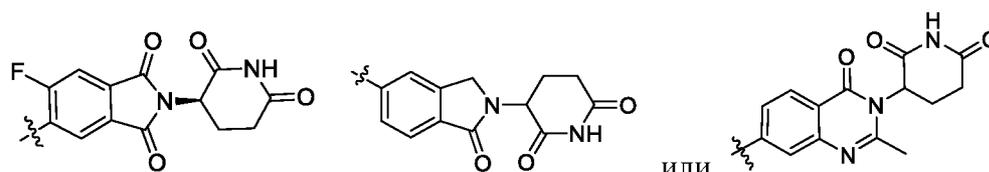
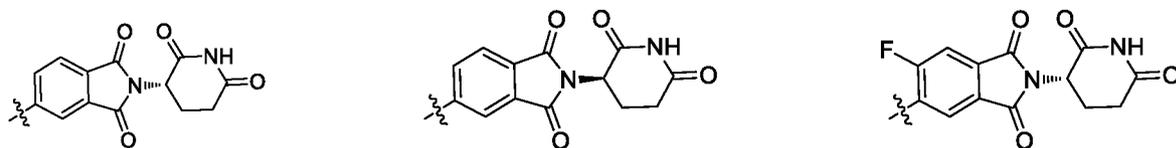
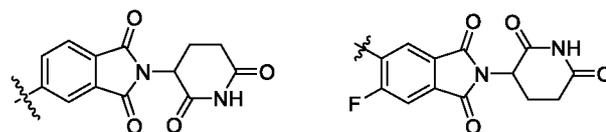
или К может быть выбран из



5



или К может быть выбран из

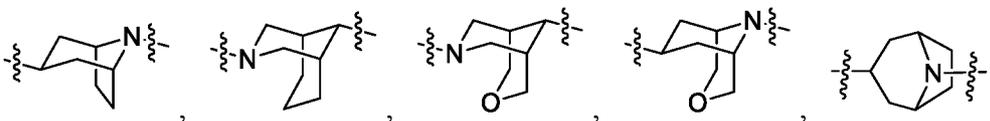


10

R^{k2} выбран из CH_2 или $C=O$;

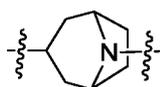
каждый из R^{k1} , R^{k3} или R^{k4} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, COOH,

азациклогексилем, азетидинила, конденсированного с пиперидилом, азациклопентила,
 конденсированного с азетидинилом, азациклопентила, конденсированного с
 азациклопентилом, азациклопентила, конденсированного с азациклогексилем,
 азациклопентила, конденсированного с пиперидилом, азациклогексила, конденсированного
 5 с азетидинилом, азациклогексила, конденсированного с азациклопентилом,
 азациклогексила, конденсированного с азациклогексилем, азациклогексила,
 конденсированного с пиперидилом, циклобутила, соединенного спиросвязью с
 азетидинилом, циклобутила, соединенного спиросвязью с азациклопентилом, циклобутила,
 соединенного спиросвязью с азациклогексилем, циклопентила, соединенного спиросвязью
 10 с азетидинилом, циклопентила, соединенного спиросвязью с азациклопентилом,
 циклопентила, соединенного спиросвязью с азациклогексилем, циклогексила,
 соединенного спиросвязью с азетидинилом, циклогексила, соединенного спиросвязью с
 азациклопентилом, циклогексила, соединенного спиросвязью с азациклогексилем,
 азетидинила, соединенного спиросвязью с азетидинилом, азетидинила, соединенного
 15 спиросвязью с азациклопентилом, азетидинила, соединенного спиросвязью с
 азациклогексилем, азациклопентила, соединенного спиросвязью с азетидинилом,
 азациклопентила, соединенного спиросвязью с азациклопентилом, азациклопентила,
 соединенного спиросвязью с азациклогексилем, азациклогексила, соединенного
 спиросвязью с азетидинилом, азациклогексила, соединенного спиросвязью с
 20 азациклопентилом, азациклогексила, соединенного спиросвязью с азациклогексилем,
 циклобутила, соединенного спиросвязью с пиперидилом, циклопентила, соединенного
 спиросвязью с пиперидилом, циклогексила, соединенного спиросвязью с пиперидилом,
 азетидинила, соединенного спиросвязью с пиперидилом, азациклопентила, соединенного
 спиросвязью с пиперидилом, азациклогексила, соединенного спиросвязью с пиперидилом,

25  , предпочтительно

замещенной или незамещенной связи, фенила, нафтила, циклобутила, циклопентила,
 циклогексила, азетидинила, азациклопентила, пиперидила, морфолинила, пиперазина,
 пирролила, пиразолила, имидазолила, тиазолила, пиридила, пиридазинила, пиримидинила,
 пиразинила, триазолила, тетразолила, азетидинила, конденсированного с азетидинилом,
 30 азетидинила, конденсированного с азациклопентилом, азетидинила, конденсированного с
 азациклогексилем, азетидинила, конденсированного с пиперидилом, азациклопентила,
 конденсированного с азетидинилом, азациклопентила, конденсированного с

азациклопентилом, азациклопентила, конденсированного с азациклогексилом, азациклопентила, конденсированного с пиперидилом, циклогексила, соединенного спиросвязью с азетидинилом, циклобутила, соединенного спиросвязью с азациклогексилом, циклопентила, конденсированного с азациклопентилом, азациклогексила, конденсированного с азетидинилом, азациклогексила, конденсированного с азациклопентилом, азетидинила, соединенного спиросвязью с азетидинилом, азетидинила, соединенного спиросвязью с азациклопентилом, азетидинила, соединенного спиросвязью с азациклогексилом, азациклопентила, соединенного спиросвязью с азетидинилом, азациклопентила, соединенного спиросвязью с азациклопентилом, азациклопентила, соединенного спиросвязью с азациклогексилом, азациклогексила, соединенного спиросвязью с азетидинилом, азациклогексила, соединенного спиросвязью с азациклогексилом, азетидинила, соединенного спиросвязью с пиперидилом, азациклопентила, соединенного



спиросвязью с пиперидилом, или ; которые, если являются замещенными, необязательно дополнительно замещены 0, 1, 2, 3 или 4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, оксо, C₁₋₄алкила или C₁₋₄алкокси, предпочтительно замещены 0, 1, 2, 3 или 4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, оксо, метила, этила, изопропила, метокси, этокси или изопропокси;

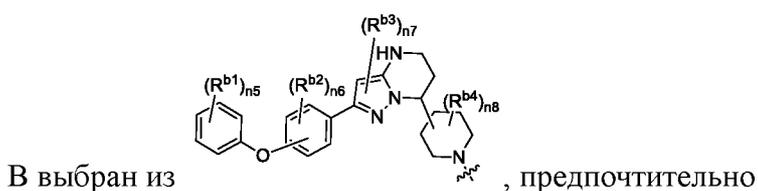
все из Cy1, Cy2, Cy3 и Cy4 не могут представлять собой связь;

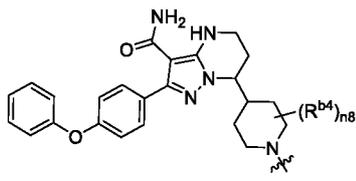
если Ak1, Ak2, Ak3, Ak4 или Ak5 представляют собой O, они не могут быть непосредственно присоединены к B;

если Ak1, Ak2, Ak3, Ak4 или Ak5 не представляют собой связь, они не могут быть непосредственно присоединены друг к другу;

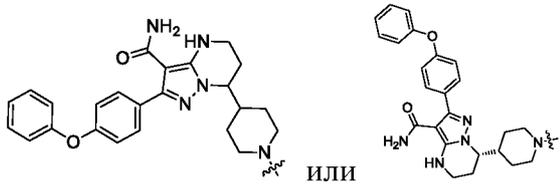
если 3 из Cy1, Cy2, Cy3 и Cy4 представляют собой связь, по меньшей мере один из Ak1, Ak2, Ak3, Ak4 и Ak5 выбран из CH₂ и присоединен к B;

если 4 или более из Ak1, Cy1, Ak2, Cy2, Ak3, Cy3, Ak4, Cy4 и Ak5 не представляют собой связь, по меньшей мере один из Cy1, Cy2, Cy3 и Cy4 не представляет собой пиперидил, пиперазинил, пиримидинил или пиридил;





или В может быть выбран из



или В может быть выбран из

каждый из R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} или R^{b4} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, $CONH_2$, C_{1-4} алкила или C_{1-4} алкокси, предпочтительно выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, $CONH_2$, метила или метокси; метил, метокси, алкил и алкокси необязательно дополнительно замещены 0, 1, 2, 3 или 4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, $CONH_2$, C_{1-4} алкила или C_{1-4} алкокси, предпочтительно замещены 0, 1, 2, 3 или 4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br или I;

каждый из $n5$, $n6$, $n7$ и $n8$ независимо выбран из 0, 1, 2, 3 или 4;

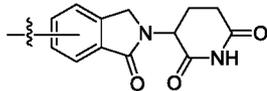
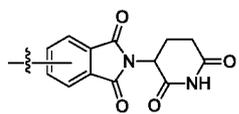
10

К выбран из

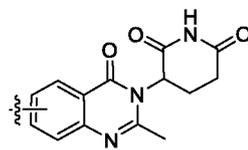


или

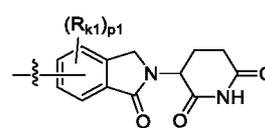
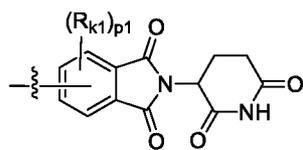
, предпочтительно



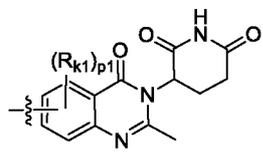
или



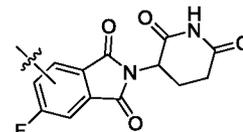
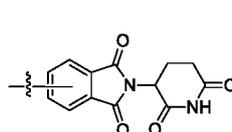
или К может быть выбран из



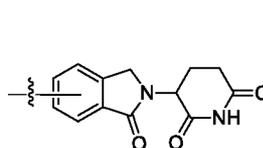
или



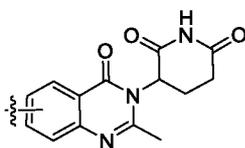
или К может быть выбран из



15

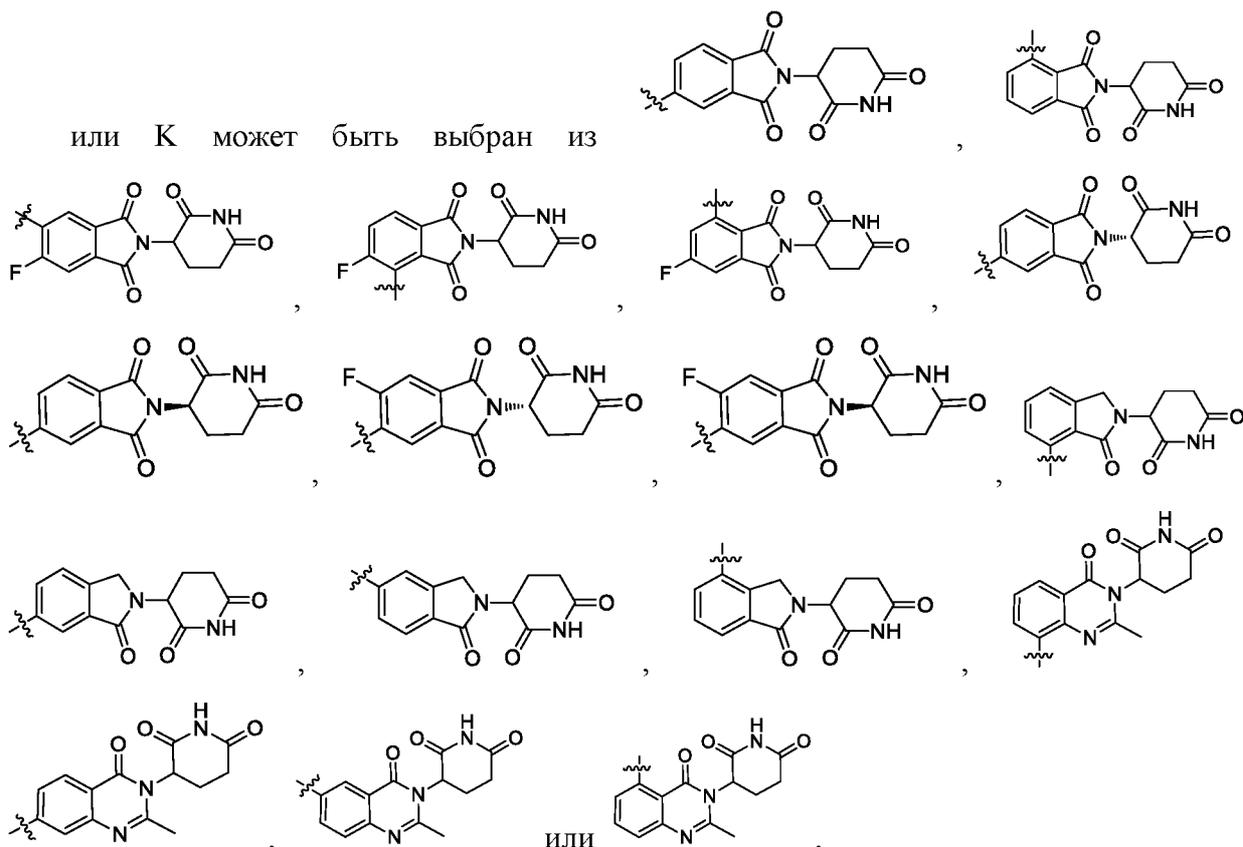


или



;

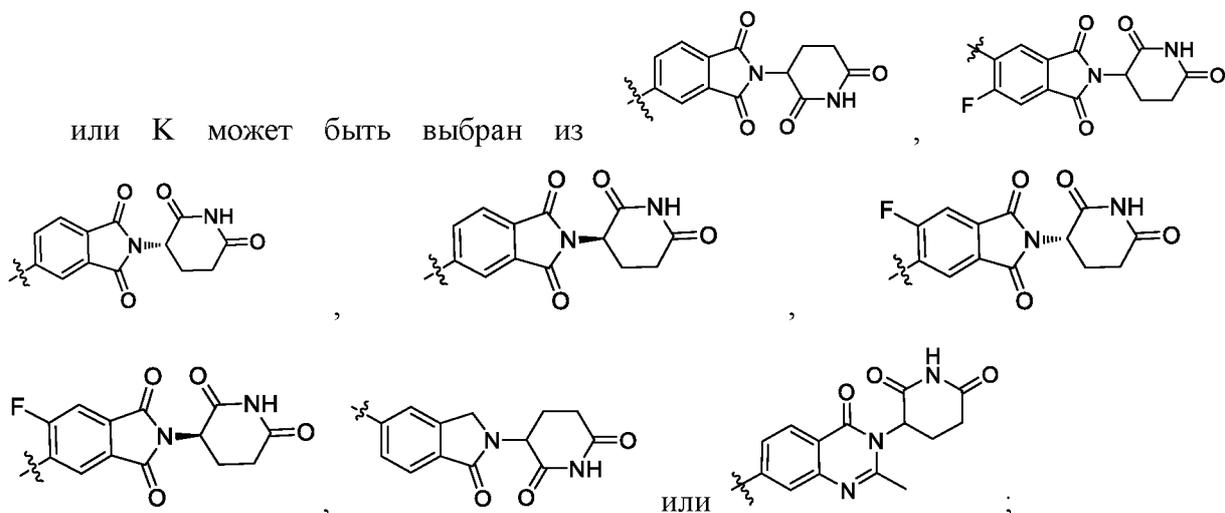
или К может быть выбран из



5

или

или К может быть выбран из



R^{k2} выбран из CH_2 или $C=O$;

10

каждый из R^{k1} , R^{k3} или R^{k4} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, COOH, C_{1-4} -алкила или C_{1-4} -алкокси, предпочтительно H, F, Cl, Br, I, OH или NH_2 ;

каждый из p_1 или p_2 независимо выбран из 0, 1 или 2.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к соединению, представленному общей формулой (I), или его стереоизомеру, сольвату, пролекарству на его основе, его метаболиту, фармацевтически приемлемой соли или сокристаллу, где

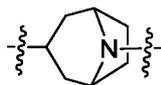
15

L выбран из -Ak1-Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-Cy3-Ak4-Cy4-Ak5-;

каждый из Ak1, Ak2, Ak3, Ak4 и Ak5 независимо выбран из CH₂, O или связи;

каждый из Cy1, Cy2, Cy3 и Cy4 независимо выбран из замещенной или незамещенной связи, фенила, нафтила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклобутила, конденсированного с циклобутилом, циклобутила, конденсированного с циклопентилом, циклобутила, конденсированного с циклогексилом, циклопентила, конденсированного с циклопентилом, циклопентила, конденсированного с циклогексилом, циклогексила, конденсированного с циклогексилом, циклопропила, конденсированного с циклобутилом, циклопропила, конденсированного с циклопентилом, циклопропила, конденсированного с циклогексилом, циклобутила, соединенного спиросвязью с циклобутилом, циклобутила, соединенного спиросвязью с циклопентилом, циклобутила, соединенного спиросвязью с циклогексилом, циклопентила, соединенного спиросвязью с циклопентилом, циклопентила, соединенного спиросвязью с циклогексилом, циклогексила, соединенного спиросвязью с циклогексилом, циклопропила, соединенного спиросвязью с циклобутилом, циклопропила, соединенного спиросвязью с циклопентилом, циклопропила, соединенного спиросвязью с циклогексилом, азетидинила, азациклопентила, пиперидила, морфолинила, пиперазинила, пирролила, пиразолила, имидазолила, тиазолила, пиридила, пиридазинила, пиримидинила, пиразинила, триазолила, тетразолила, циклопропила, конденсированного с азетидинилом, циклопропила, конденсированного с азациклопентилом, циклопропила, конденсированного с азациклогексилом, циклопропила, конденсированного с пиперидилом, циклобутила, конденсированного с азетидинилом, циклобутила, конденсированного с азациклопентилом, циклобутила, конденсированного с азациклогексилом, циклобутила, конденсированного с пиперидилом, циклопентила, конденсированного с азетидинилом, циклопентила, конденсированного с азациклопентилом, циклопентила, конденсированного с азациклогексилом, циклопентила, конденсированного с пиперидилом, циклогексила, конденсированного с азетидинилом, циклогексила, конденсированного с азациклопентилом, циклогексила, конденсированного с пиперидилом, азетидинила, конденсированного с азетидинилом, азетидинила, конденсированного с азациклопентилом, азетидинила, конденсированного с азациклогексилом, азетидинила, конденсированного с пиперидилом, азациклопентила, конденсированного с азетидинилом, азациклопентила, конденсированного с азациклогексилом, азациклопентила, конденсированного с пиперидилом, азациклогексила, конденсированного с азетидинилом, азациклогексила, конденсированного с азациклопентилом, азациклогексила, конденсированного с азациклогексилом, азациклогексила,

соединенного спиросвязью с азабициклопентилом, азетидинила, соединенного спиросвязью с азабициклогексилем, азабициклопентила, соединенного спиросвязью с азетидинилом, азабициклопентила, соединенного спиросвязью с азабициклопентилом, азабициклопентила, соединенного спиросвязью с азабициклогексилем, азабициклогексила, соединенного спиросвязью с азетидинилом, азабициклогексила, соединенного спиросвязью с азабициклопентилом, азабициклогексила, соединенного спиросвязью с азабициклогексилем, азетидинила, соединенного спиросвязью с пиперидилом, азабициклопентила, соединенного



спиросвязью с пиперидилом, или ; которые, если являются замещенными, необязательно дополнительно замещены 0, 1, 2, 3 или 4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, оксо, C₁₋₄алкила или C₁₋₄алкокси, предпочтительно замещены 0, 1, 2, 3 или 4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, оксо, метила, этила, изопропила, метокси, этокси или изопропокси;

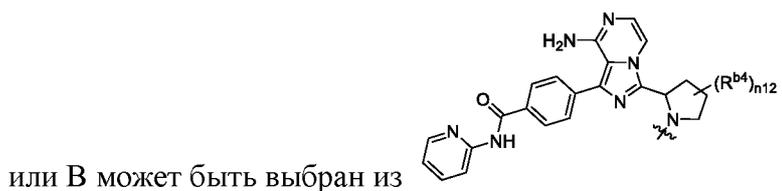
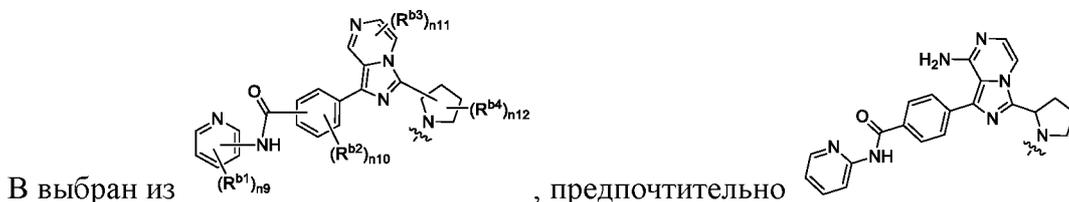
все из Cy1, Cy2, Cy3 и Cy4 не могут представлять собой связь;

если Ak1, Ak2, Ak3, Ak4 или Ak5 представляют собой O, они не могут быть непосредственно присоединены к B;

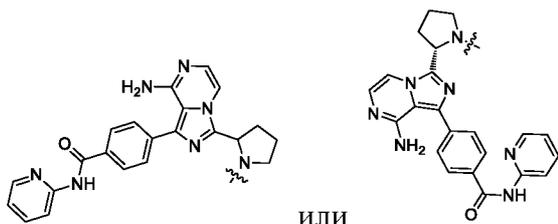
если Ak1, Ak2, Ak3, Ak4 или Ak5 не представляют собой связь, они не могут быть непосредственно присоединены друг к другу;

если 3 из Cy1, Cy2, Cy3 и Cy4 представляют собой связь, по меньшей мере один из Ak1, Ak2, Ak3, Ak4 и Ak5 выбран из CH₂ и присоединен к B;

если 4 или более из Ak1, Cy1, Ak2, Cy2, Ak3, Cy3, Ak4, Cy4 и Ak5 не представляют собой связь, по меньшей мере один из Cy1, Cy2, Cy3 и Cy4 не представляет собой пиперидил, пиперазинил, пиримидинил или пиридил;



или В может быть выбран из



или

каждый из R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} или R^{b4} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, $CONH_2$, C_{1-4} алкила или C_{1-4} алкокси, предпочтительно выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, $CONH_2$, метила или метокси; метил, метокси, алкил и алкокси необязательно дополнительно замещены 0, 1, 2, 3 или 4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, $CONH_2$, C_{1-4} алкила или C_{1-4} алкокси, предпочтительно замещены 0, 1, 2, 3 или 4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br или I;

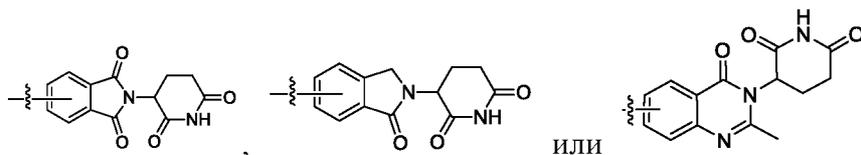
каждый из n_9 , n_{10} , n_{11} и n_{12} независимо выбран из 0, 1, 2, 3 или 4;

К выбран из



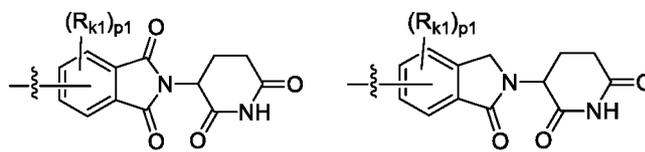
или

, предпочтительно

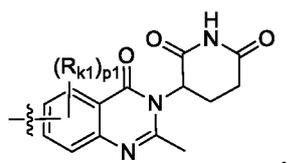


10

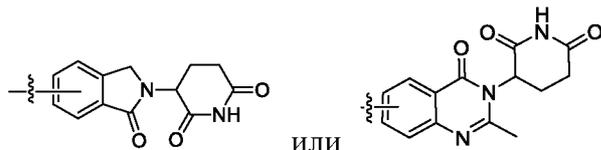
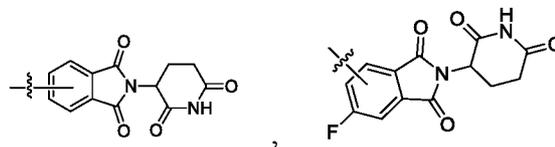
или К может быть выбран из



или

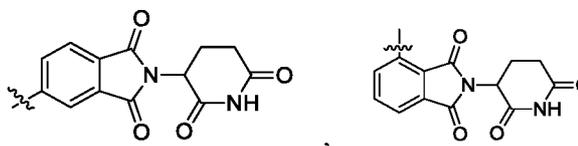


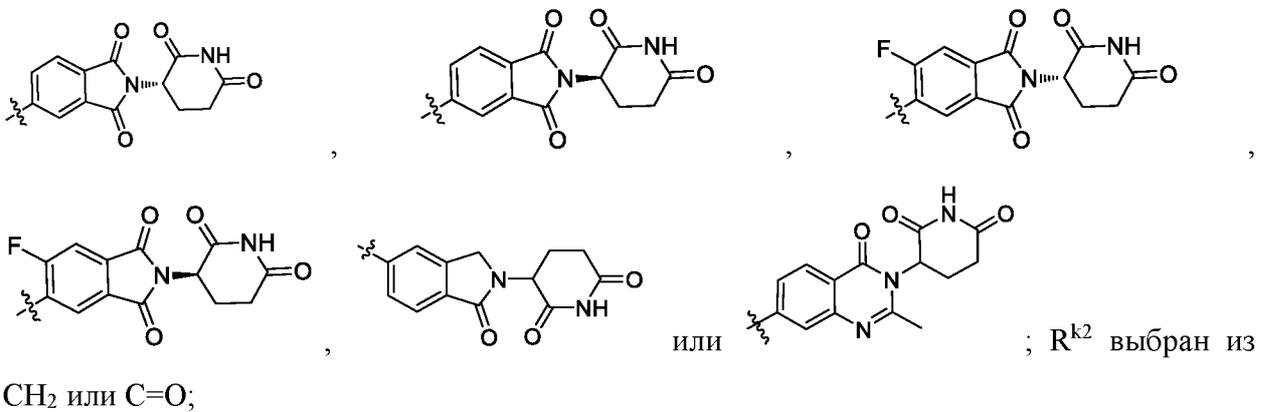
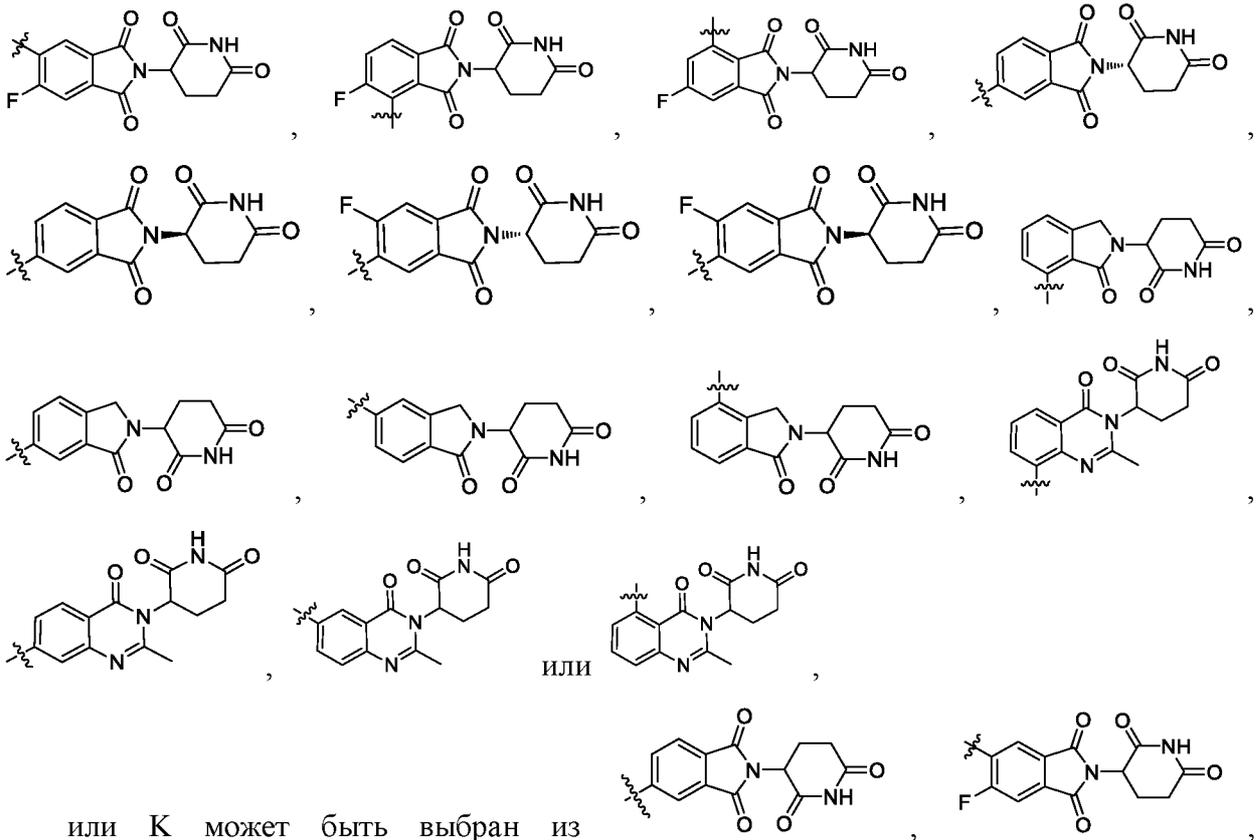
или К может быть выбран из



15

или К может быть выбран из

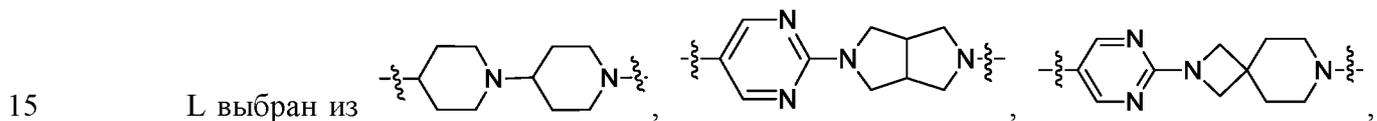


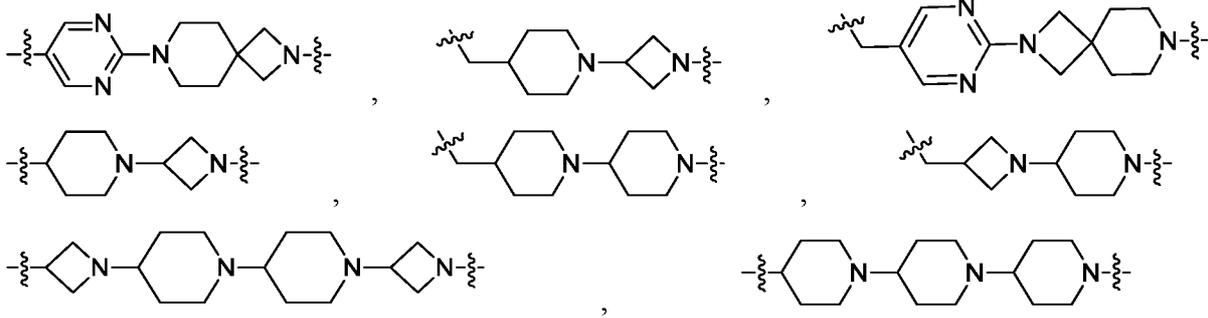


каждый из R^{k1}, R^{k3} или R^{k4} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, COOH, C₁₋₄-алкила или C₁₋₄-алкокси, предпочтительно H, F, Cl, Br, I, OH или NH₂;

каждый из p₁ или p₂ независимо выбран из 0, 1 или 2.

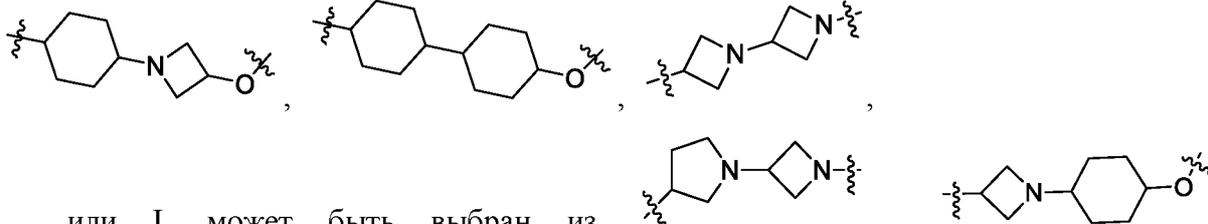
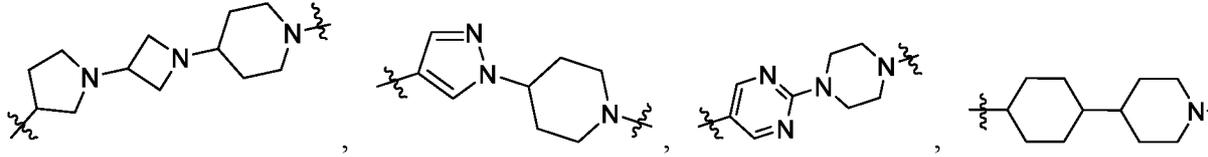
Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к соединению, представленному общей формулой (I), или его стереоизомеру, сольвату, пролекарству на его основе, его метаболиту, фармацевтически приемлемой соли или сокристаллу, где



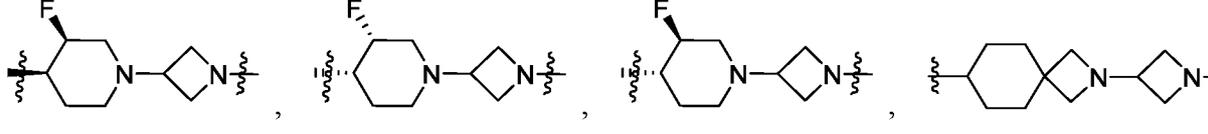
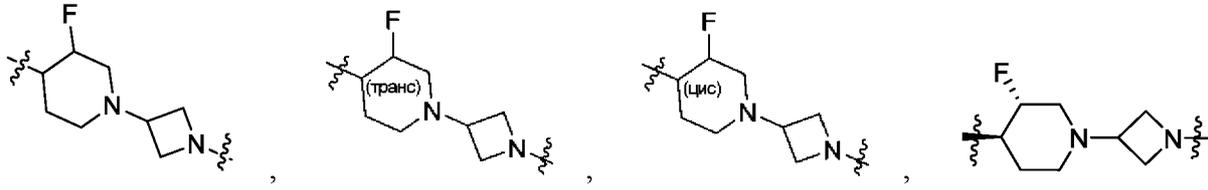


ИЛИ

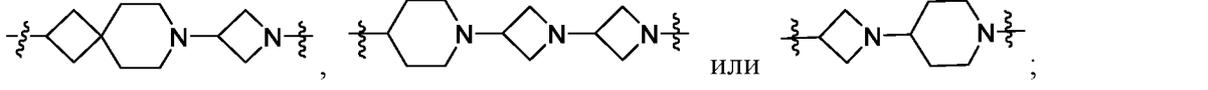
5



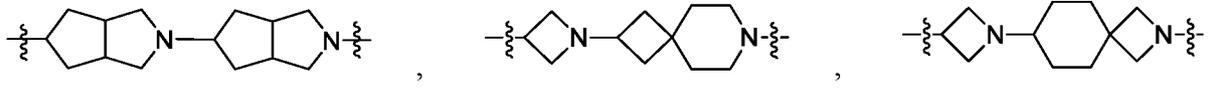
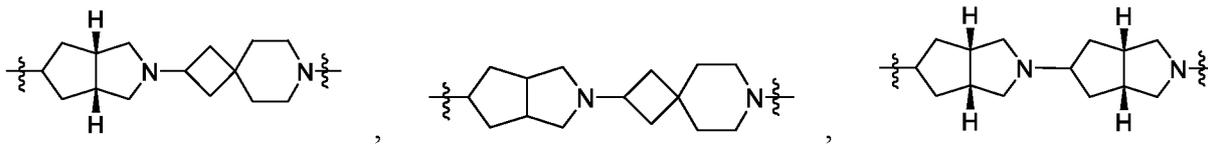
или L может быть выбран из

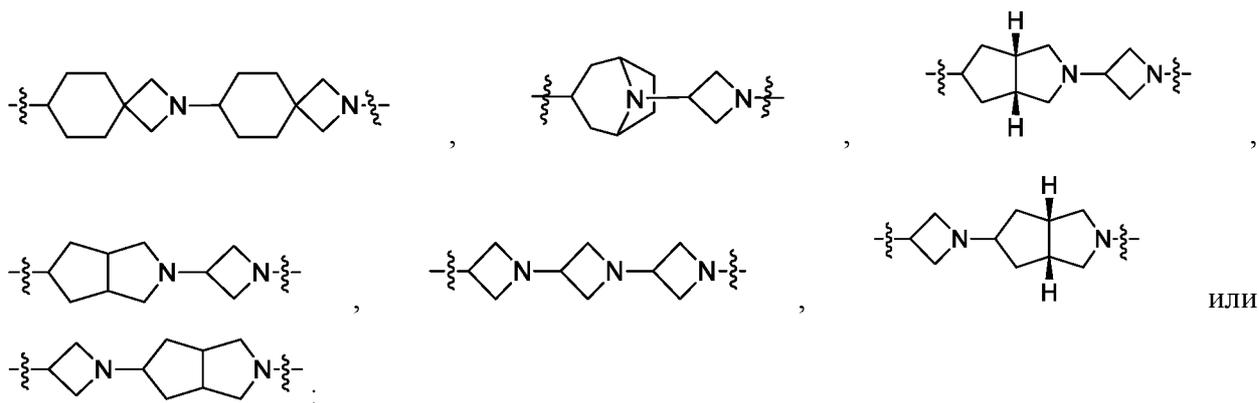


10



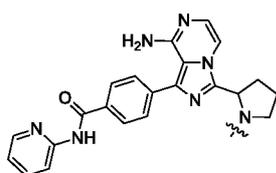
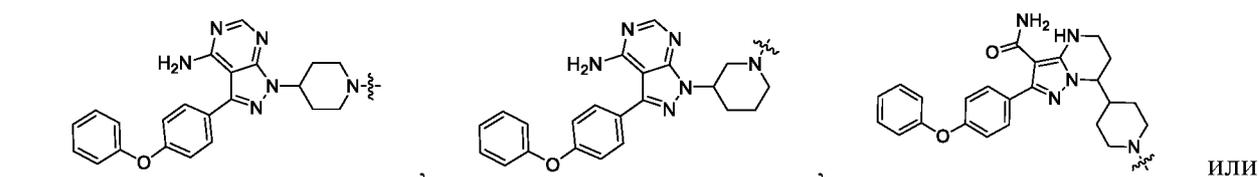
или L может быть выбран из



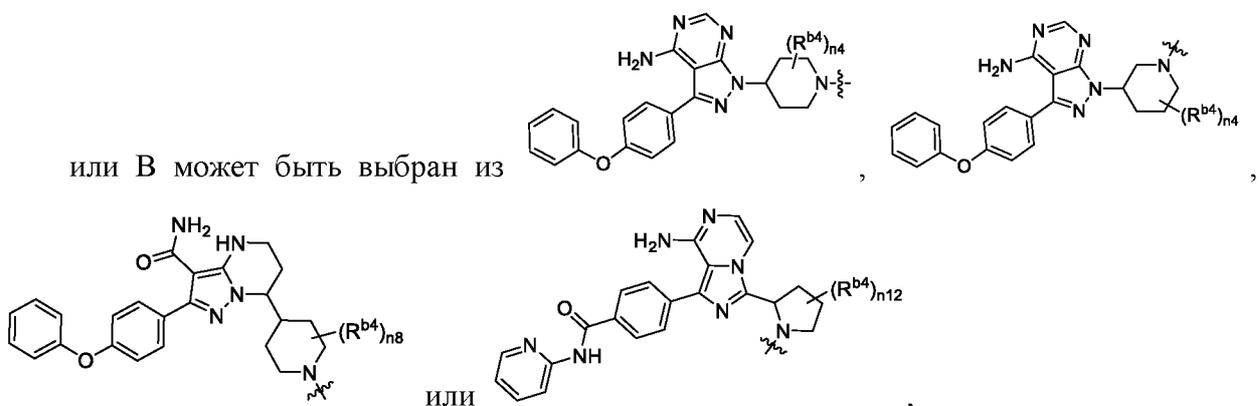


L присоединен к В с левой стороны и присоединен к К с правой стороны;

5 В выбран из



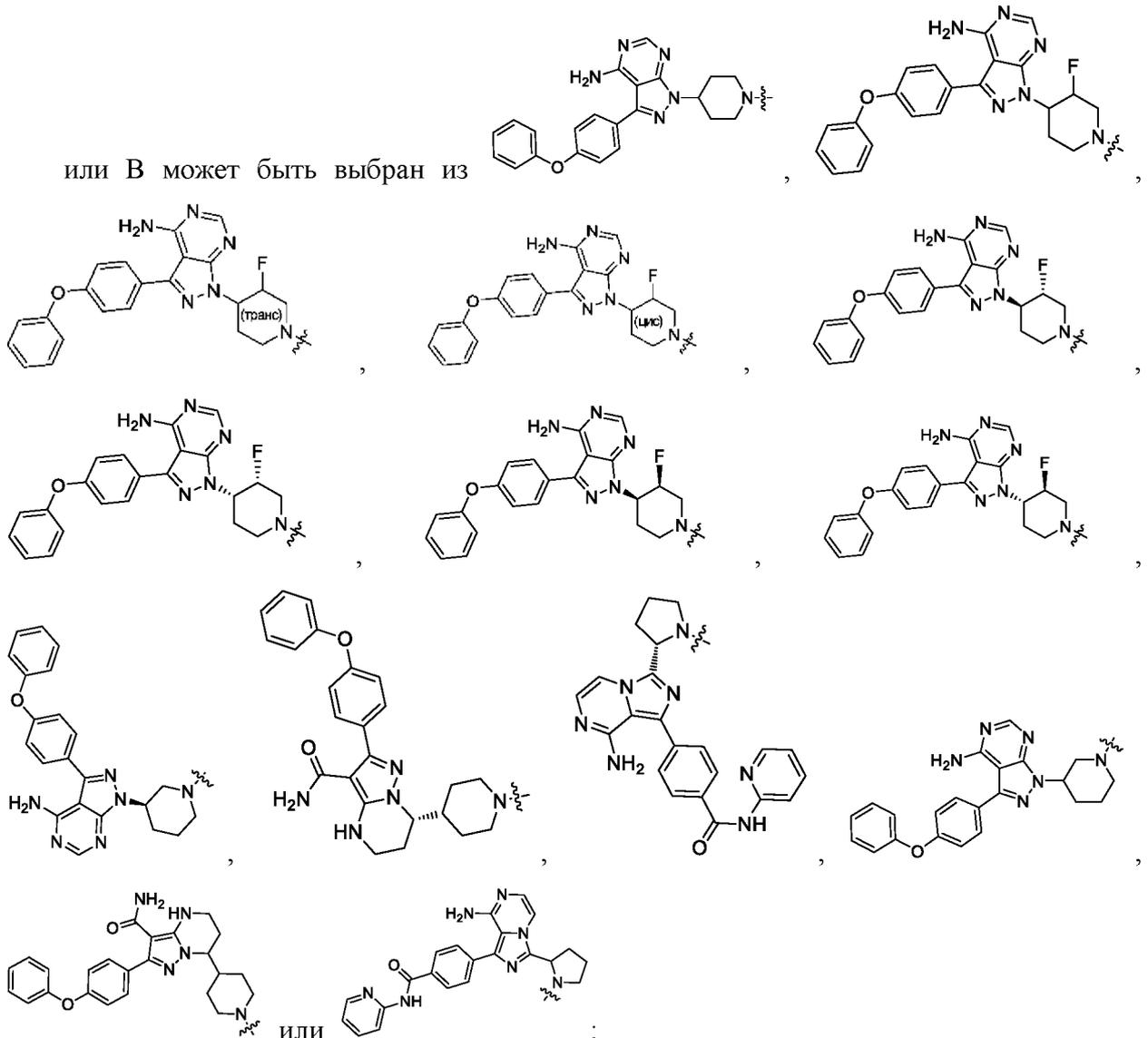
или В может быть выбран из



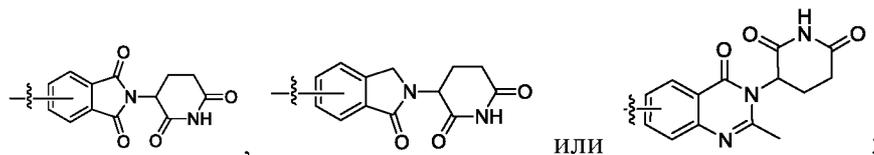
10 R^{b4} выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, CONH₂, C₁-алкила или C₁-алкокси, предпочтительно выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, CONH₂, метила или метокси; метил, метокси, алкил и алкокси необязательно дополнительно замещены 0, 1, 2, 3 или 4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, CONH₂, C₁-алкила или C₁-алкокси, предпочтительно замещены 0, 1, 2, 3 или 4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br или I;

каждый из n4, n8 и n12 независимо выбран из 0, 1, 2, 3 или 4,

или В может быть выбран из



К выбран из



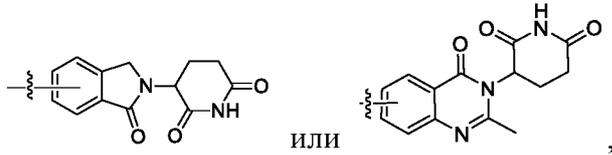
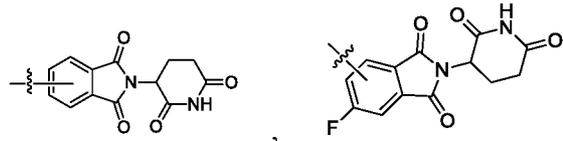
или К может быть выбран из



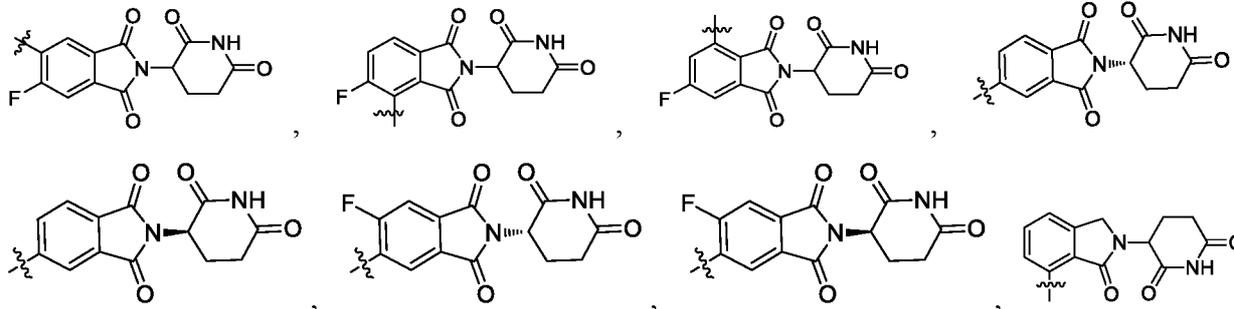
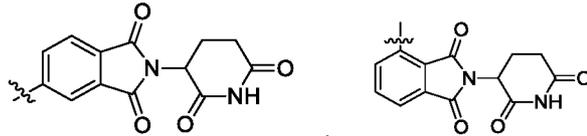
R^{k1} выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, COOH, C₁₋₄алкила или C₁₋₄алкокси, предпочтительно H, F, Cl, Br, I, OH или NH₂,

p_1 выбран из 0, 1 или 2,

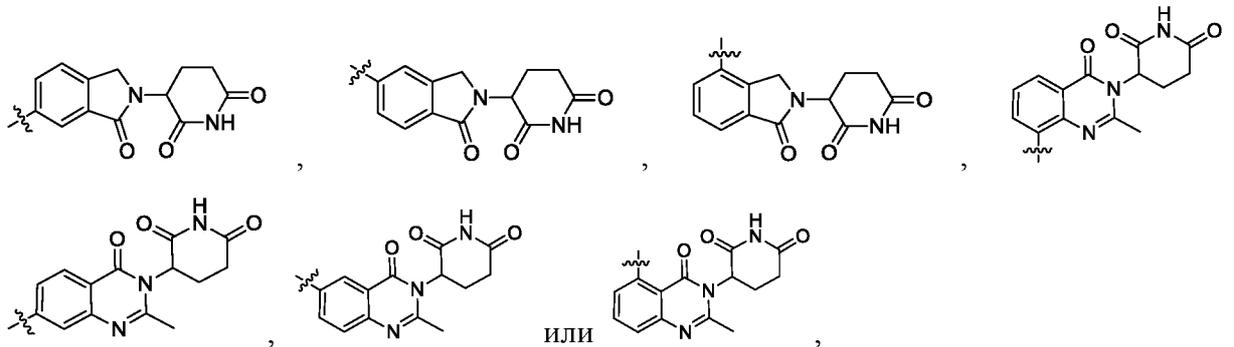
или К может быть выбран из



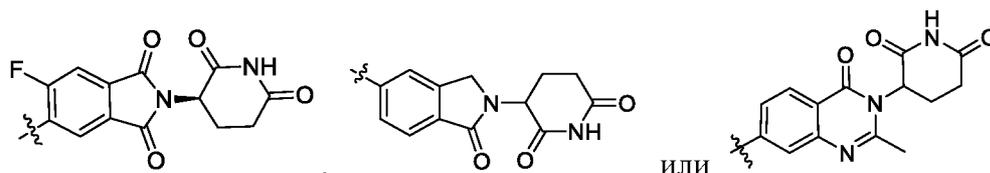
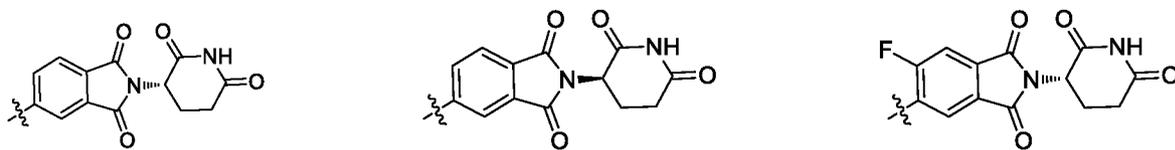
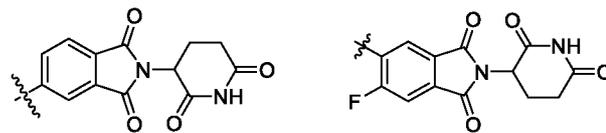
или К может быть выбран из



5



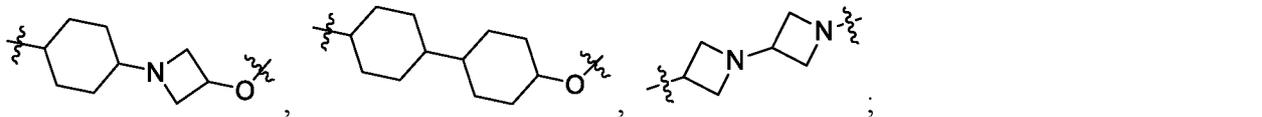
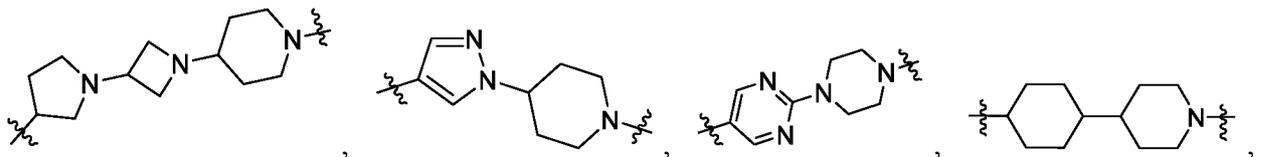
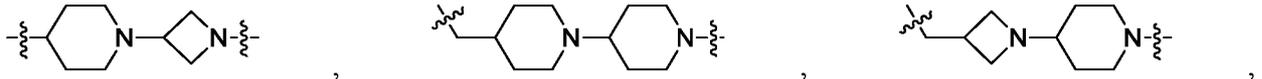
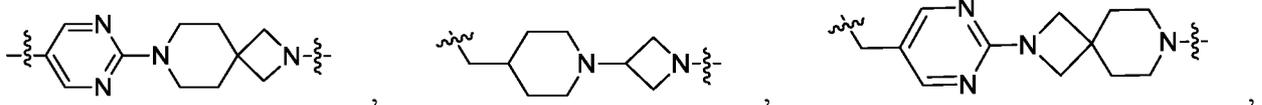
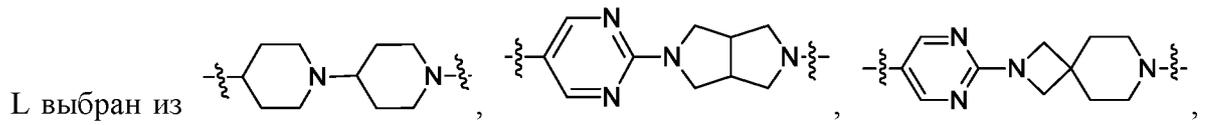
или К может быть выбран из



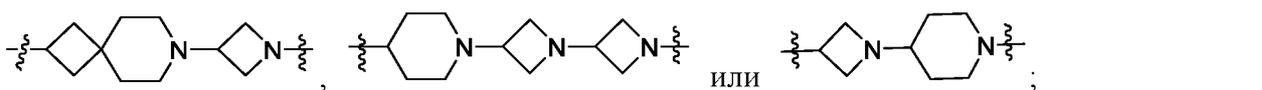
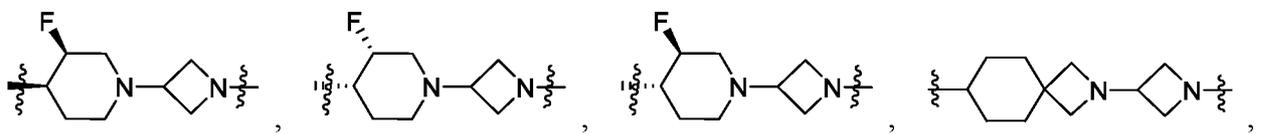
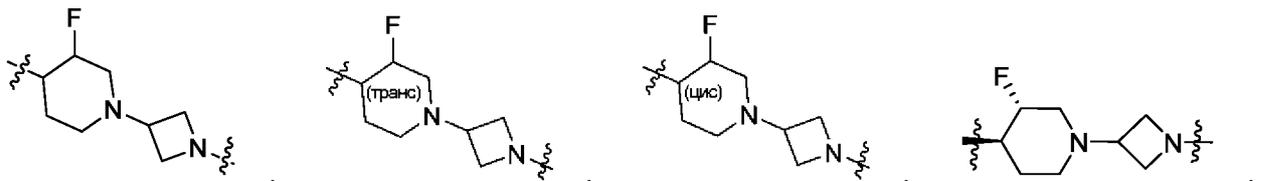
10

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к соединению, представленному общей формулой (I), или его стереоизомеру, сольвату, пролекарству на его

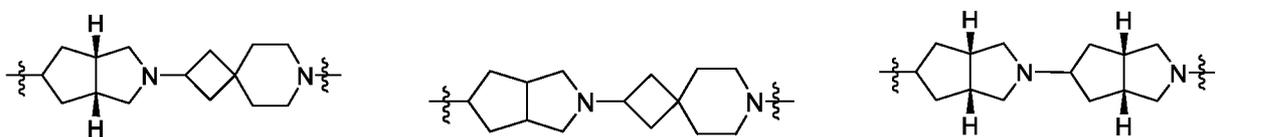
основе, его метаболиту, фармацевтически приемлемой соли или сокристаллу, где



или L может быть выбран из

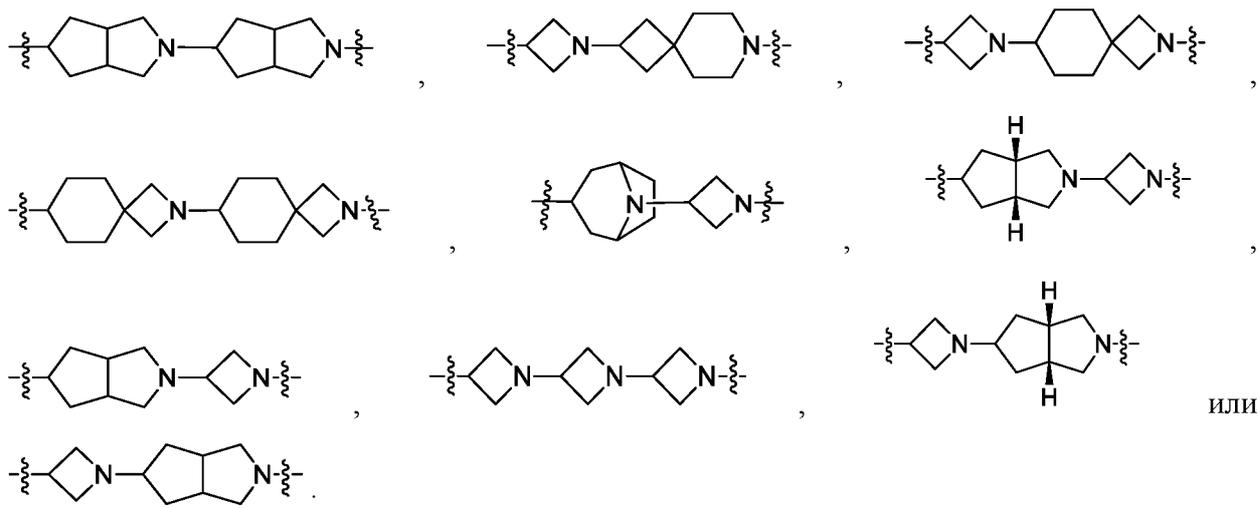


или L может быть выбран из

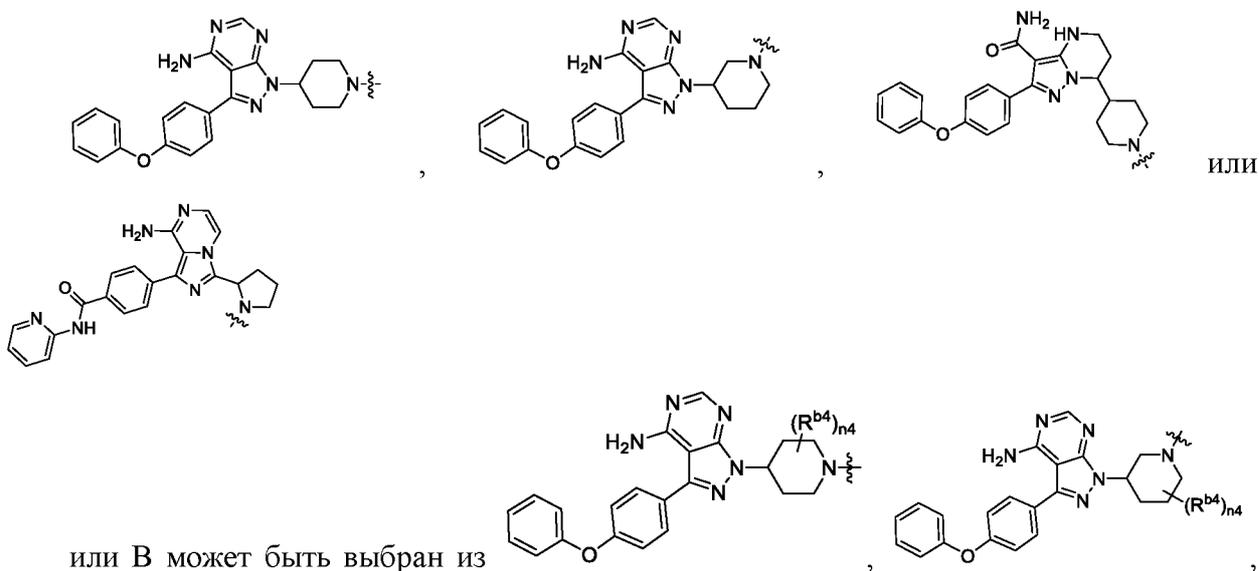


5

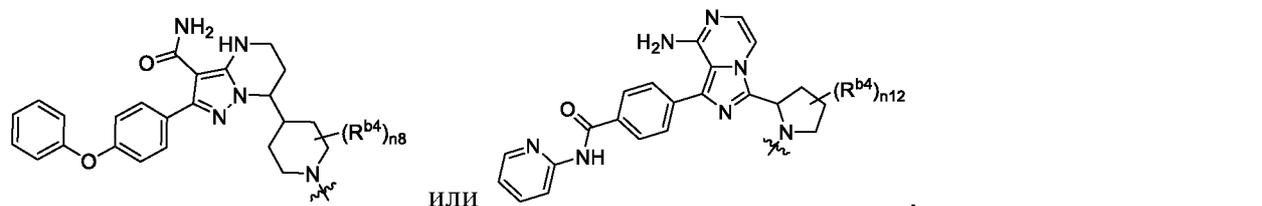
10



5 L присоединен к В с левой стороны и присоединен к К с правой стороны;
В выбран из



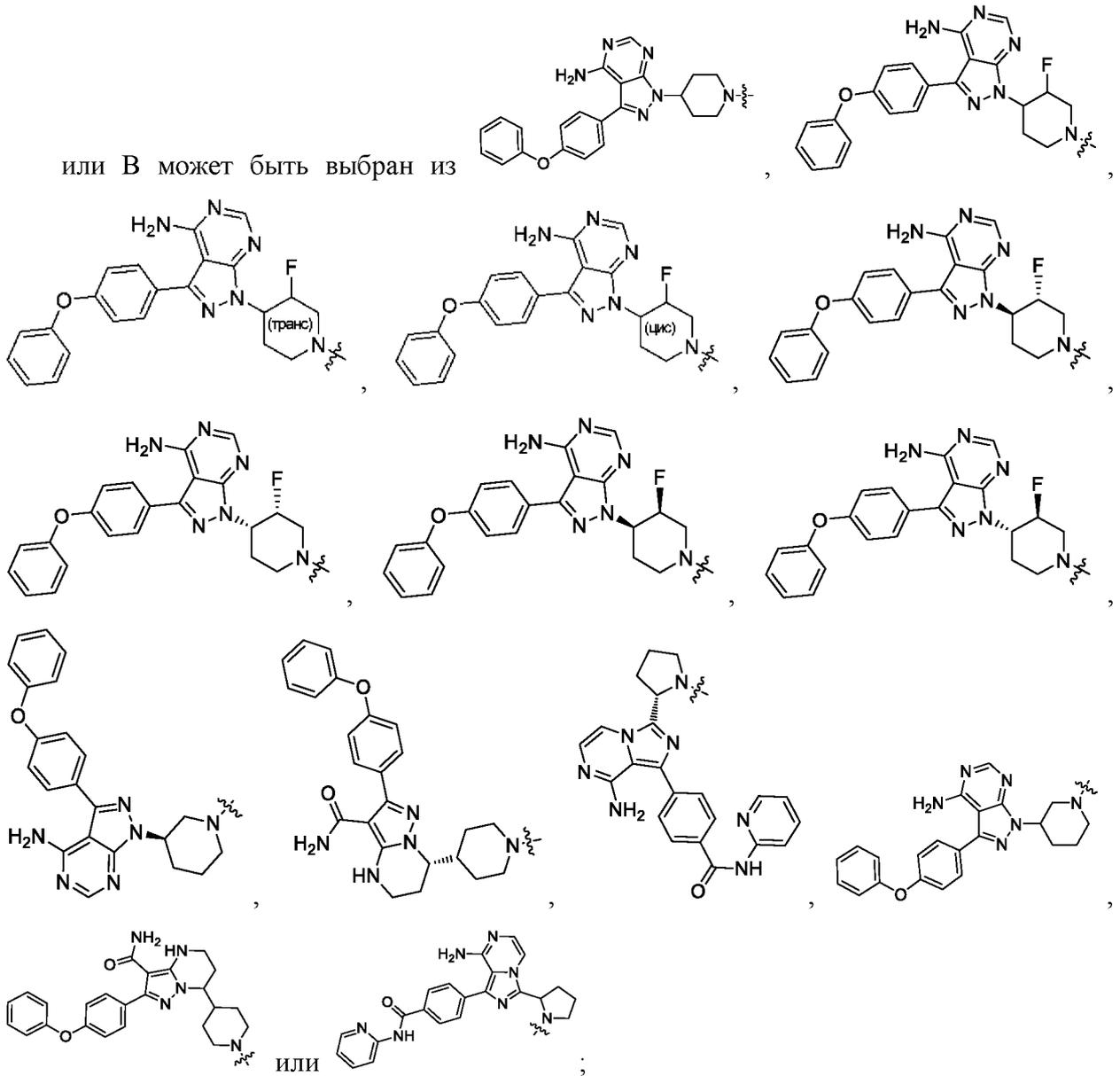
10



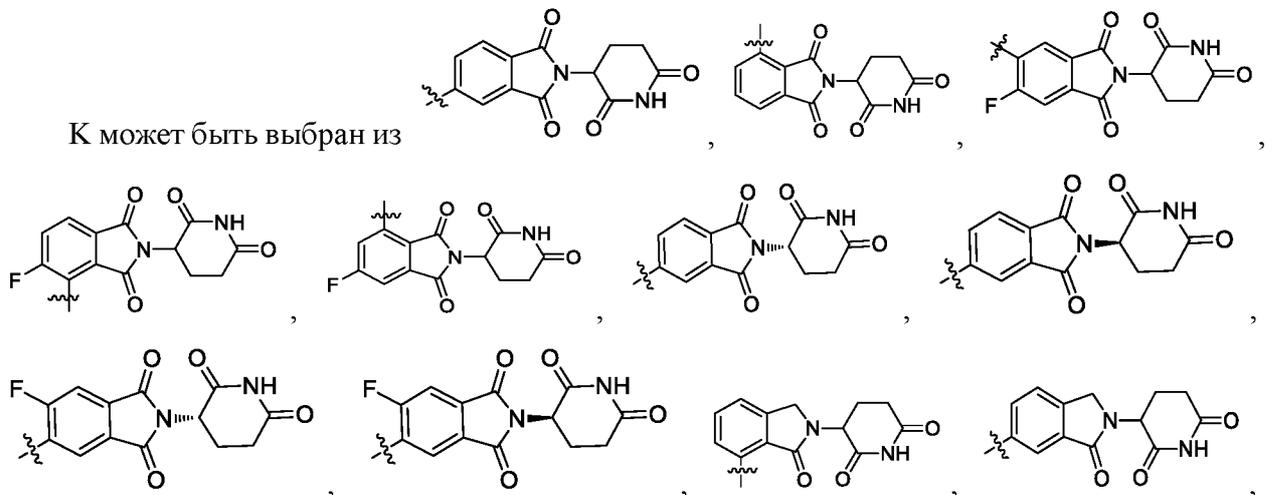
15 R^{b4} выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, $CONH_2$, C_{1-4} алкила или C_{1-4} алкокси, предпочтительно выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, $CONH_2$, метила или метокси; метил, метокси, алкил и алкокси необязательно дополнительно замещены 0, 1, 2, 3 или 4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, $CONH_2$, C_{1-4} алкила или C_{1-4} алкокси, предпочтительно замещены 0, 1, 2, 3 или 4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I,

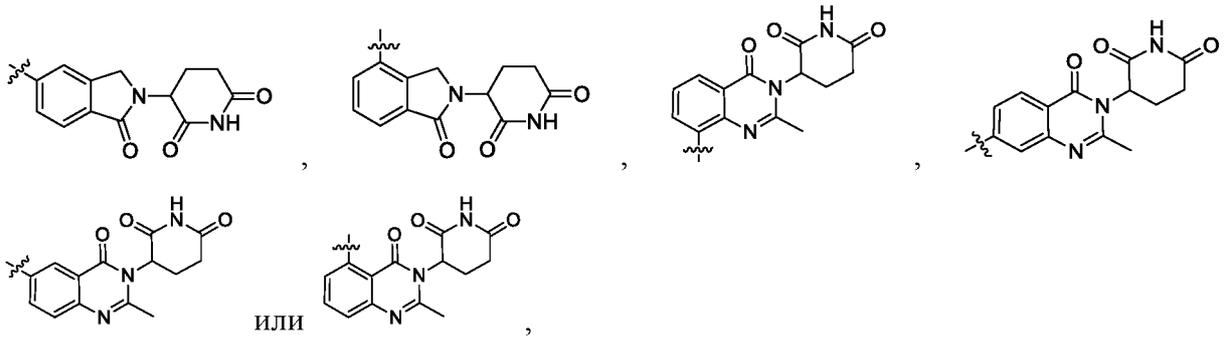
каждый из n_4 , n_8 и n_{12} независимо выбран из 0, 1, 2, 3 или 4,

или В может быть выбран из

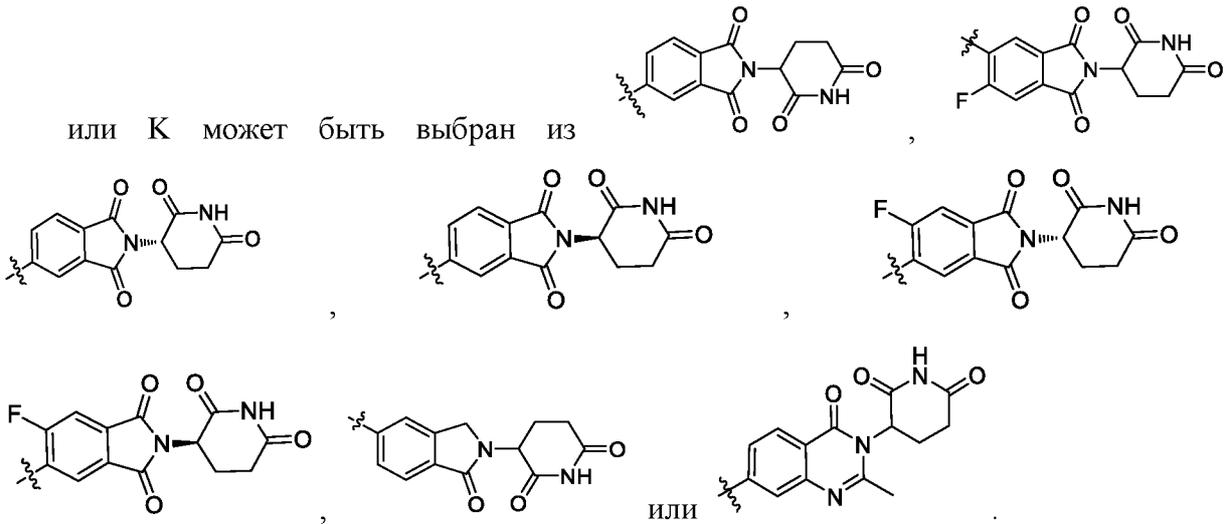


К может быть выбран из



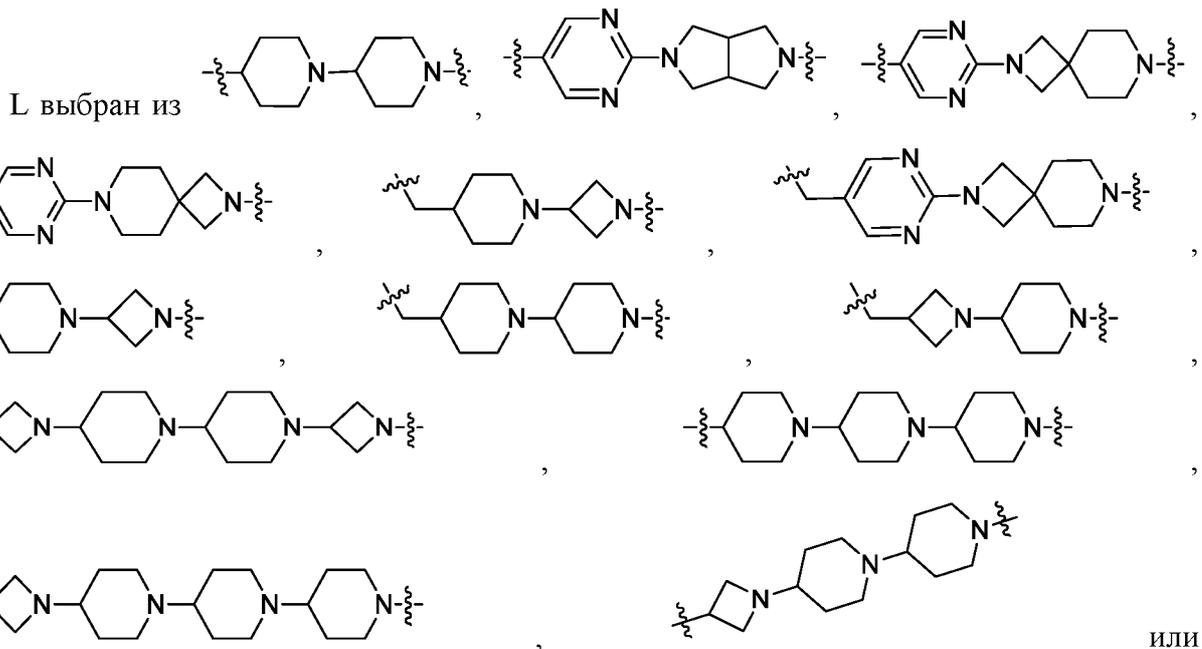


или К может быть выбран из



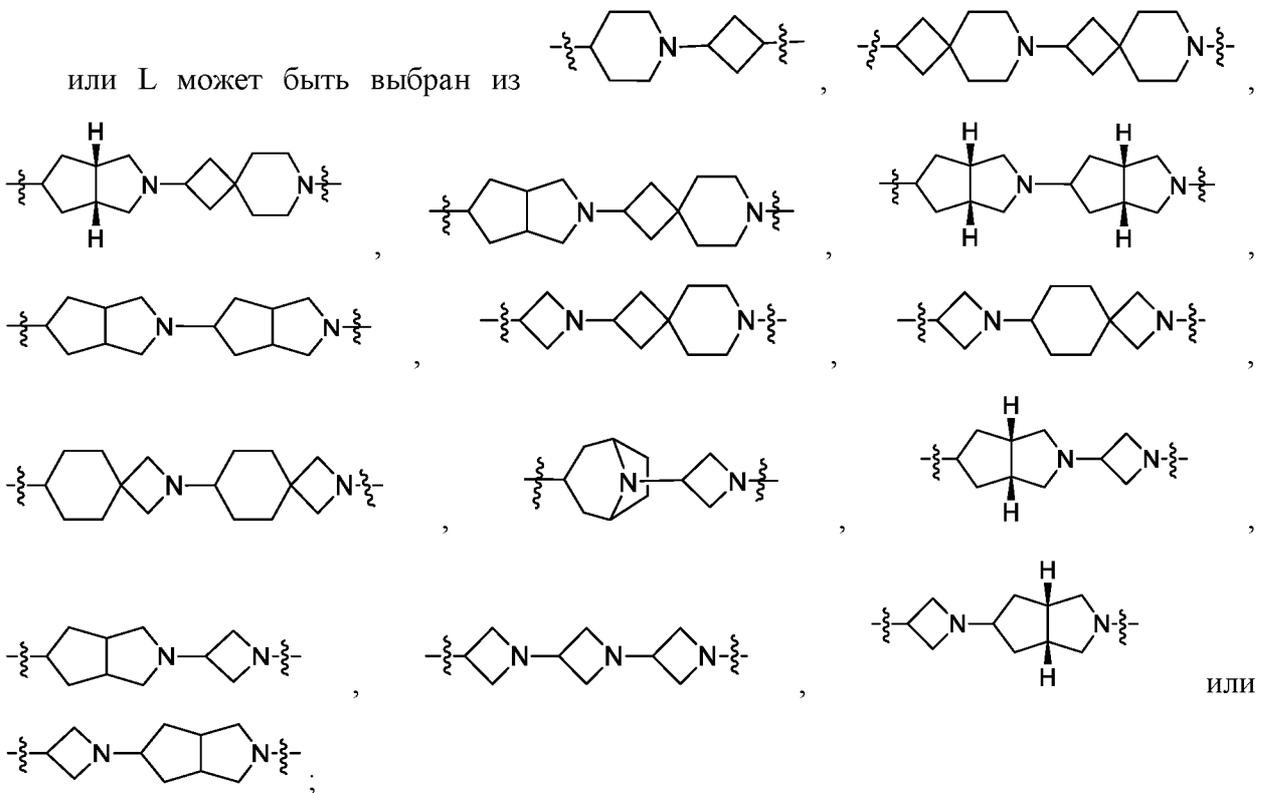
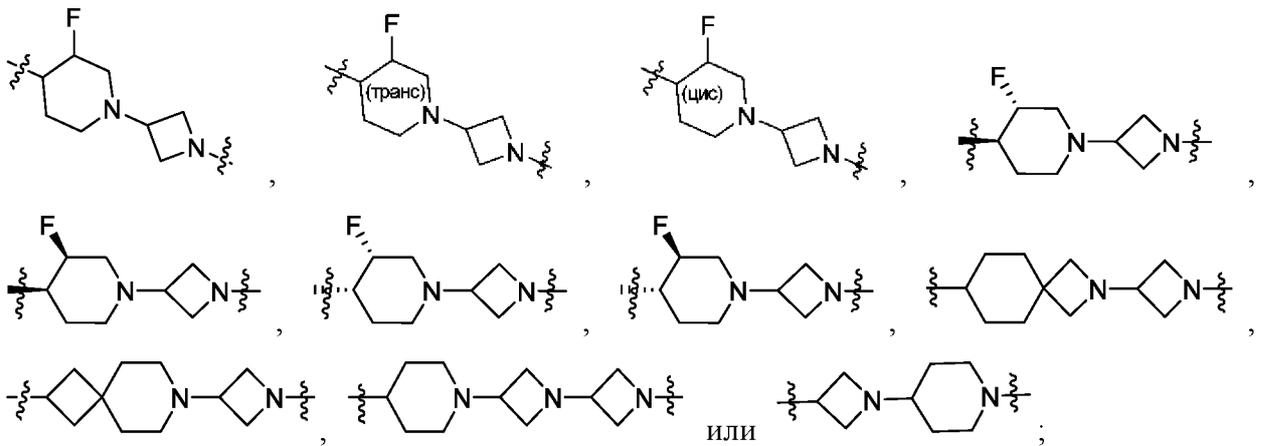
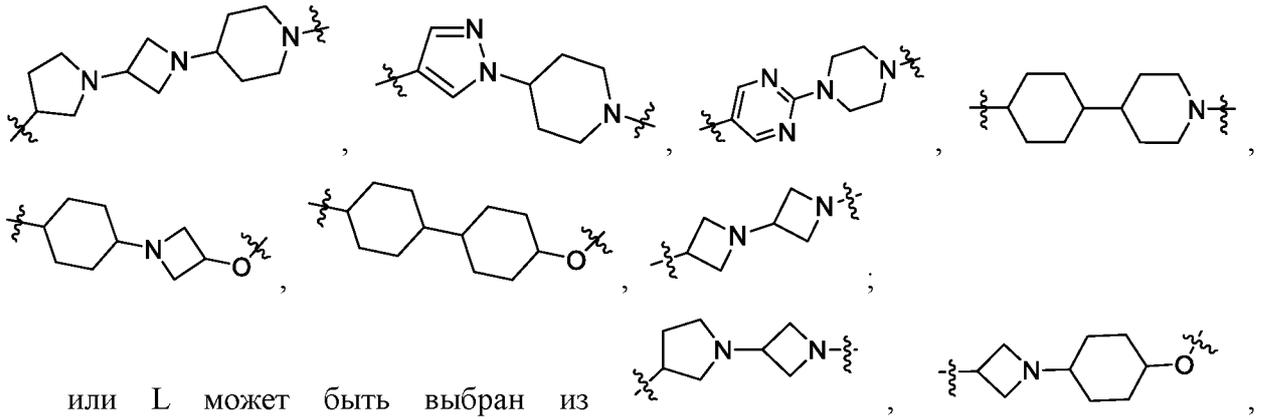
5

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к соединению, представленному общей формулой (I), или его стереоизомеру, сольвату, пролекарству на его основе, его метаболиту, фармацевтически приемлемой соли или сокристаллу, где



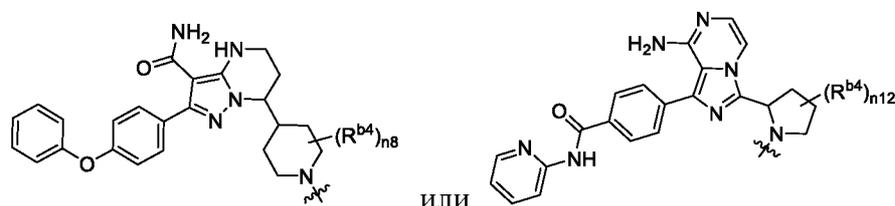
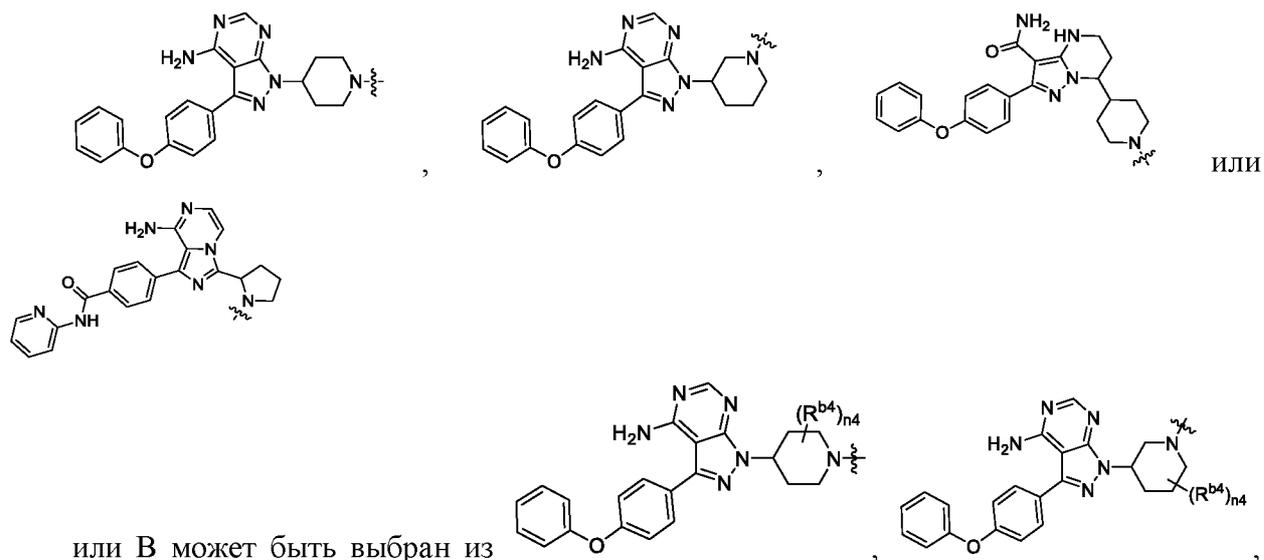
10

или



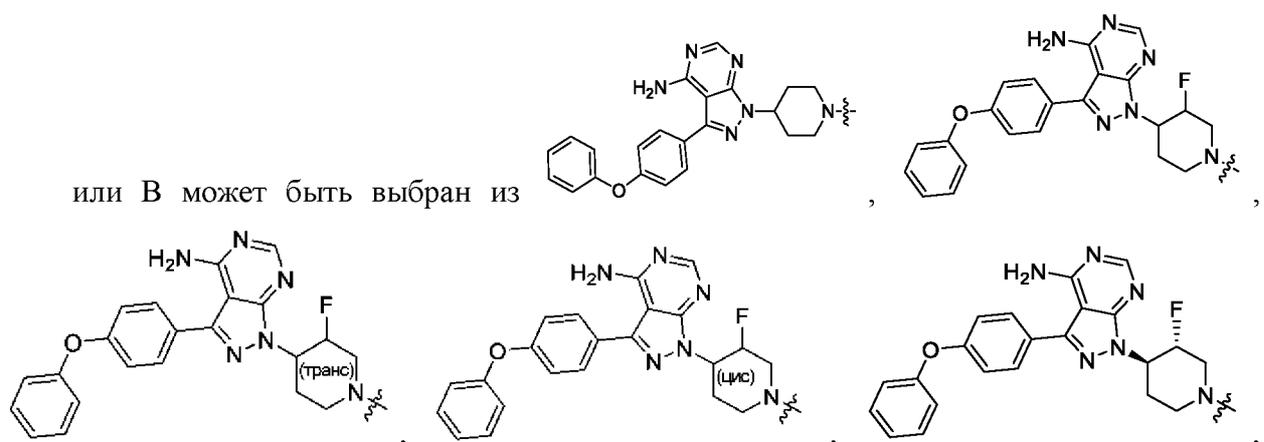
L присоединен к В с левой стороны и присоединен к К с правой стороны;

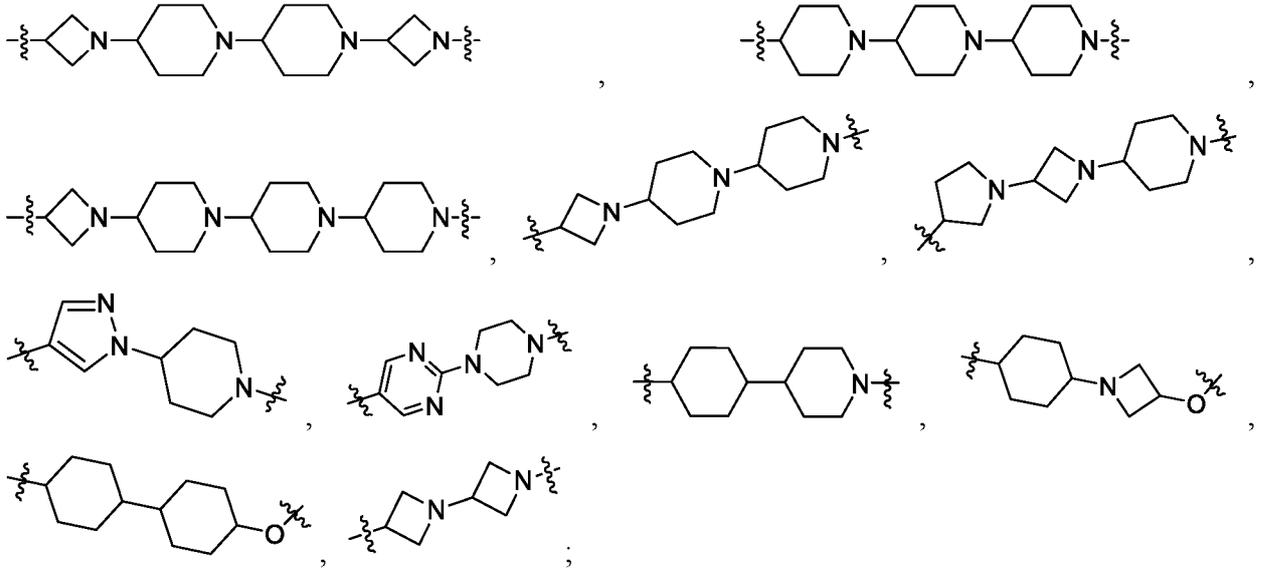
В выбран из



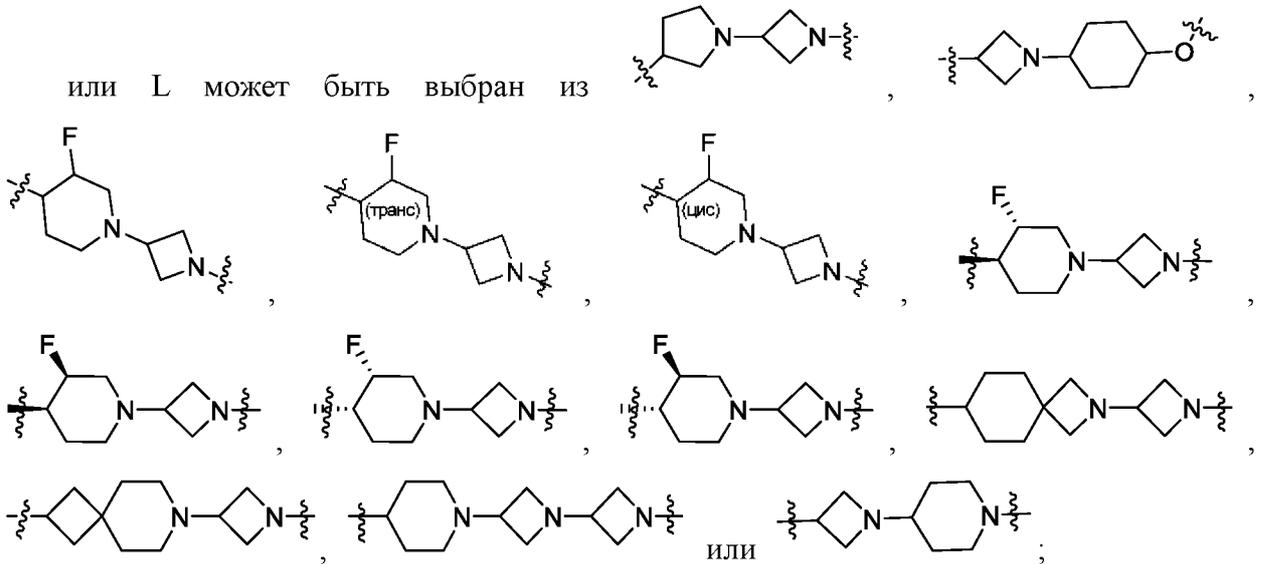
- 5 R^{b4} выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, CONH₂, C₁-алкила или C₁-алкокси, предпочтительно выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, CONH₂, метила или метокси, при этом метил, метокси, алкил и алкокси необязательно дополнительно замещены 0, 1, 2, 3 или 4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, CONH₂, C₁-алкила или C₁-алкокси, предпочтительно замещены 0, 1, 2, 3 или 4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I,
- 10

каждый из n₄, n₈ и n₁₂ независимо выбран из 0, 1, 2, 3 или 4,

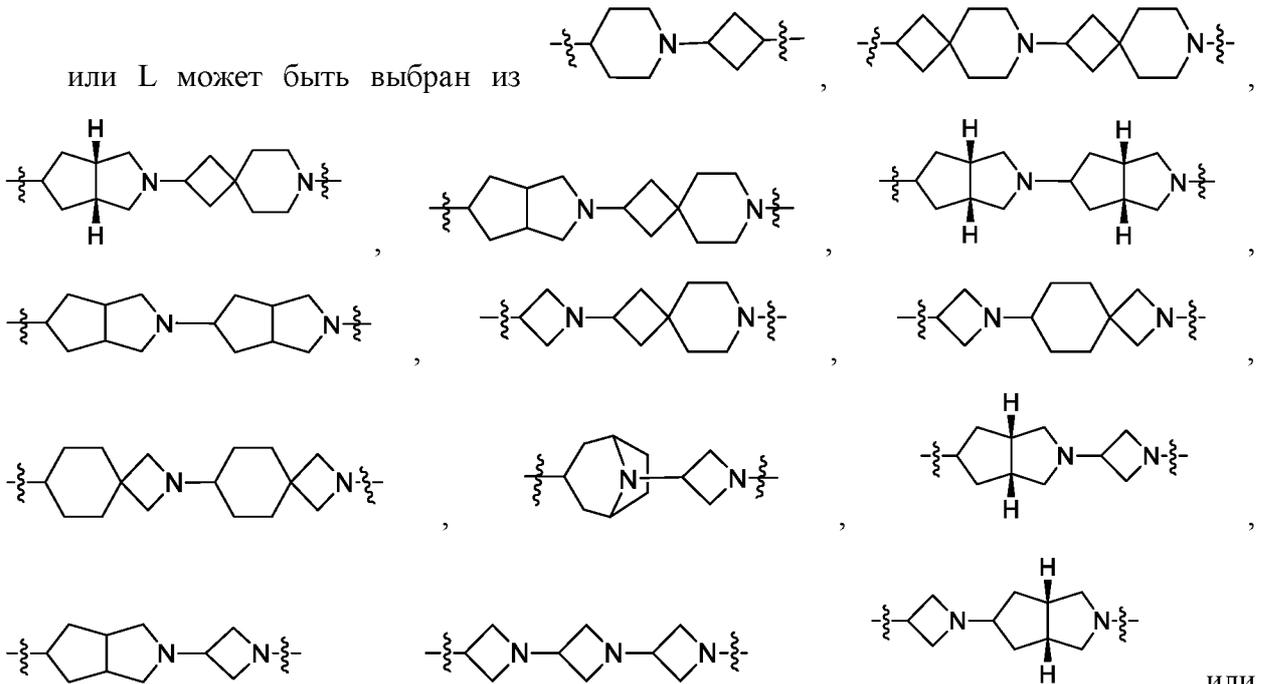




5 или L может быть выбран из

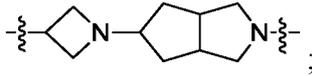


или L может быть выбран из



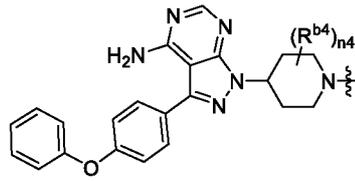
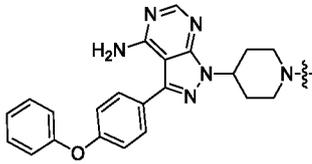
10

ИЛИ



L присоединен к В с левой стороны и присоединен к К с правой стороны;

В выбран из

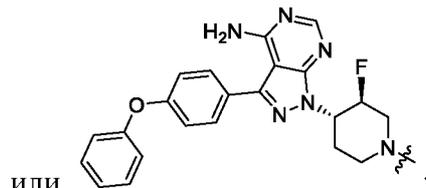
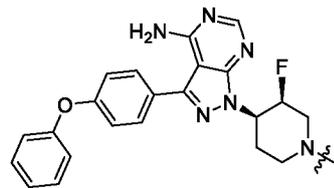
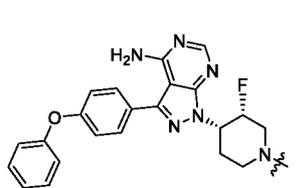
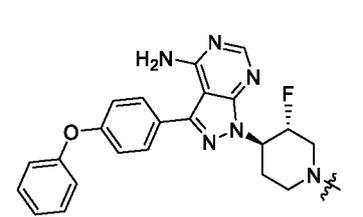
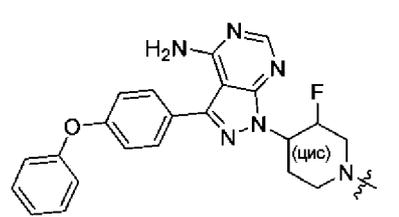
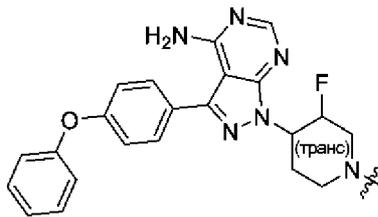
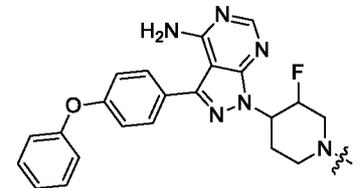
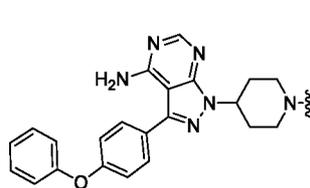


5 или В может быть выбран из

R^{b4} выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, CONH₂, C₁₋₄алкила или C₁₋₄алкокси, предпочтительно выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, CONH₂, метила или метокси; метил, метокси, алкил и алкокси необязательно дополнительно замещены 0, 1, 2, 3 или 4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, CONH₂, C₁₋₄алкила или C₁₋₄алкокси, предпочтительно замещены 0, 1, 2, 3 или 4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br или I;

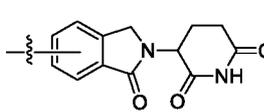
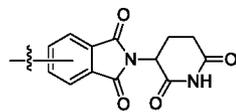
n₄ выбран из 0, 1, 2, 3 или 4,

или В может быть выбран из

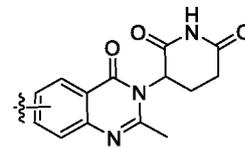


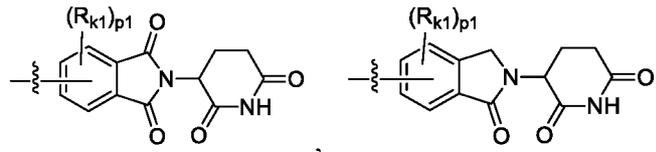
15

К выбран из



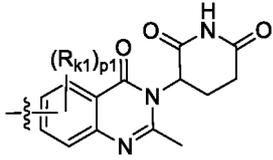
или





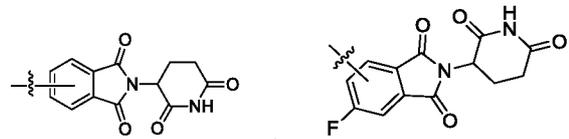
или К может быть выбран из

или

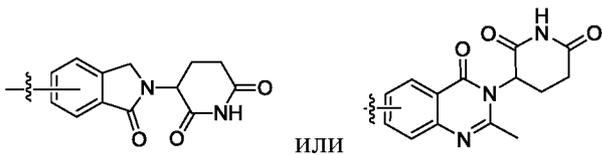


R^{k1} выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, COOH, C_{1-4} алкила или C_{1-4} алкокси, предпочтительно H, F, Cl, Br, I, OH или NH_2 ,

5 p_1 выбран из 0, 1 или 2,

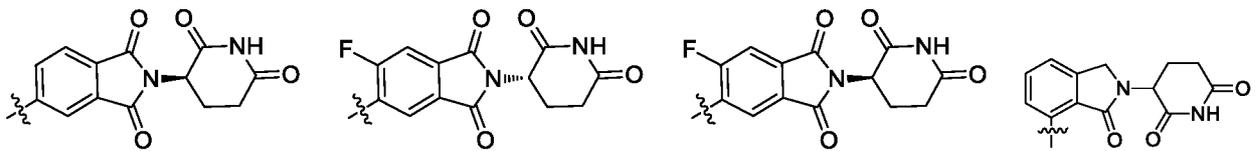
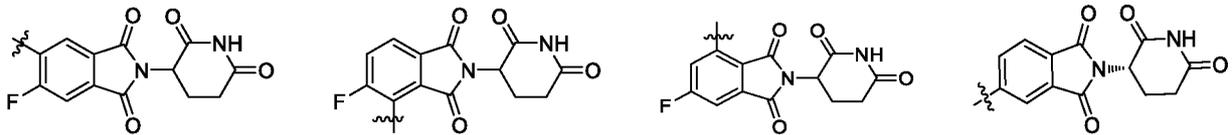
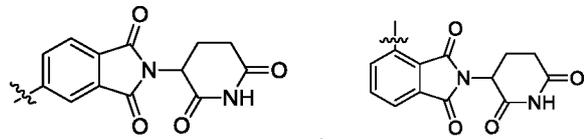


или К может быть выбран из

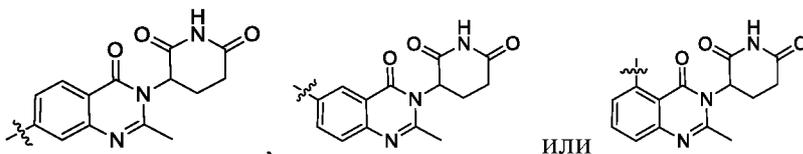
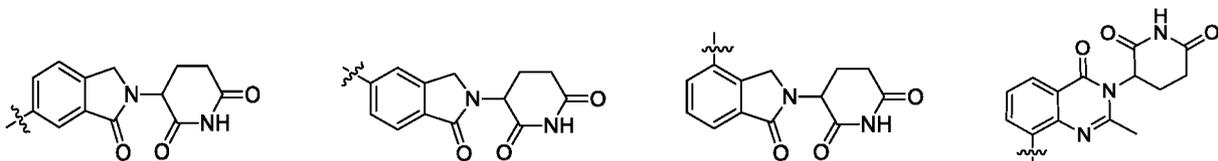


или

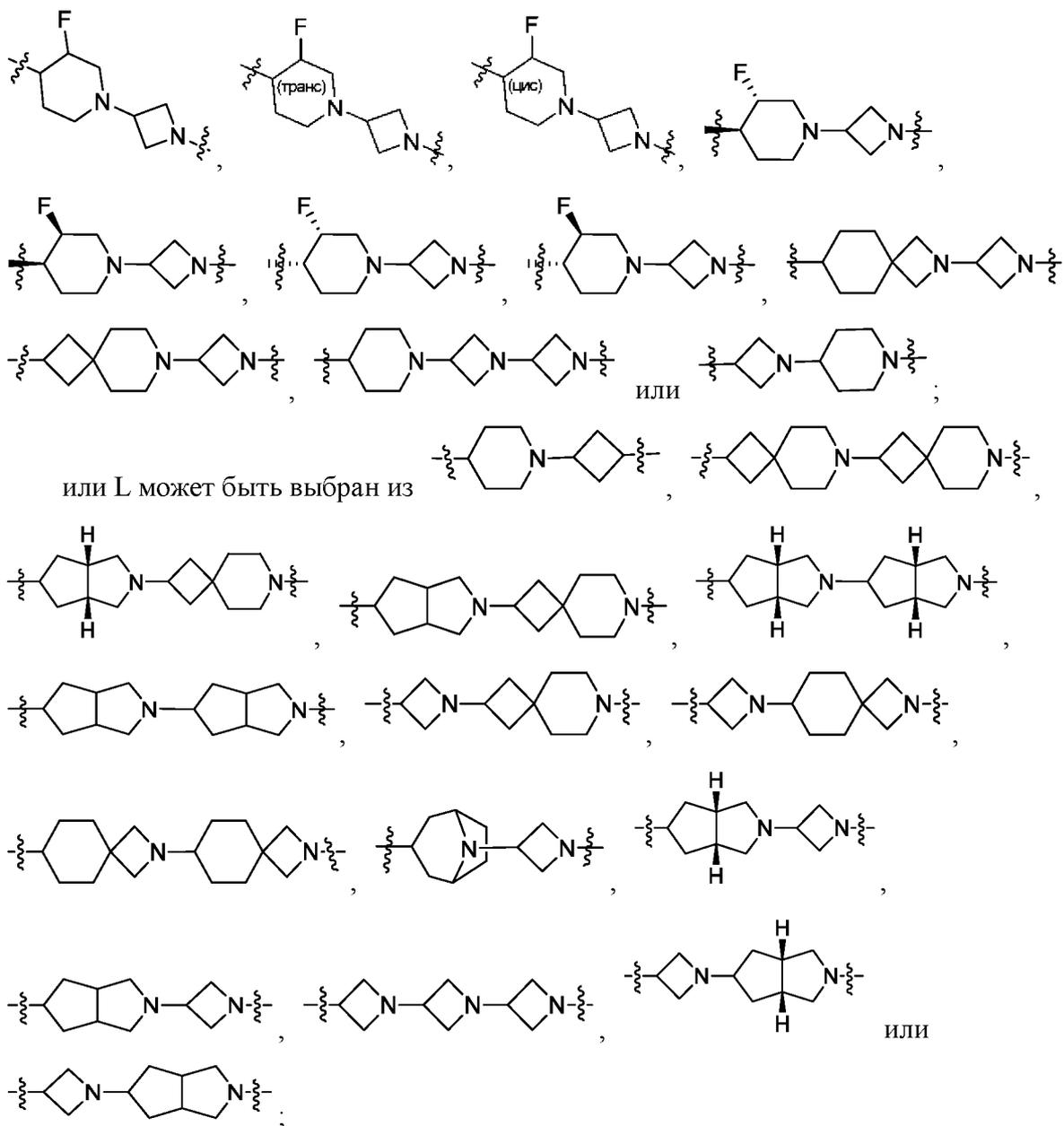
или К может быть выбран из



10

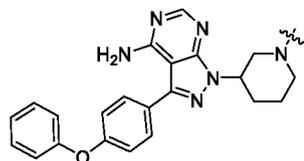


или

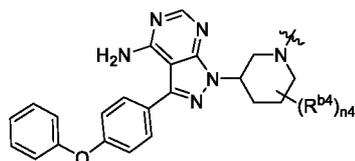


10 L присоединен к В с левой стороны и присоединен к К с правой стороны;

В выбран из



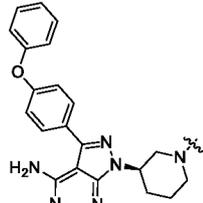
или В может быть выбран из



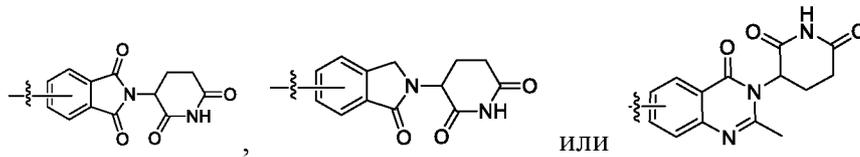
15 R^{b4} выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, $CONH_2$, C_{1-4} алкила или C_{1-4} алкокси, предпочтительно выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, $CONH_2$, метила или метокси; метил,

метокси, алкил и алкокси необязательно дополнительно замещены 0, 1, 2, 3 или 4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, CONH₂, C₁₋₄алкила или C₁₋₄алкокси, предпочтительно замещены 0, 1, 2, 3 или 4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br или I;

5 n₄ выбран из 0, 1, 2, 3 или 4;



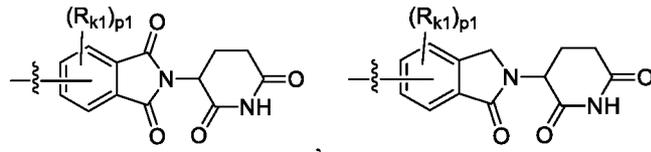
или В может быть выбран из



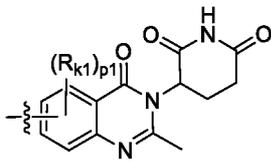
К выбран из

или

или К может быть выбран из



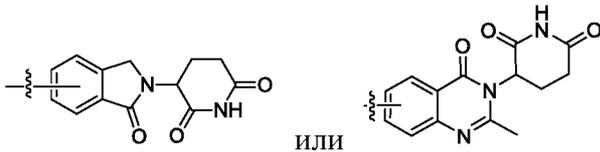
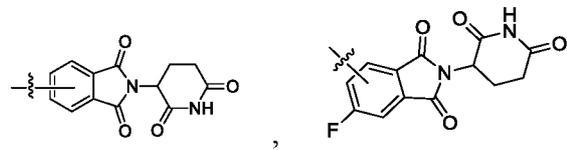
или



10 R^{k1} выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, COOH, C₁₋₄алкила или C₁₋₄алкокси, предпочтительно H, F, Cl, Br, I, OH или NH₂,

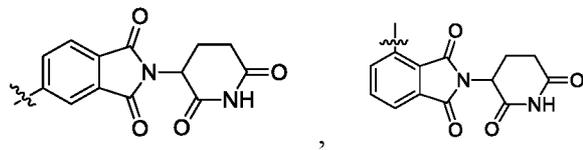
p₁ выбран из 0, 1 или 2,

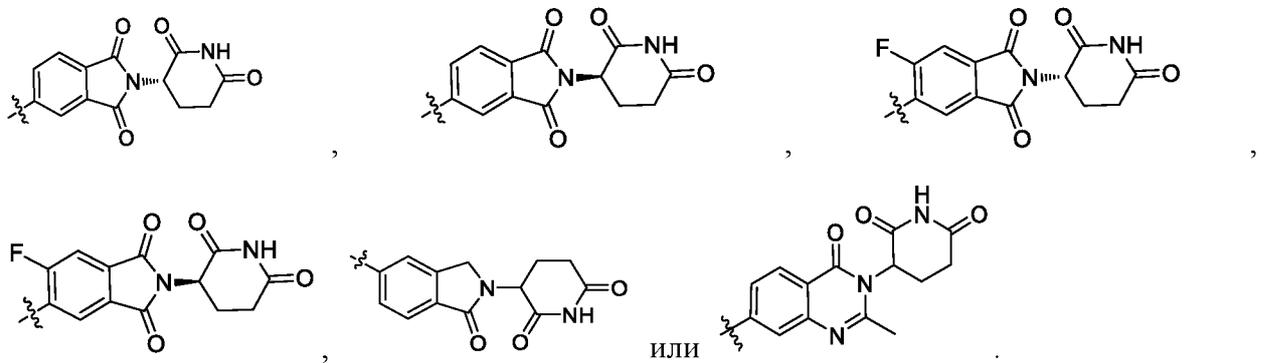
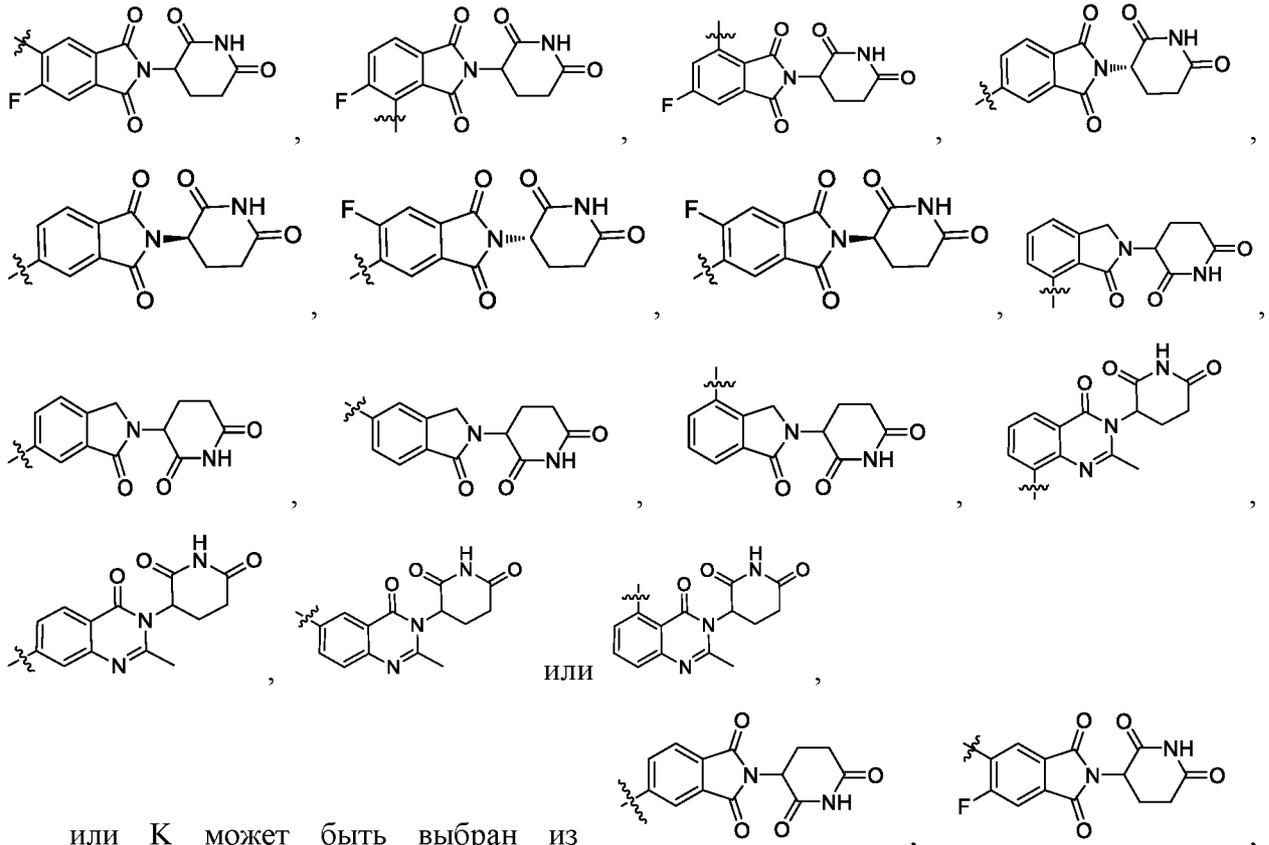
или К может быть выбран из



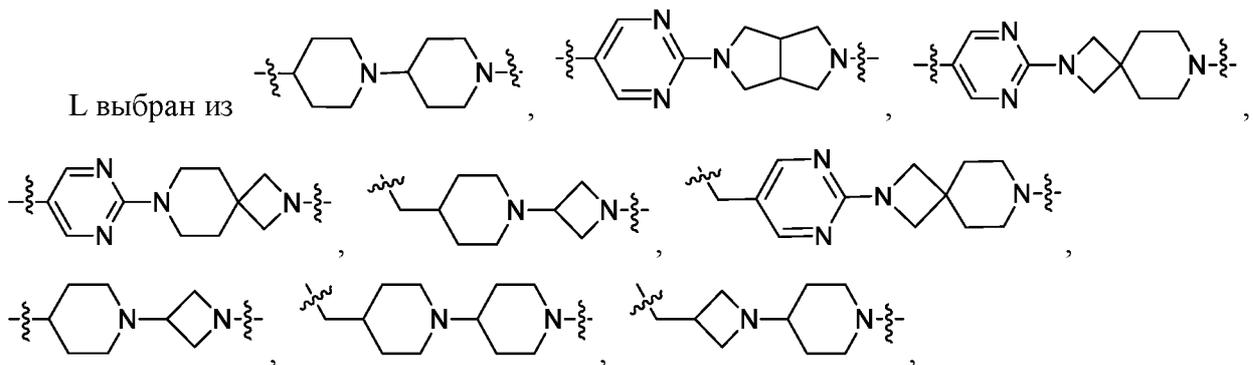
или

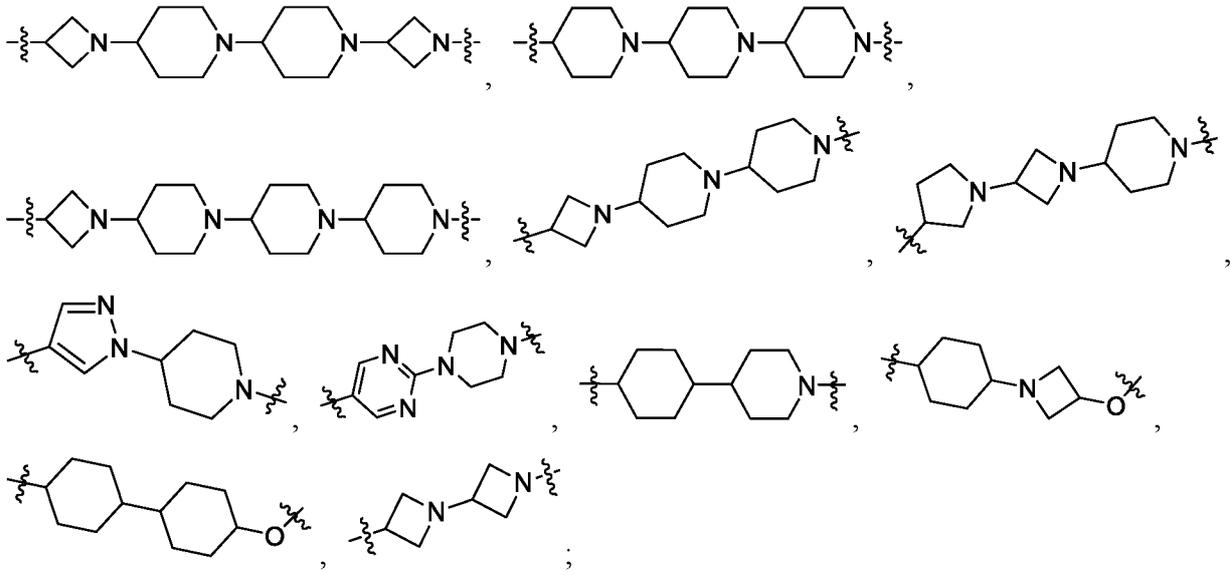
15 или К может быть выбран из





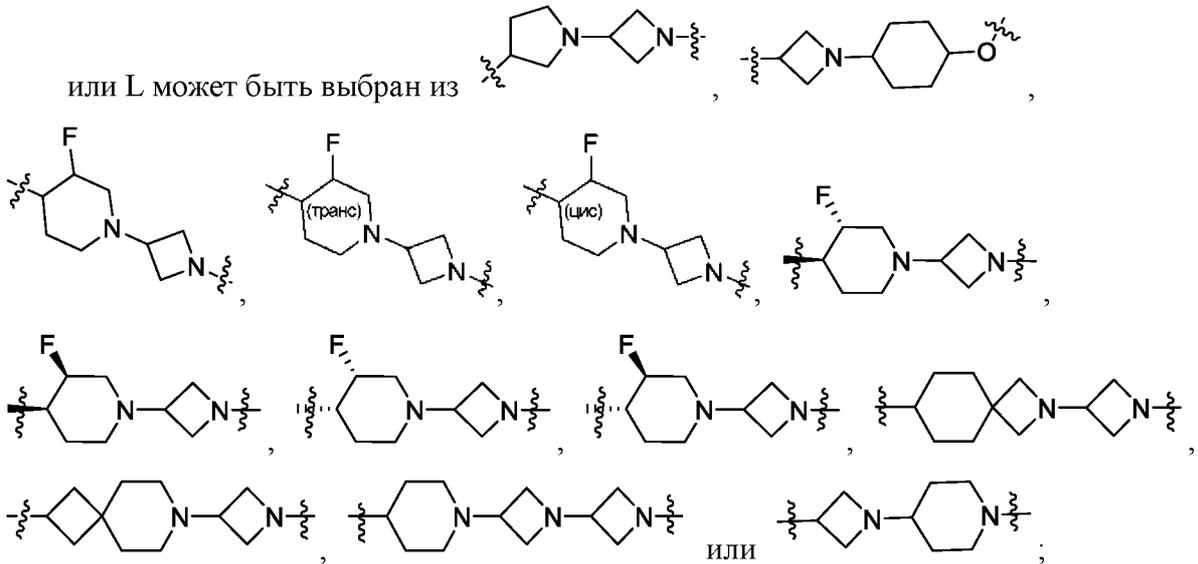
Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к соединению, представленному общей формулой (I), или его стереоизомеру, сольвату, пролекарству на его основе, его метаболиту, фармацевтически приемлемой соли или сокристаллу, где



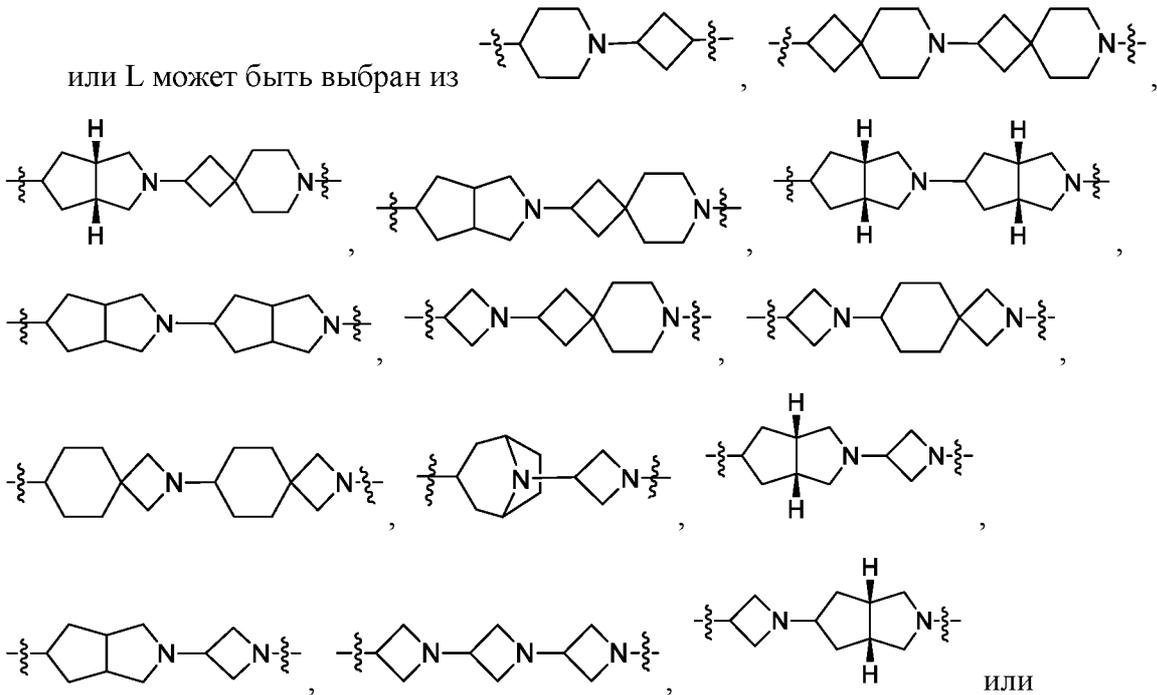


5

или L может быть выбран из

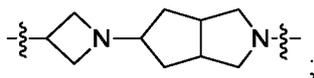


или L может быть выбран из



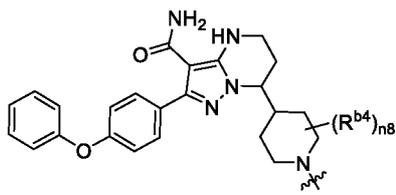
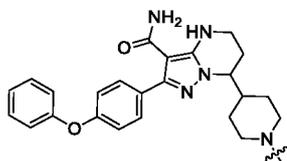
10

ИЛИ



L присоединен к В с левой стороны и присоединен к К с правой стороны;

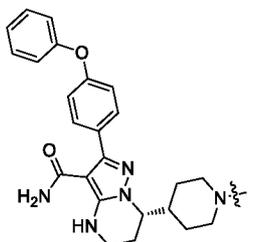
В выбран из



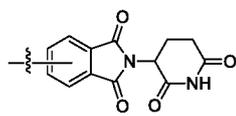
5 или В может быть выбран из

R^{b4} выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, CONH₂, C₁₋₄алкила или C₁₋₄алкокси, предпочтительно выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, CONH₂, метила или метокси; метил, метокси, алкил и алкокси необязательно дополнительно замещены 0, 1, 2, 3 или 4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, CONH₂, C₁₋₄алкила или C₁₋₄алкокси, предпочтительно замещены 0, 1, 2, 3 или 4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br или I;

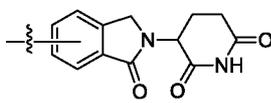
$n8$ выбран из 0, 1, 2, 3 или 4;



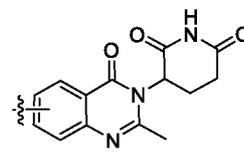
или В может быть выбран из



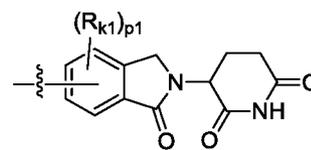
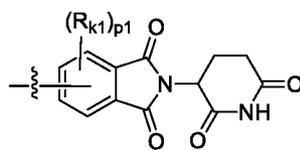
К выбран из



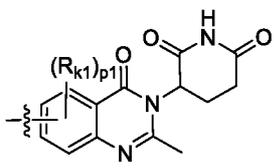
или



15 или К может быть выбран из



или

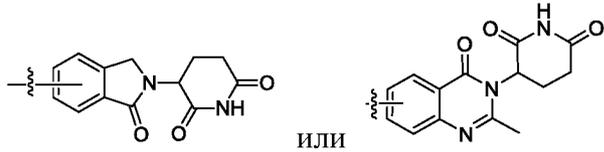
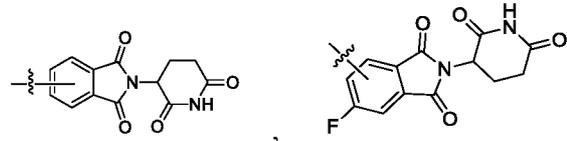


R^{k1} выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, COOH, C₁₋₄алкила или C₁₋₄алкокси,

предпочтительно H, F, Cl, Br, I, OH или NH₂,

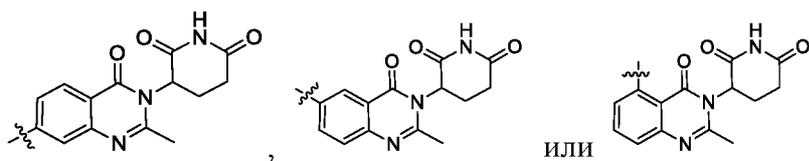
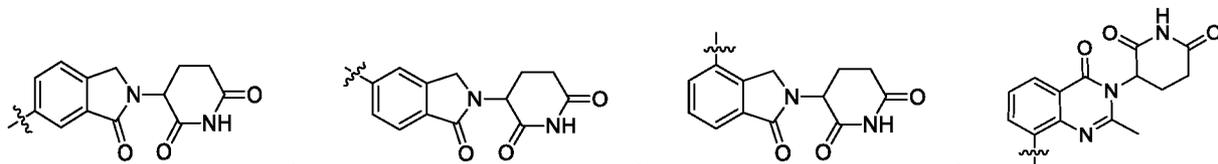
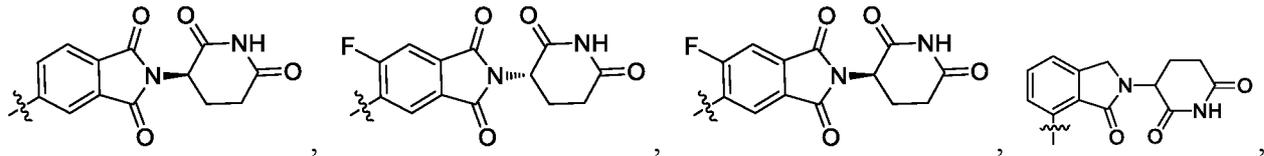
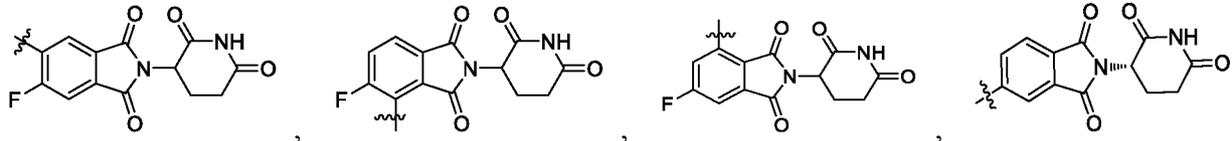
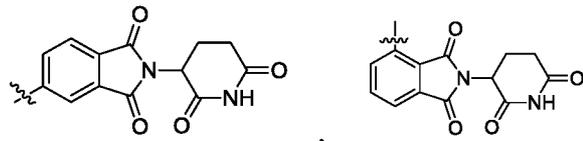
p1 выбран из 0, 1 или 2,

или К может быть выбран из



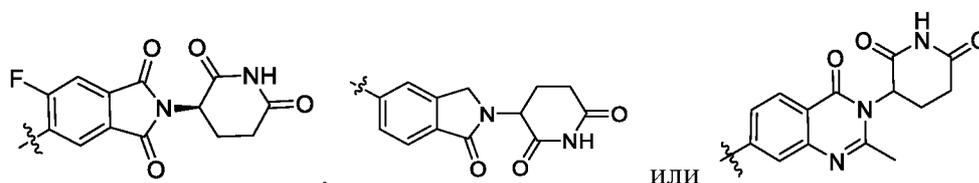
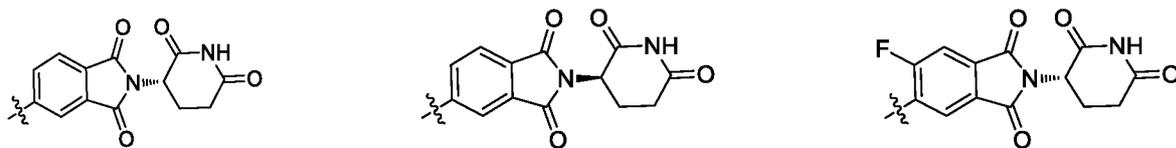
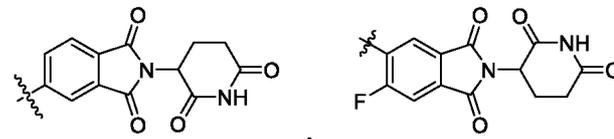
5

или К может быть выбран из



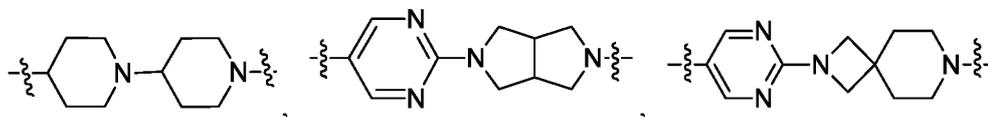
10

или К может быть выбран из

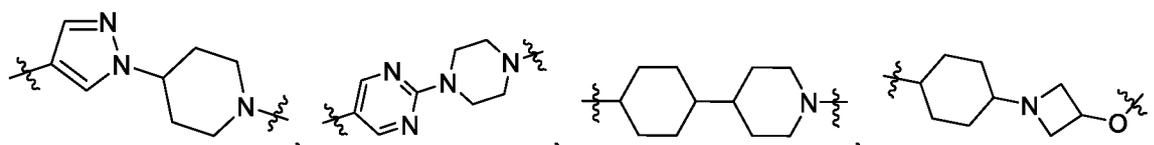
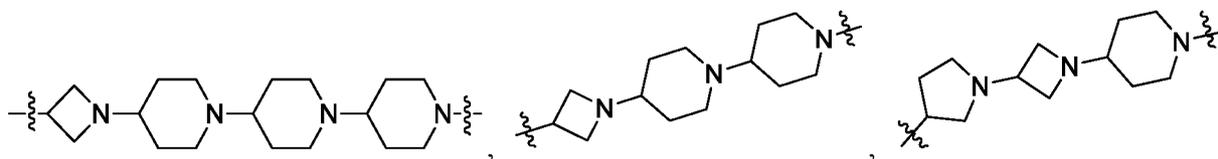
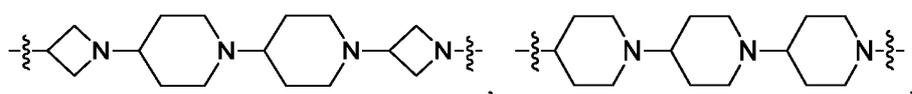
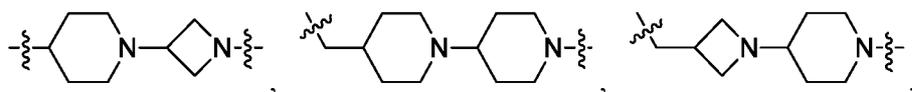
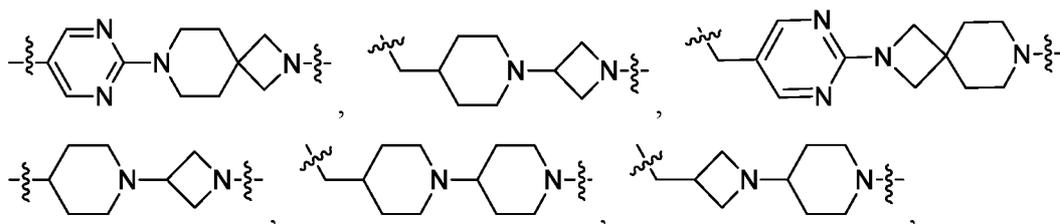


Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к соединению, представленному общей формулой (I), или его стереоизомеру, сольвату, пролекарству на его основе, его метаболиту, фармацевтически приемлемой соли или сокристаллу, где

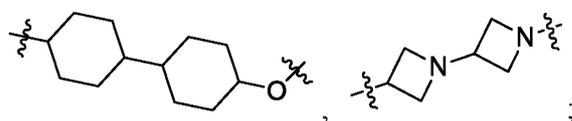
L выбран из



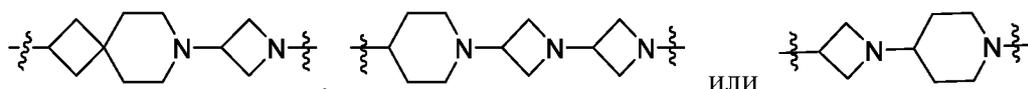
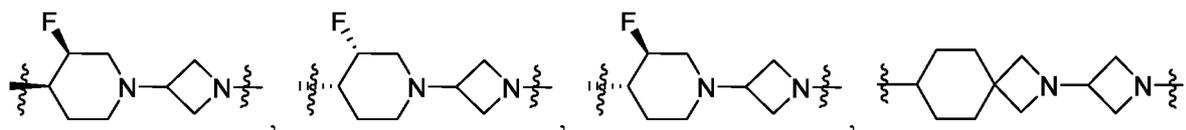
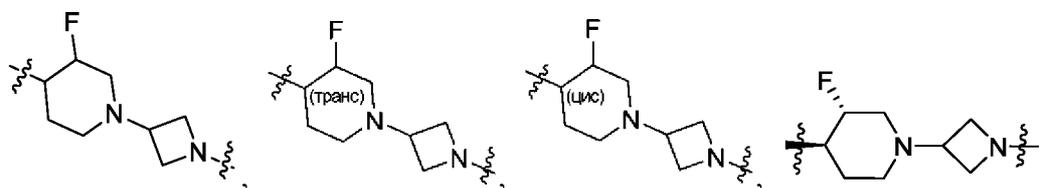
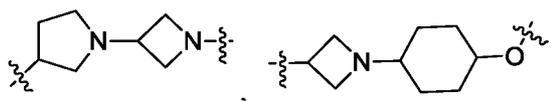
5



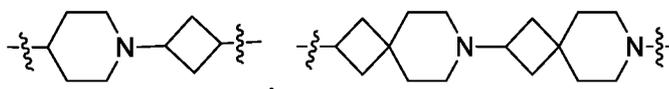
10



или L может быть выбран из

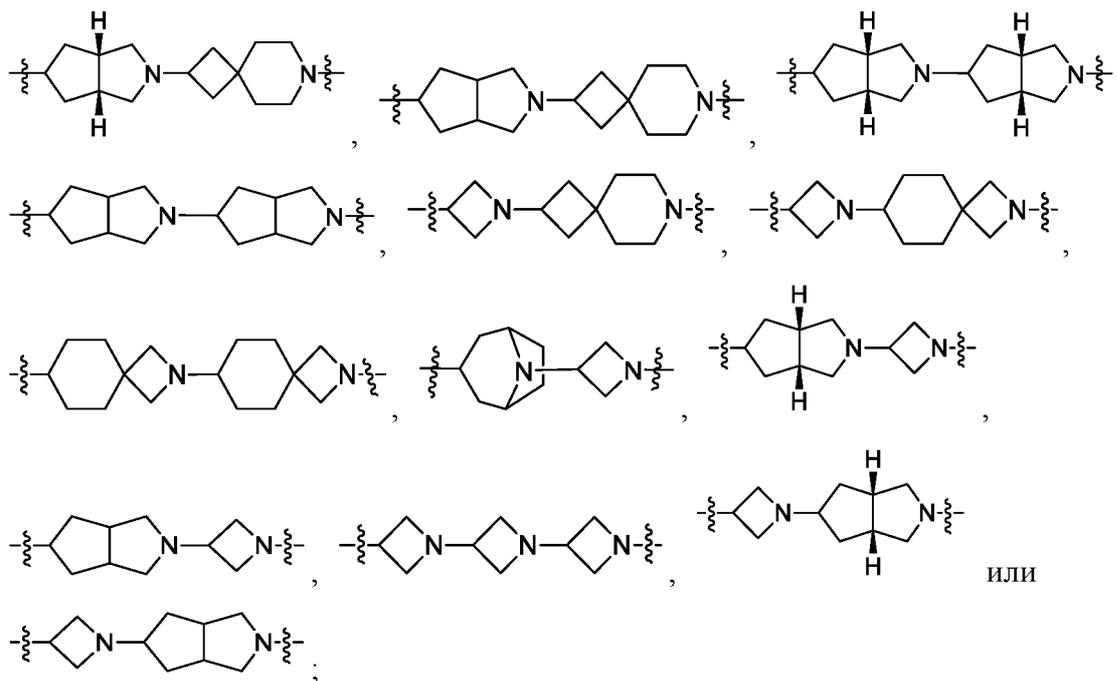


или



15

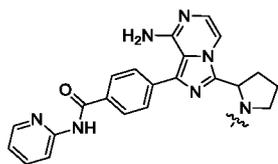
или L может быть выбран из



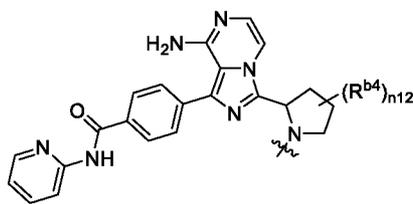
5

L присоединен к В с левой стороны и присоединен к К с правой стороны;

В выбран из



или В может быть выбран из



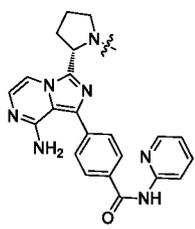
10

R^{b4} выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, $CONH_2$, C_{1-4} алкила или C_{1-4} алкокси, предпочтительно выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, $CONH_2$, метила или метокси; метил, метокси, алкил и алкокси необязательно дополнительно замещены 0, 1, 2, 3 или 4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, $CONH_2$, C_{1-4} алкила или C_{1-4} алкокси, предпочтительно замещены 0, 1, 2, 3 или 4 заместителями, выбранными из H, F,

15

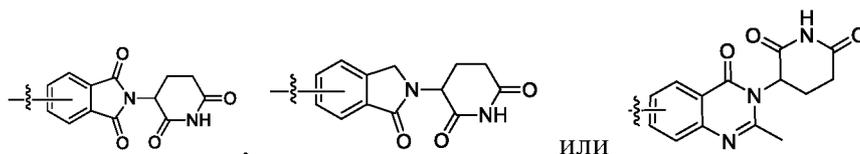
Cl, Br, I,

n_{12} выбран из 0, 1, 2, 3 или 4;



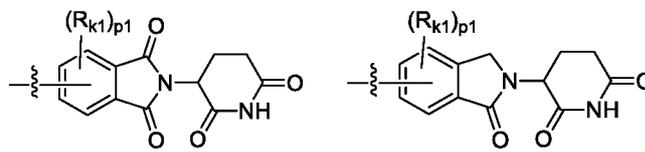
или В может быть выбран из

К выбран из

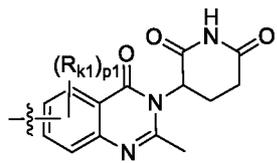


или

или К может быть выбран из



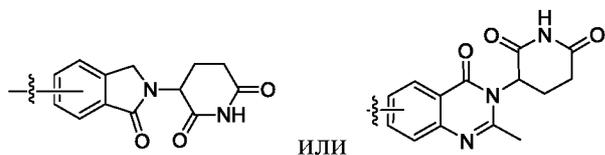
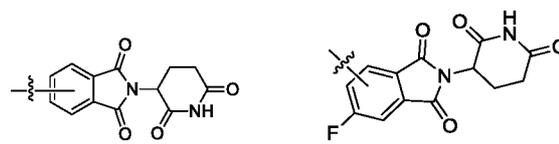
или



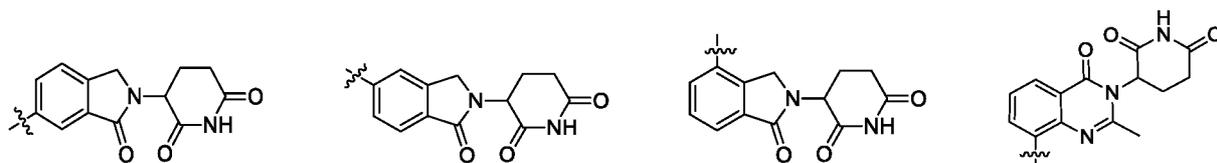
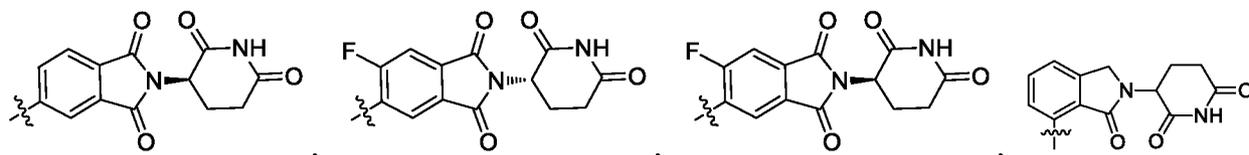
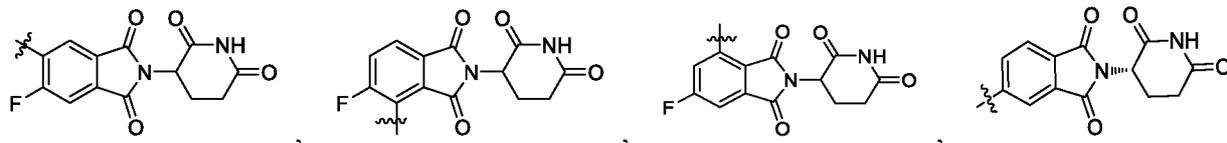
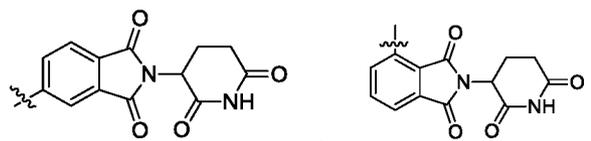
R^{k1} выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, COOH, C_{1-4} алкила или C_{1-4} алкокси, предпочтительно H, F, Cl, Br, I, OH или NH_2 ,

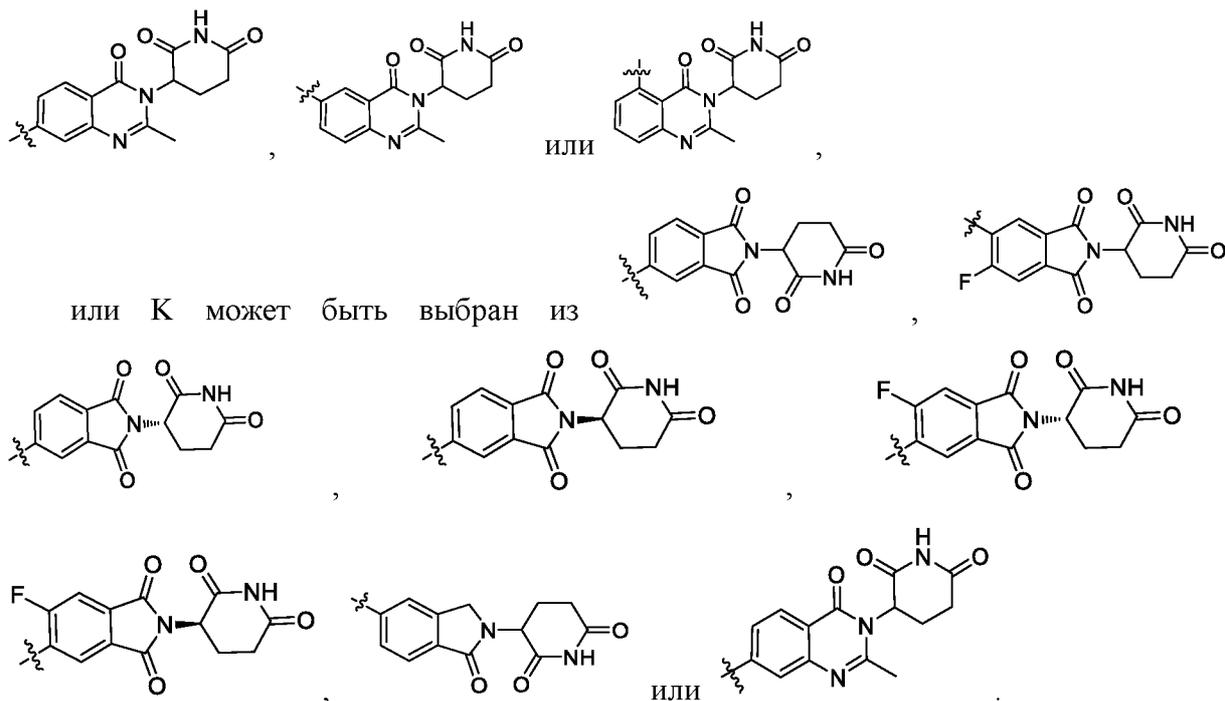
p_1 выбран из 0, 1 или 2,

или К может быть выбран из



или К может быть выбран из

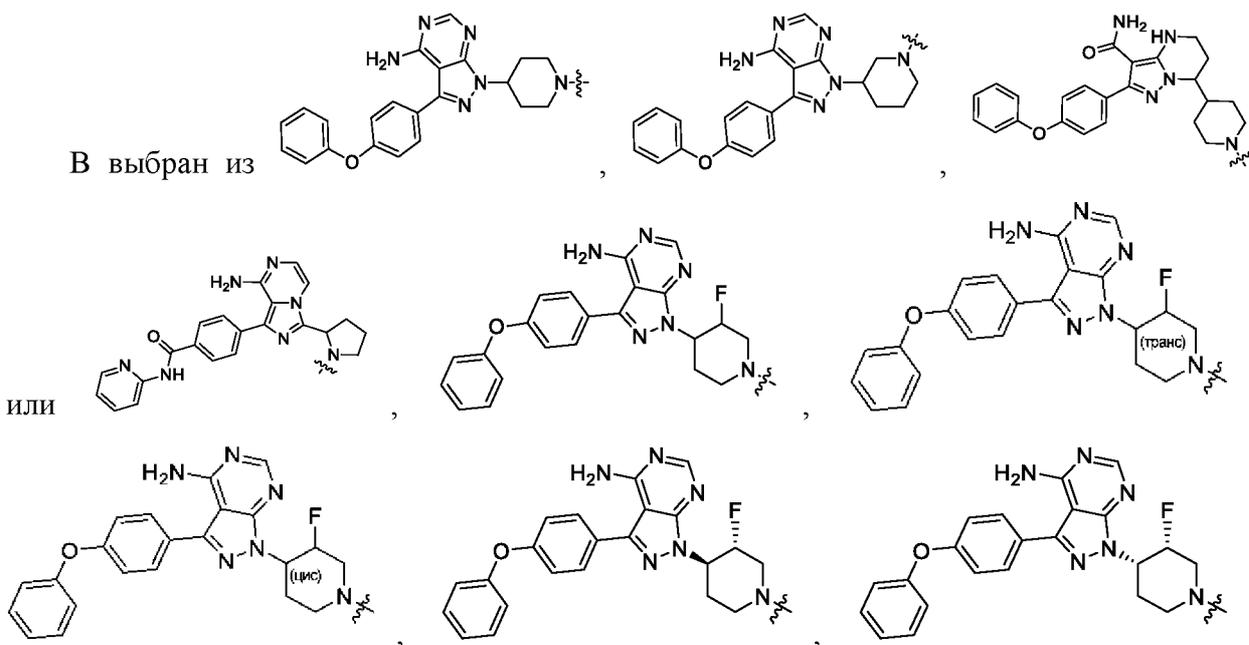


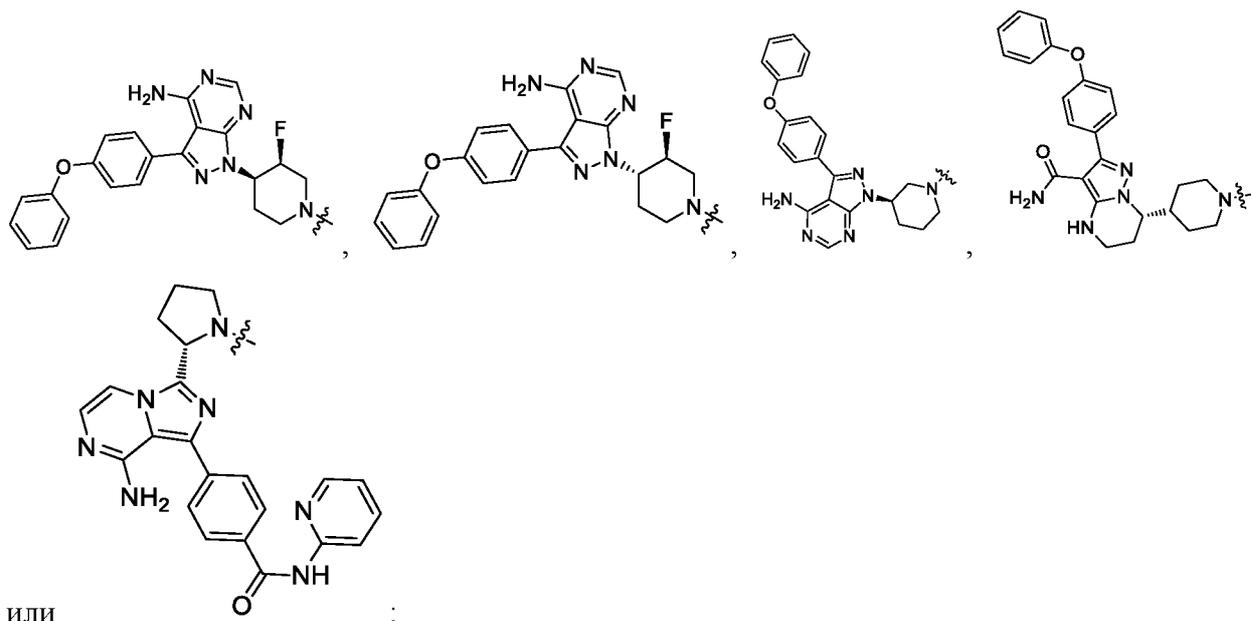


5 Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к соединению, представленному общей формулой (I), или его стереоизомеру, сольвату, пролекарству на его основе, его метаболиту, фармацевтически приемлемой соли или сокристаллу, где соединение выбрано из соединения, представленного общей формулой (Ia) или (Ib),

В-Cy1-Cy2-K (Ia),

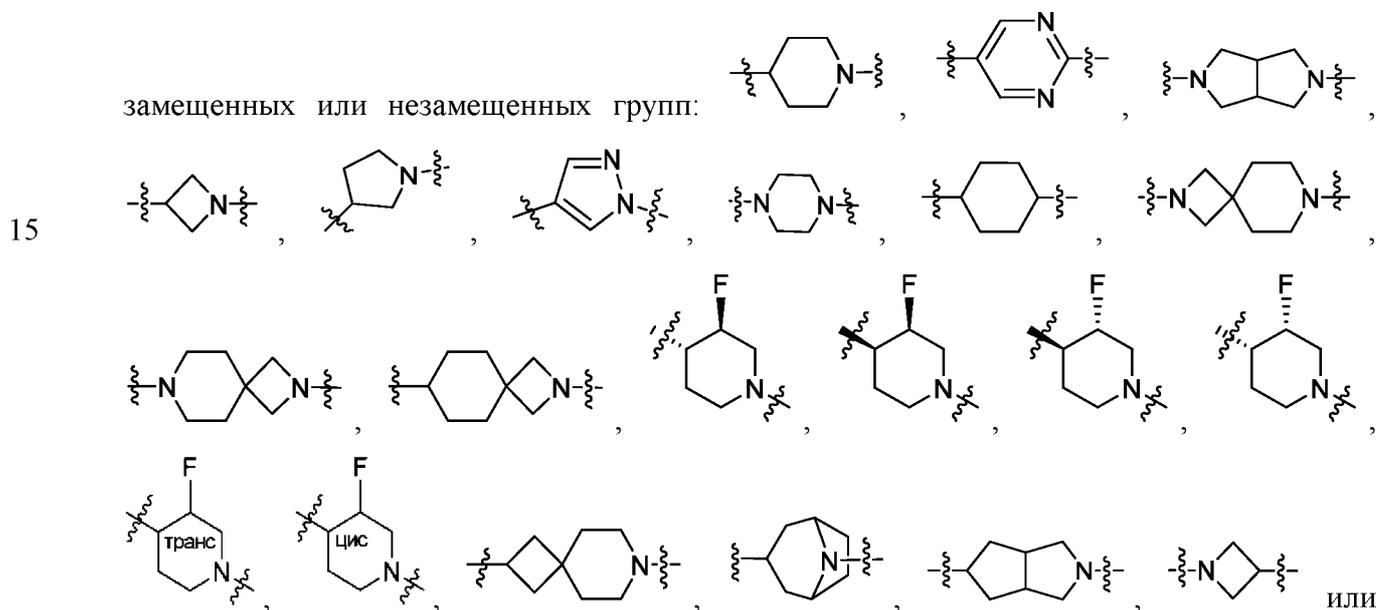
10 В-Cy1-Cy2-Cy3-K (Ib),

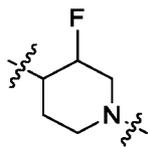




каждый из Su_1 , Su_2 , и Su_3 независимо выбран из одной из следующих замещенных или незамещенных групп: 4–6-членного азотсодержащего моногетероциклического кольца, 5–10-членного азотсодержащего конденсированного гетероциклического кольца, 6–10-членного азотсодержащего спирогетероциклического кольца, 4–6-членного моноциклоалкила или фенила, при этом фенил, циклоалкил, моногетероциклическое кольцо, конденсированное гетероциклическое кольцо или спирогетероциклическое кольцо обязательно дополнительно замещены 0–4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, оксо, C_{1–4}алкила или C_{1–4}алкокси, и моногетероциклическое кольцо, конденсированное гетероциклическое кольцо или спирогетероциклическое кольцо содержит 1–4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

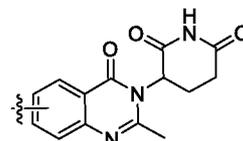
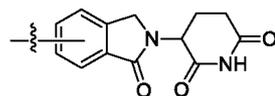
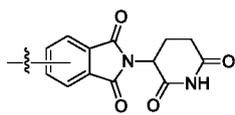
или каждый из Su_1 , Su_2 , и Su_3 может быть независимо выбран из одной из следующих



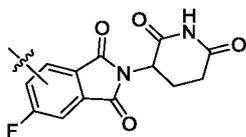


, которые, если являются замещенными, необязательно дополнительно замещены 0–4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, оксо, C_{1–4}алкила или C_{1–4}алкокси;

К выбран из



или

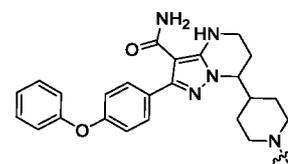
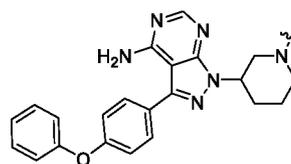
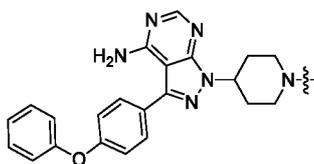


5

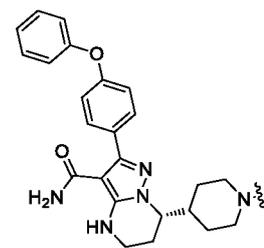
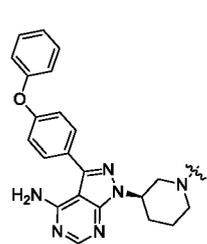
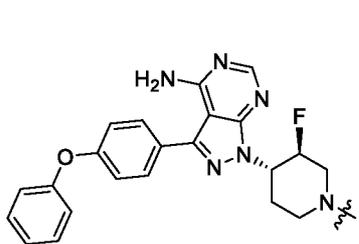
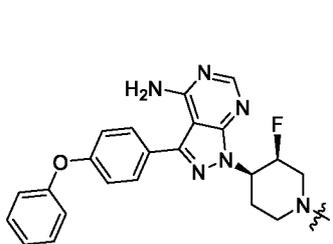
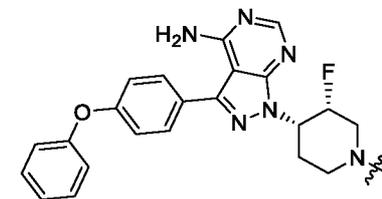
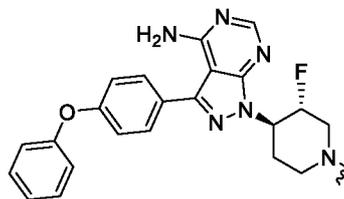
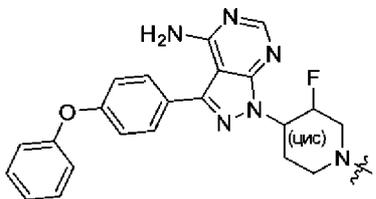
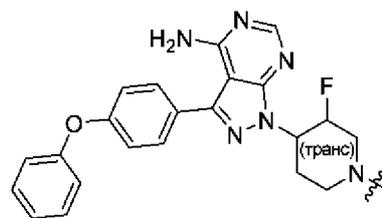
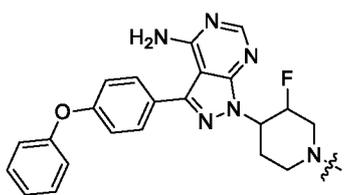
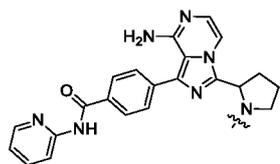
Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к соединению, представленному общей формулой (I), или его стереоизомеру, сольвату, пролекарству на его основе, его метаболиту, фармацевтически приемлемой соли или сокристаллу, где соединение выбрано из соединения, представленного общей формулой (Ia) или (Ib),

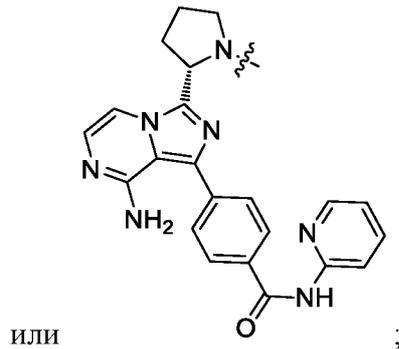
10

В выбран из



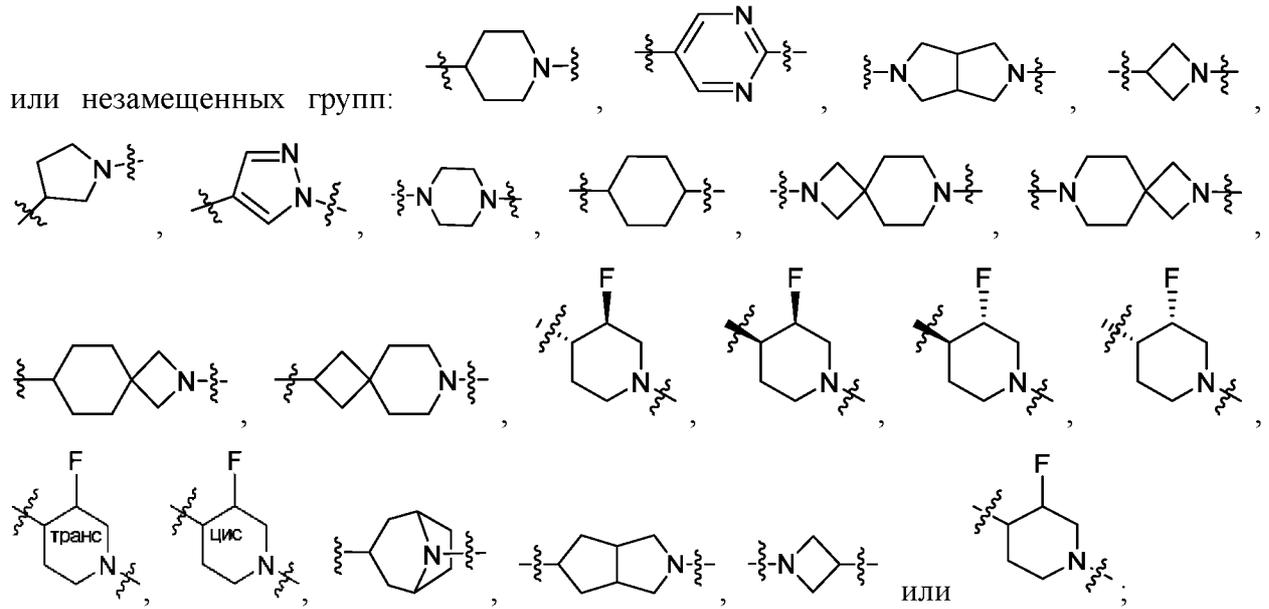
или



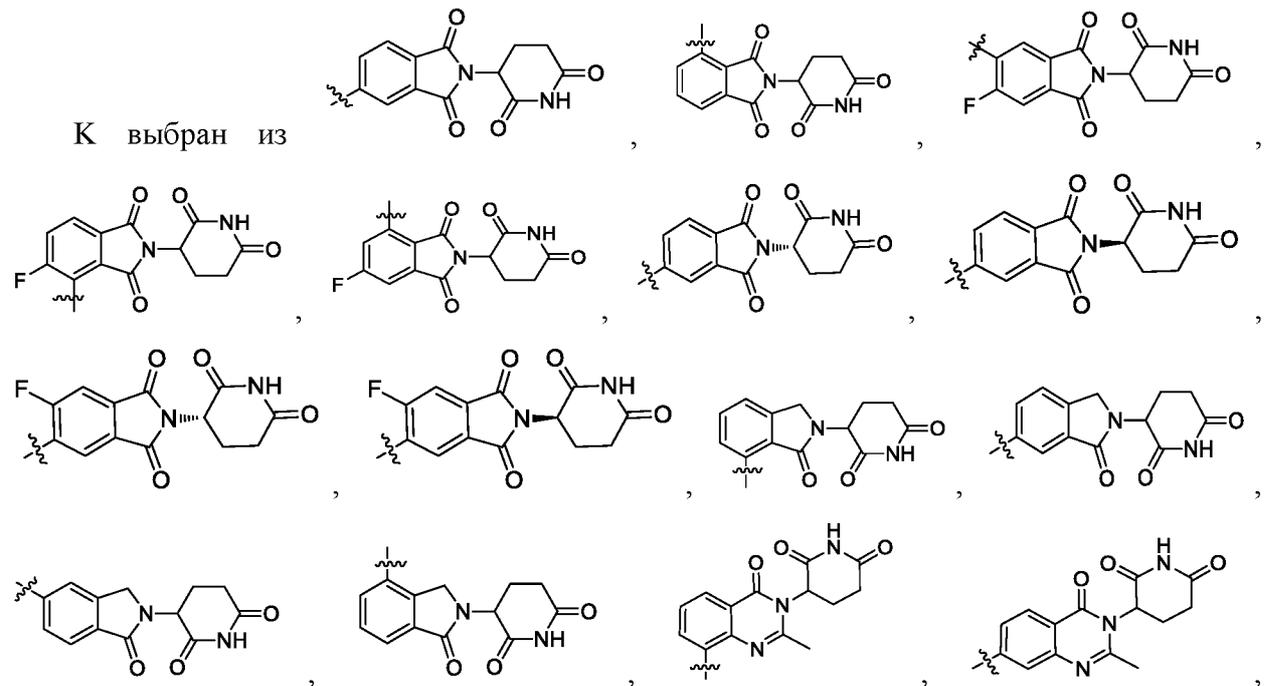


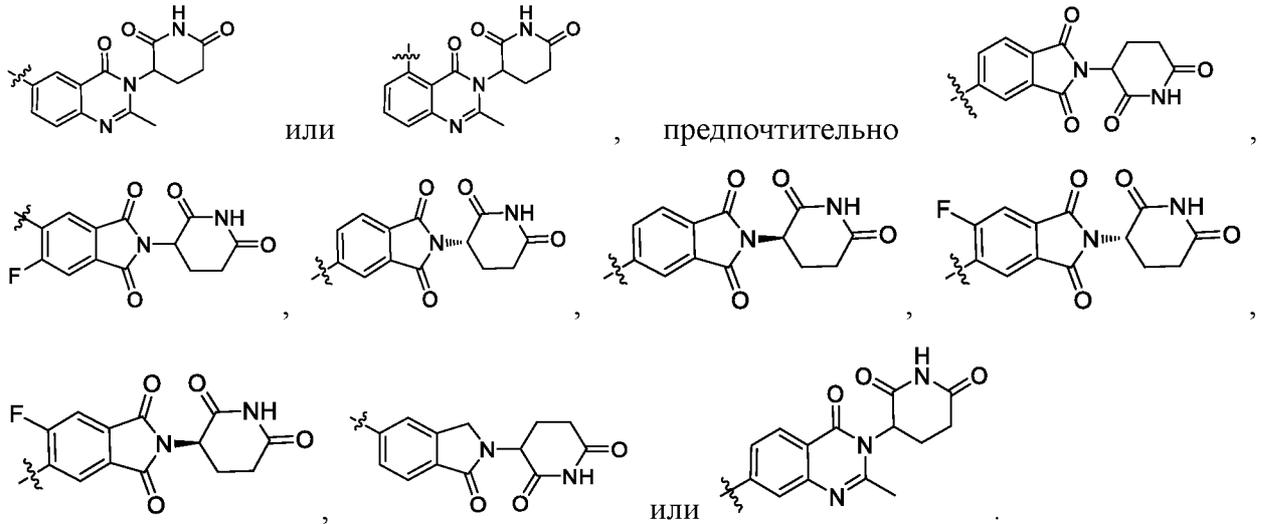
каждый из Су1, Су2, и Су3 независимо выбран из одной из следующих замещенных

или незамещенных групп:

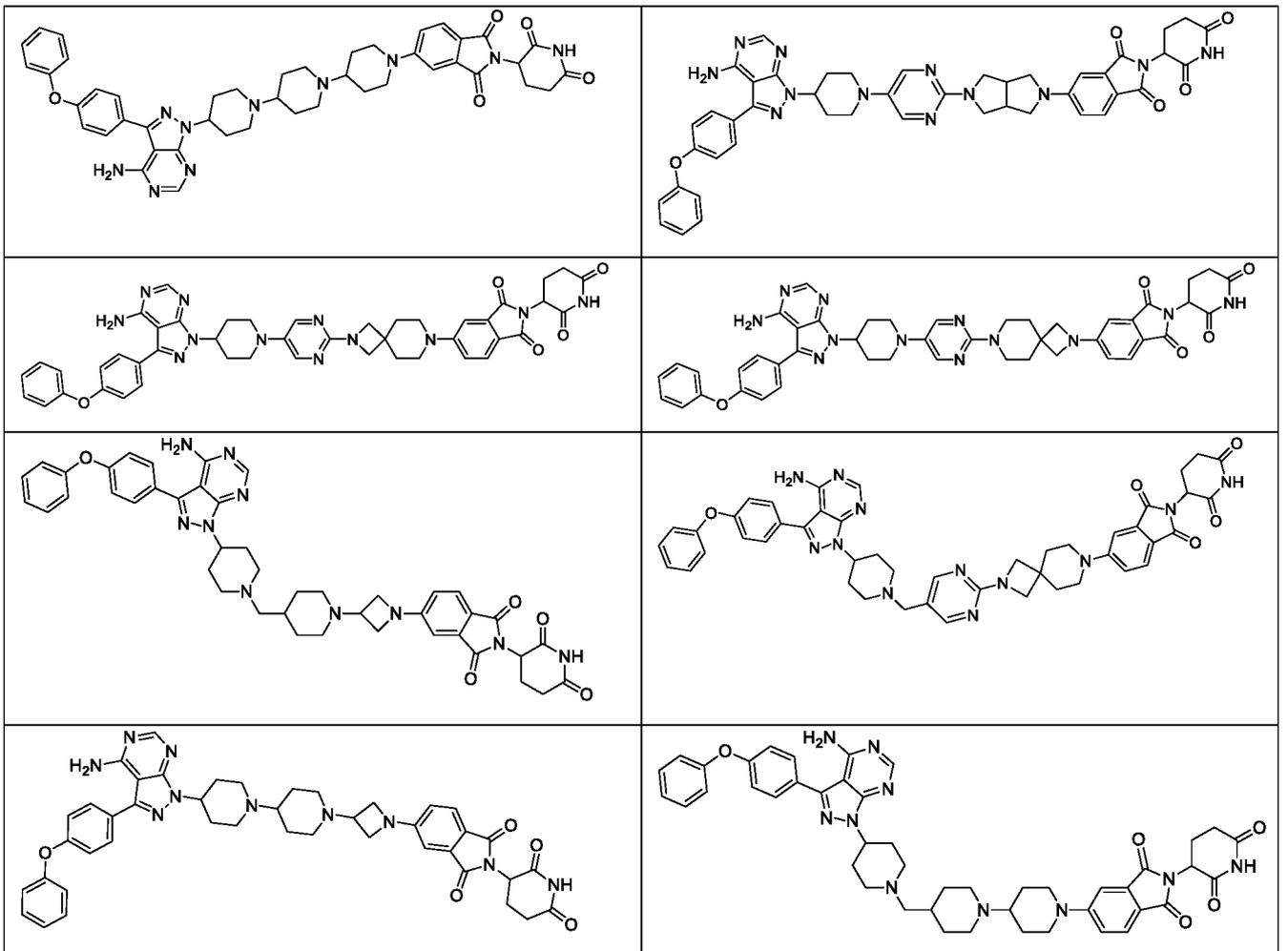


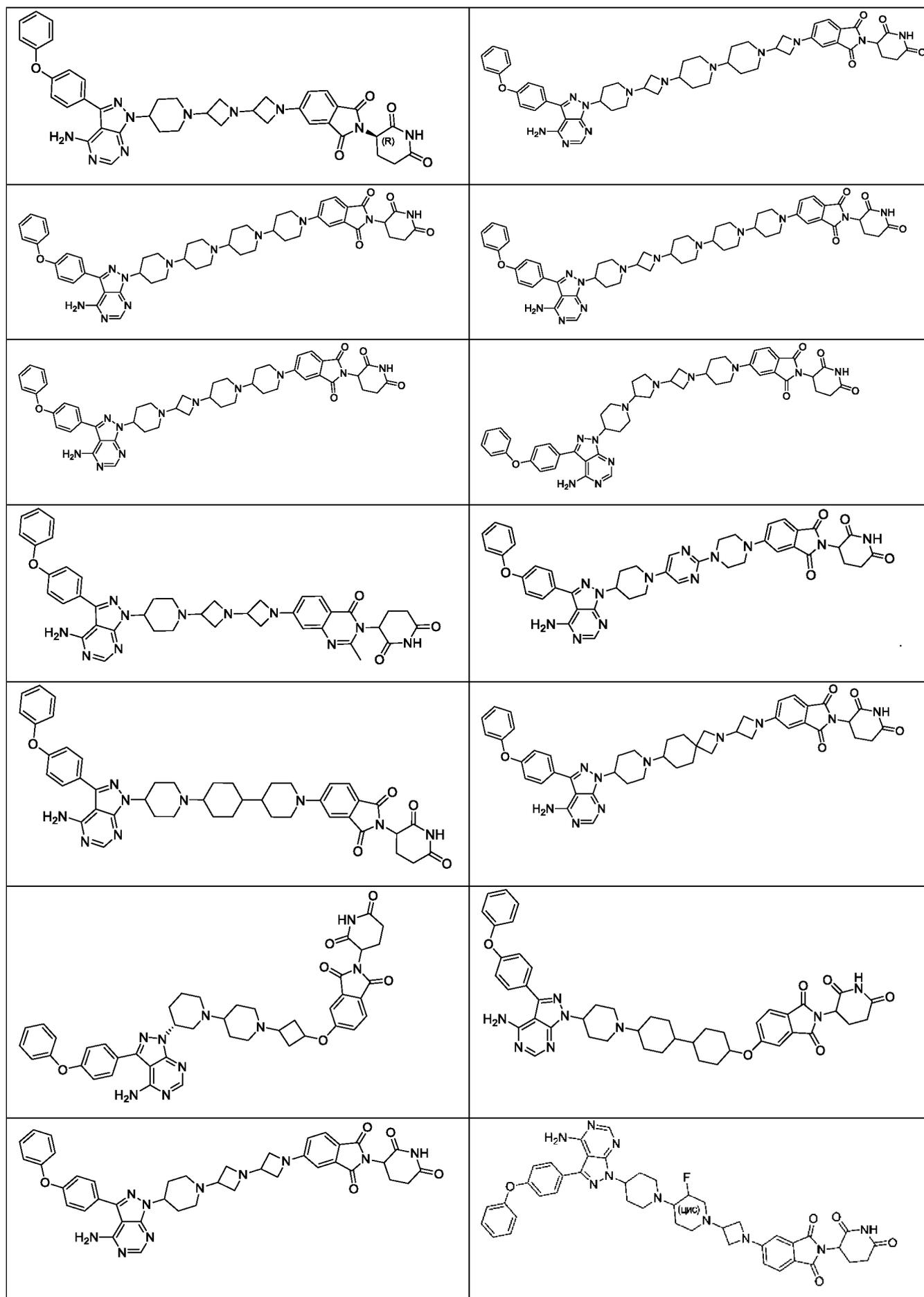
К выбран из

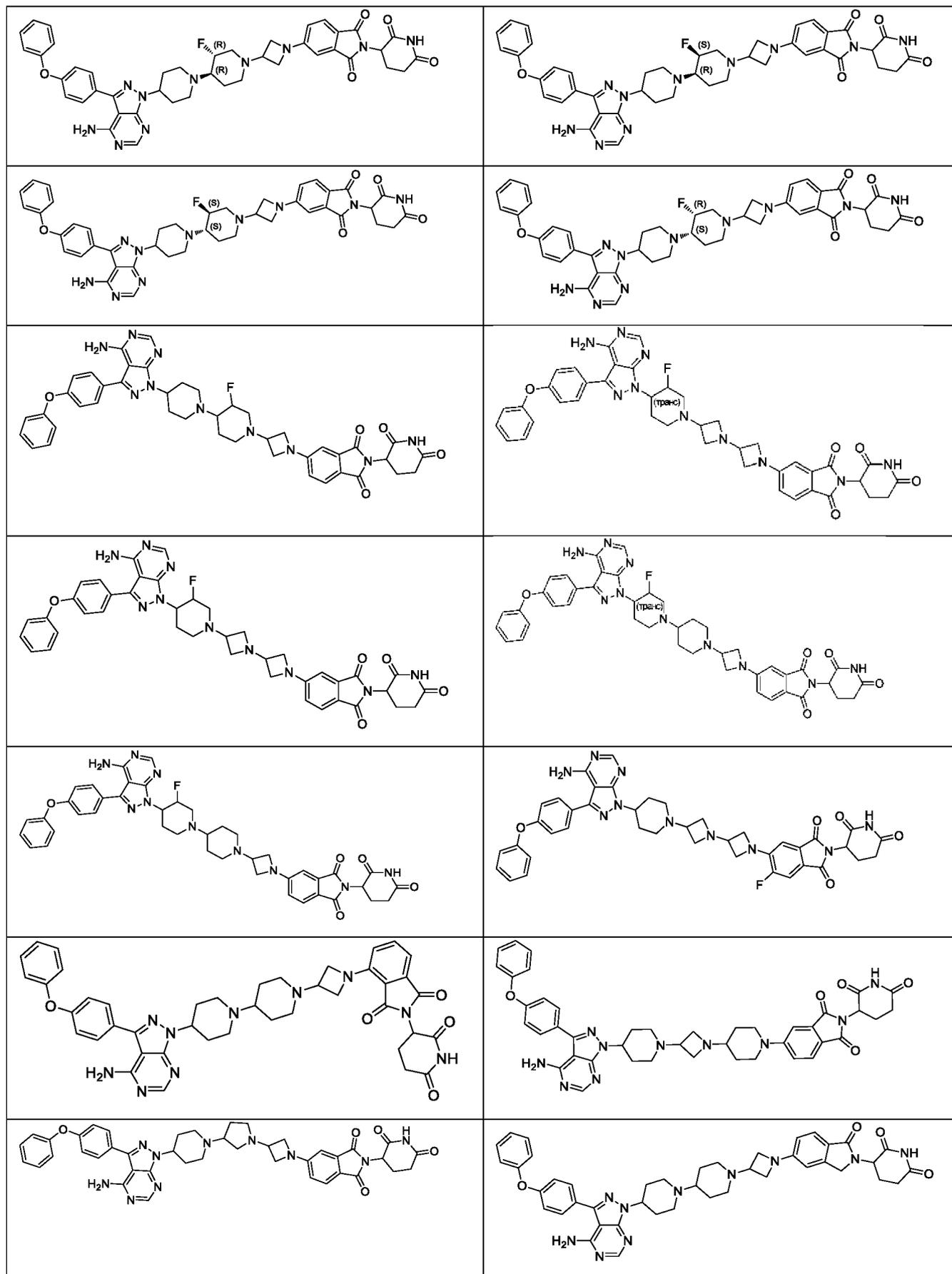


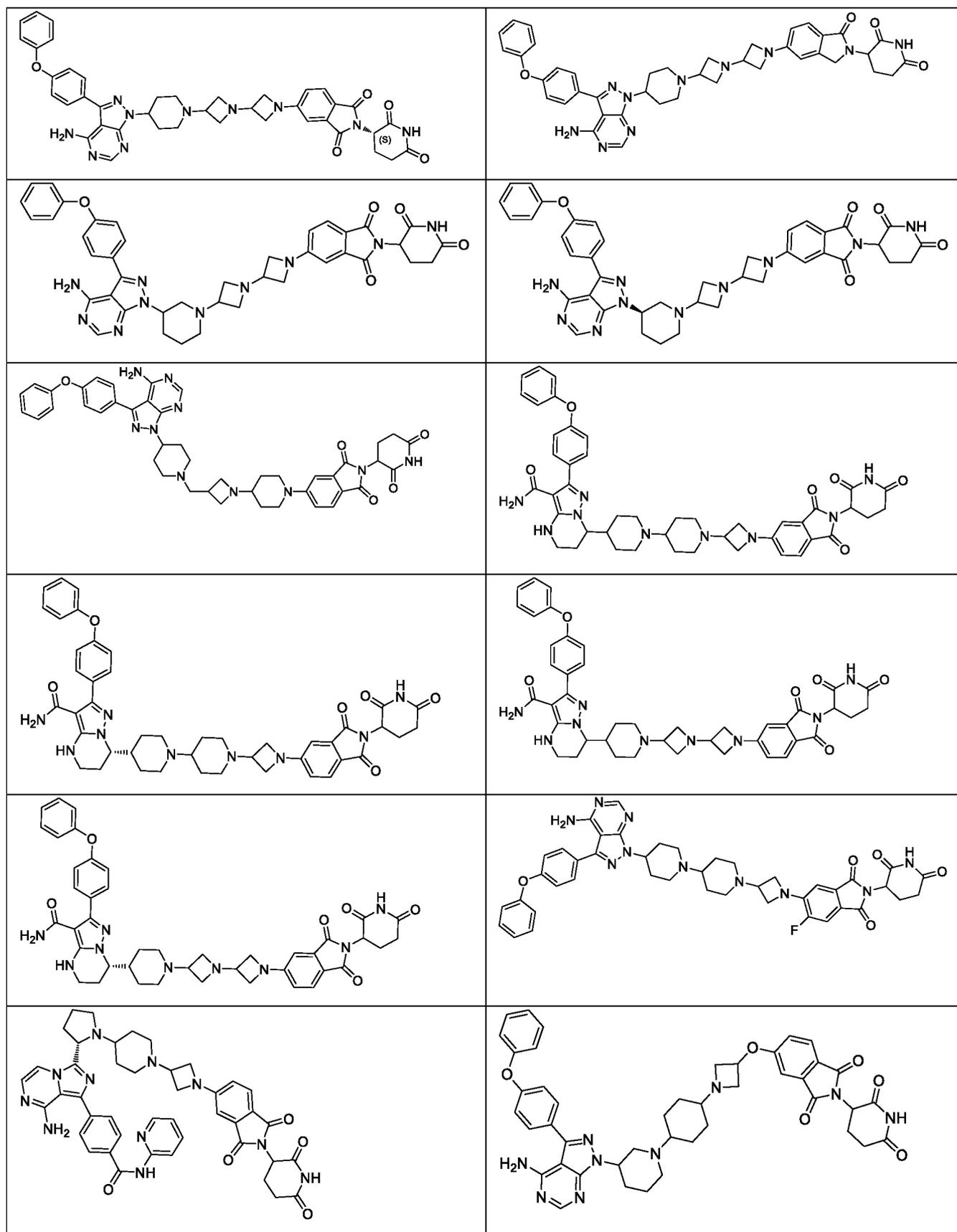


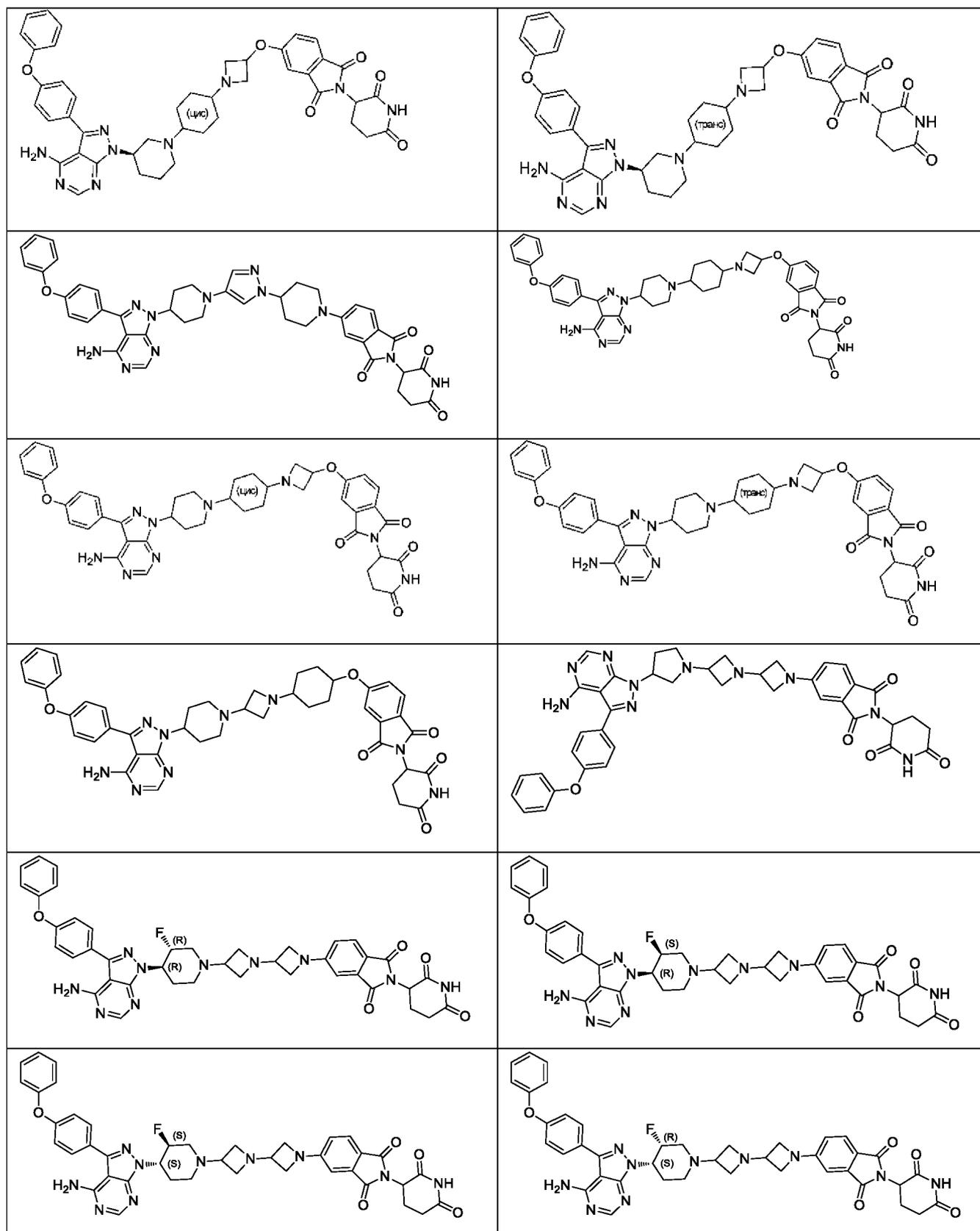
5 Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к соединению, представленному общей формулой (I), или его стереоизомеру, сольвату, пролекарству на его основе, его метаболиту, фармацевтически приемлемой соли или сокристаллу, где соединение характеризуется структурой, выбранной из одной из следующих.

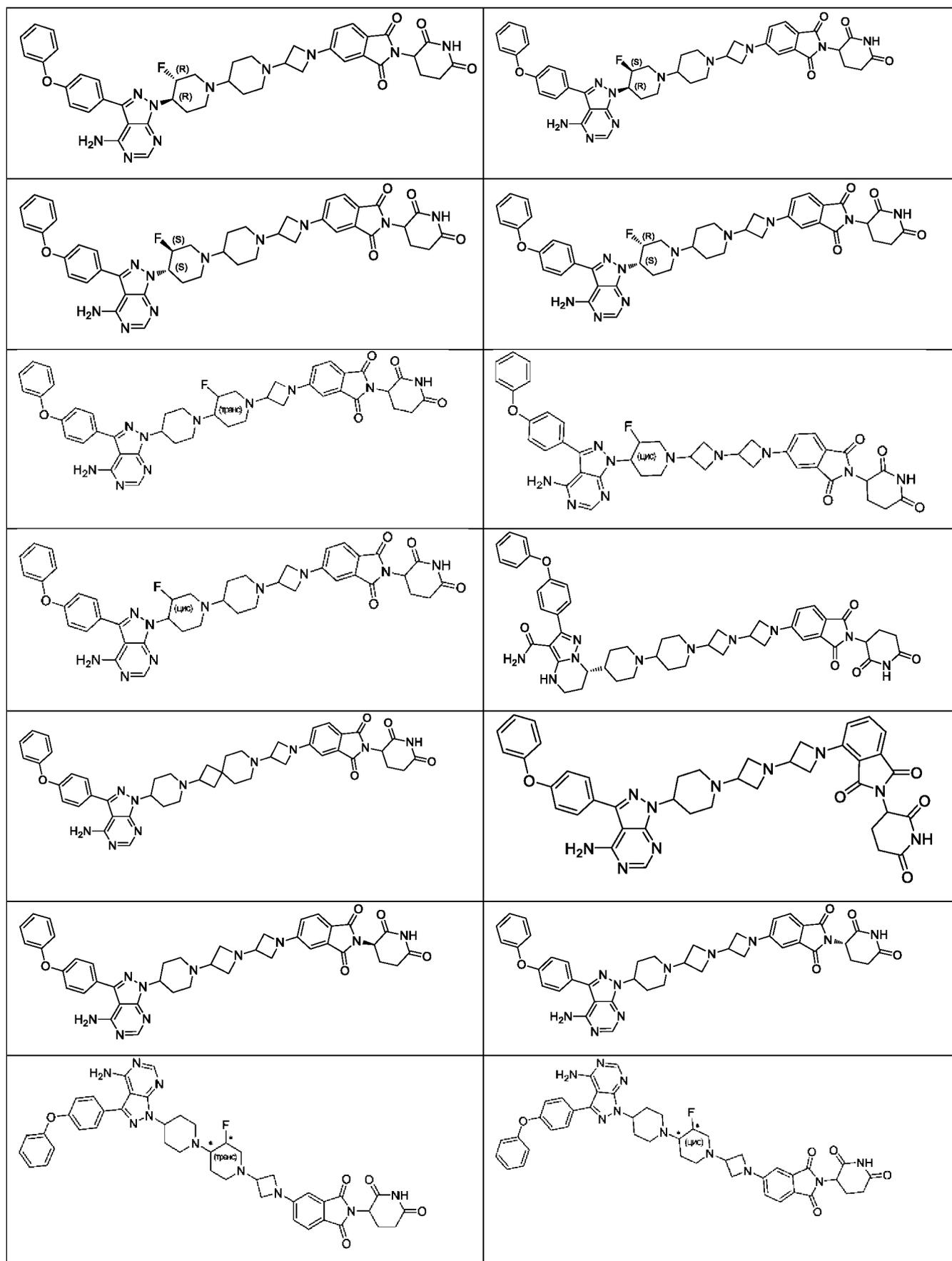


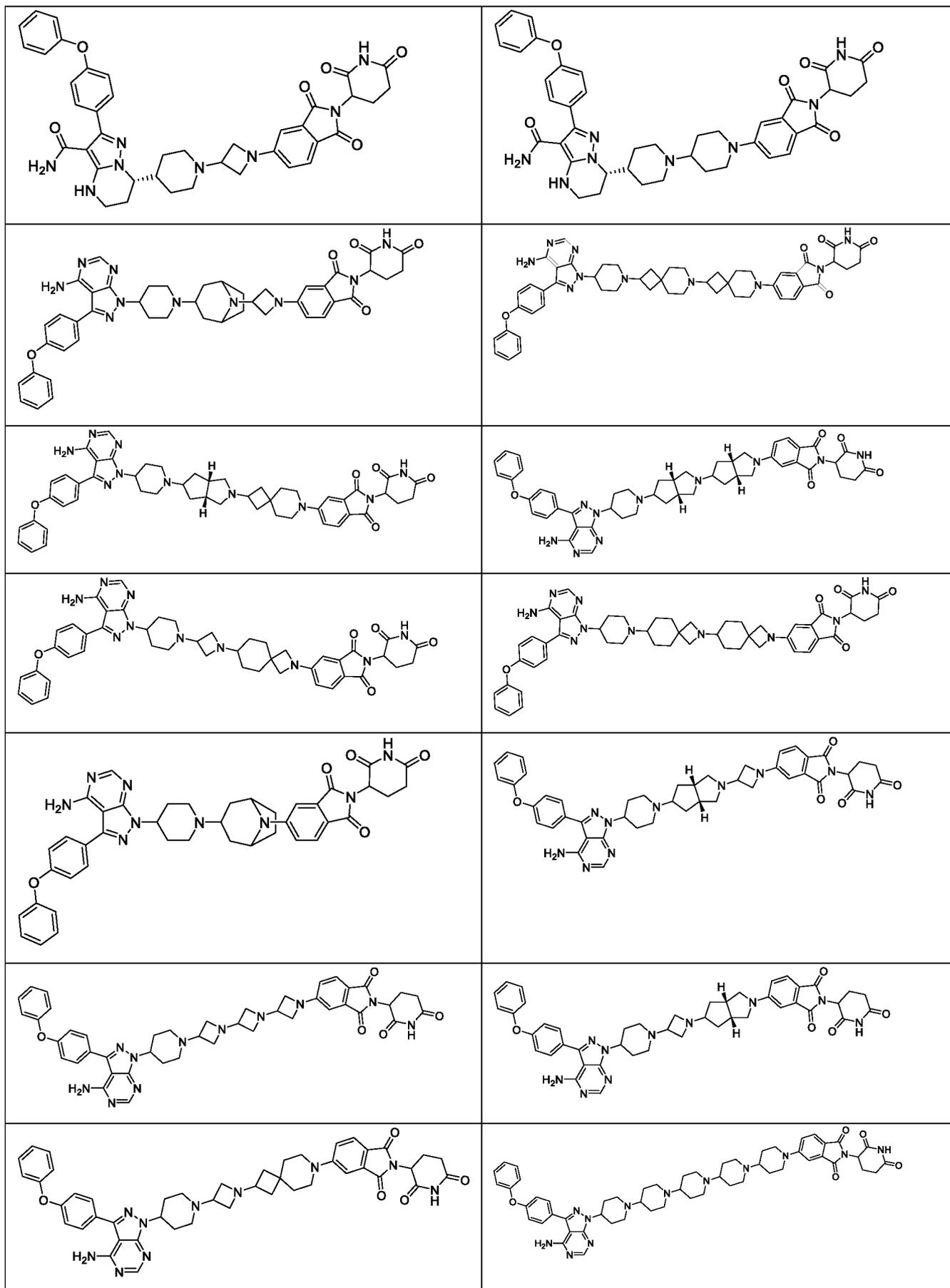


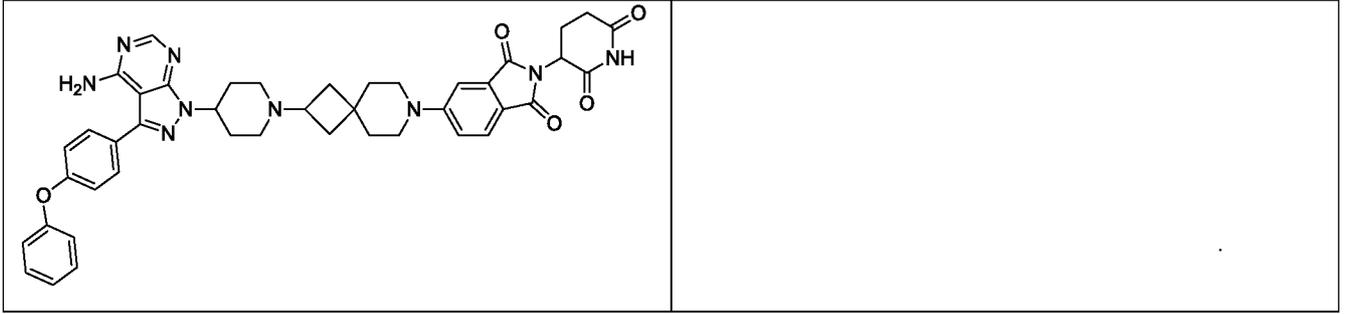












Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к соединению, представленному общей формулой (I), или его стереоизомеру, сольвату, пролекарству на его основе, его метаболиту, фармацевтически приемлемой соли или сокристаллу, где соль выбрана из трифторацетата.

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение, описанное в настоящем изобретении, или его стереоизомер, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемую соль или сокристалл и фармацевтически приемлемый носитель.

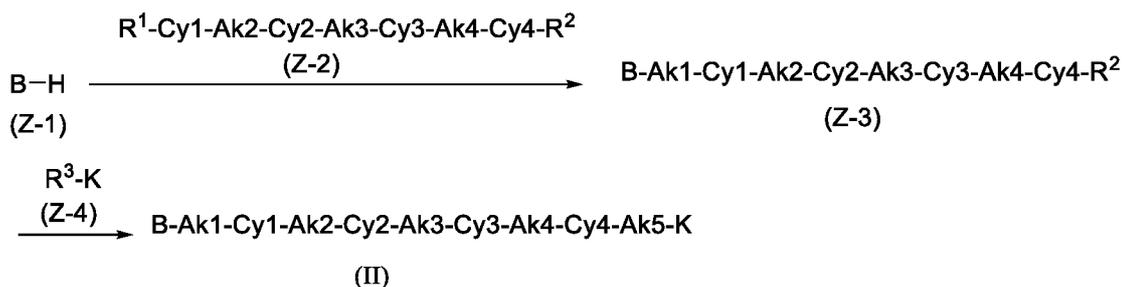
Настоящее изобретение относится к применению соединения, описанного в настоящем изобретении, или его стереоизомера, сольвата, пролекарства на его основе, его метаболита, фармацевтически приемлемой соли или сокристалла в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболеваний, связанных с активностью или уровнем экспрессии ВТК.

Настоящее изобретение относится к применению соединения, описанного в настоящем изобретении, или его стереоизомера, сольвата, пролекарства на его основе, его метаболита, фармацевтически приемлемой соли или сокристалла в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболеваний, связанных с ингибированием или разрушением ВТК.

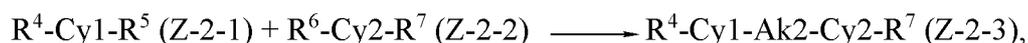
Настоящее изобретение относится к применению соединения, описанного в настоящем изобретении, или его стереоизомера, сольвата, пролекарства на его основе, его метаболита, фармацевтически приемлемой соли или сокристалла, и заболевание выбрано из опухолей или аутоиммунных заболеваний.

Настоящее изобретение относится к применению соединения, описанного в настоящем изобретении, или его стереоизомера, сольвата, пролекарства на его основе, его метаболита, фармацевтически приемлемой соли или сокристалла, при этом опухоль выбрана из неходжкинской лимфомы, хронического лимфоцитарного лейкоза, лимфомы из клеток мантийной зоны или В-клеточной лимфомы, и аутоиммунное заболевание выбрано из ревматоидного артрита или псориаза.

Способ синтеза I



Соединение общей формулы (Z-1) и соединение общей формулы (Z-2) подвергают восстановительному аминированию, реакции нуклеофильного замещения или реакции сочетания с получением соответствующего соединения общей формулы (Z-3), и если
 5 соединение общей формулы (Z-3) содержит защитную группу для аминогруппы в области реакции, сначала удаляют защитную группу для аминогруппы, а затем его подвергают реакции нуклеофильного замещения с соединением общей формулы (Z-4) с получением соответствующего соединения общей формулы (II), а именно общей формулы (I), причем получение более длинных цепей может достигаться путем повторения процесса из первой
 10 стадии, как описано выше, и удаления защитной группы для аминогруппы;

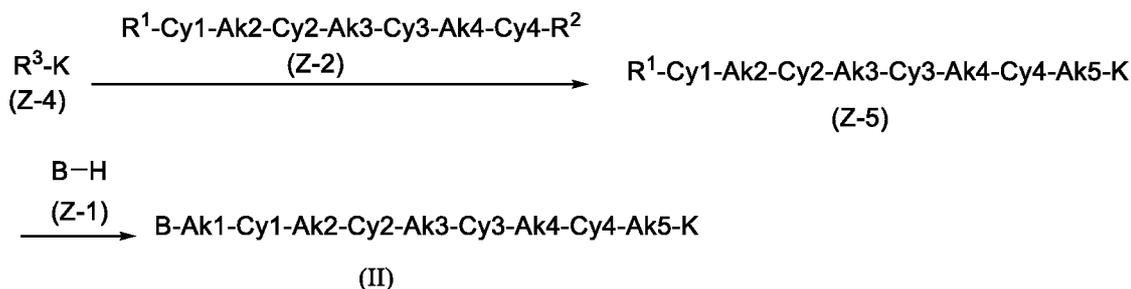


соединение общей формулы (Z-2-1) и соединение общей формулы (Z-2-2) могут быть подвергнуты реакции нуклеофильного замещения, реакции сочетания или восстановительному аминированию с получением соединения общей формулы (Z-2-3),
 15 причем получение более длинных цепей может достигаться путем повторения процесса, описанного выше;

если соединение (Z-2-1) содержит защитную группу для аминогруппы в области реакции, удаляют защитную группу, и затем оно может быть подвергнуто реакции нуклеофильного замещения, или реакции сочетания, или восстановительному
 20 аминированию с соединением общей формулой (Z-2-2) с получением соединения общей формулы (Z-2-3), причем получение более длинных цепей может достигаться путем повторения процесса, описанного выше;

или соединение общей формулы (Z-1) и соединение общей формулы (Z-2-1) подвергают реакции нуклеофильного замещения, реакции сочетания или реакции
 25 восстановительного аминирования (длина цепи может быть увеличена посредством осуществления способа получения для соединения общей формулы (Z-2-3)) с получением соответствующего соединения общей формулы (II), а именно общей формулы (I), где длина L-цепи может быть получена посредством осуществления способа получения для соединения общей формулы (Z-2-3).

Способ синтеза II



Если соединение общей формулы (Z-2) содержит защитную группу для аминогруппы в области реакции, сначала удаляют защитную группу для аминогруппы, а затем ее подвергают реакции нуклеофильного замещения или реакции сочетания с соединением общей формулы (Z-4) с получением соответствующего соединения общей формулы (Z-5), и соединение общей формулы (Z-5) и соединение общей формулы (Z-1) подвергают реакции нуклеофильного замещения или реакции сочетания с получением соответствующего соединения общей формулы (II), а именно общей формулы (I).

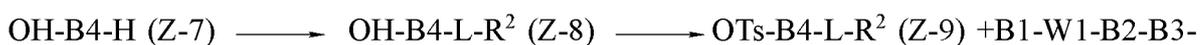
Способ синтеза III

Аналогичным образом часть цепи L сначала может быть подвергнута реакции нуклеофильного замещения или реакции сочетания с соединением общей формулы (Z-1), а затем подвергнута реакции нуклеофильного замещения или реакции сочетания с другими частями цепи L (см. получение соединения общей формулы (Z-2-3) для способа синтеза) с получением соединения общей формулы (Z-3), и соединение общей формулы (Z-3) и соединение общей формулы (Z-4) подвергают реакции нуклеофильного замещения или реакции сочетания с получением соответствующего соединения общей формулы (II), а именно общей формулы (I).

Способ синтеза IV

В качестве альтернативы, часть цепи L сначала может быть подвергнута реакции нуклеофильного замещения или реакции сочетания с соединением общей формулы (Z-4), а затем подвергнута реакции нуклеофильного замещения или реакции сочетания с другими частями цепи L (см. получение соединения общей формулы (Z-2-3) для способа синтеза) с получением соединения общей формулы (Z-5), и соединение общей формулы (Z-5) и соединение общей формулы (Z-1) подвергают реакции нуклеофильного замещения или реакции сочетания с получением соответствующего соединения общей формулы (II), а именно общей формулы (I).

Способ синтеза V

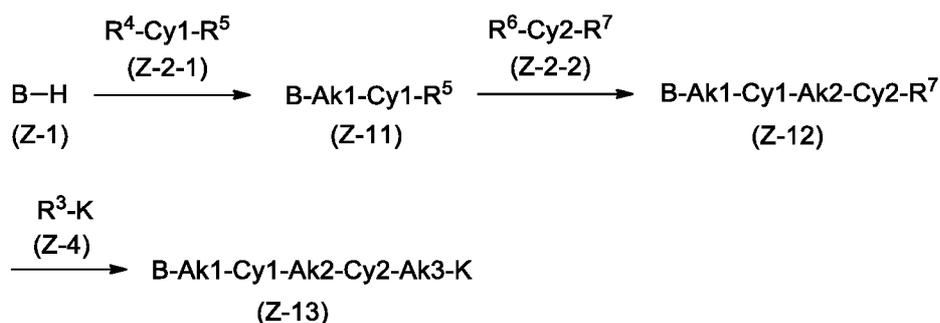




Соединение общей формулы (Z-7) и соединение общей формулы (Z-2) подвергают реакции нуклеофильного замещения или реакции сочетания с получением соединения общей формулы (Z-8)

5 или соединение общей формулы (Z-7) подвергают реакции нуклеофильного замещения или реакции сочетания с частью цепи L, а затем подвергают реакции нуклеофильного замещения или реакции сочетания с другими частями цепи L (см. получение соединения общей формулы (Z-2-3) для способа синтеза) с получением соединения общей формулы (Z-8), и соединение общей формулы (Z-8) вводят в реакцию с п-толуолсульфонилхлоридом с
10 получением соединения общей формулы (Z-9), и соединение общей формулы (Z-9) подвергают реакции нуклеофильного замещения или реакции сочетания с соединением общей формулы (Z-10) с получением соединения общей формулы (Z-3).

Способ синтеза VI



15 Соединение общей формулы (Z-1) и соединение общей формулы (Z-2-1) подвергают реакции восстановительного аминирования с получением соответствующего соединения общей формулы (Z-11), и если соединение общей формулы (Z-11) содержит защитную группу для аминогруппы в области реакции, сначала удаляют защитную группу для аминогруппы, а затем его подвергают реакции восстановительного аминирования с
20 соединением общей формулы (Z-2-2) с получением соединения общей формулы (Z-12), и если соединение общей формулы (Z-12) содержит защитную группу для аминогруппы в области реакции, сначала удаляют защитную группу для аминогруппы, а затем его подвергают реакции нуклеофильного замещения с соединением общей формулы (Z-4) с получением соединения общей формулы (Z-13), а именно общей формулы (I).

защитной группы для аминогруппы.

Если не указано иное, термины, используемые как в описании, так и в формуле изобретения, имеют следующие значения.

5 Все атомы углерода, водорода, кислорода, серы, азота или F, Cl, Br, I, входящие в состав групп и соединений по настоящему изобретению, включают их изотопы, и атомы углерода, водорода, кислорода, серы или азота, входящие в состав групп и соединений по настоящему изобретению, необязательно дополнительно замещены одним или несколькими из их соответствующих изотопов, при этом изотопы углерода включают ^{12}C , ^{13}C и ^{14}C , изотопы водорода включают протий (H), дейтерий (D, также известный как тяжелый водород), тритий (T, также известный как сверхтяжелый водород), изотопы кислорода включают ^{16}O , ^{17}O и ^{18}O , изотопы серы включают ^{32}S , ^{33}S , ^{34}S и ^{36}S , изотопы азота включают ^{14}N и ^{15}N , изотопы фтора включают ^{17}F и ^{19}F , изотопы хлора включают ^{35}Cl и ^{37}Cl , и изотопы брома включают ^{79}Br и ^{81}Br .

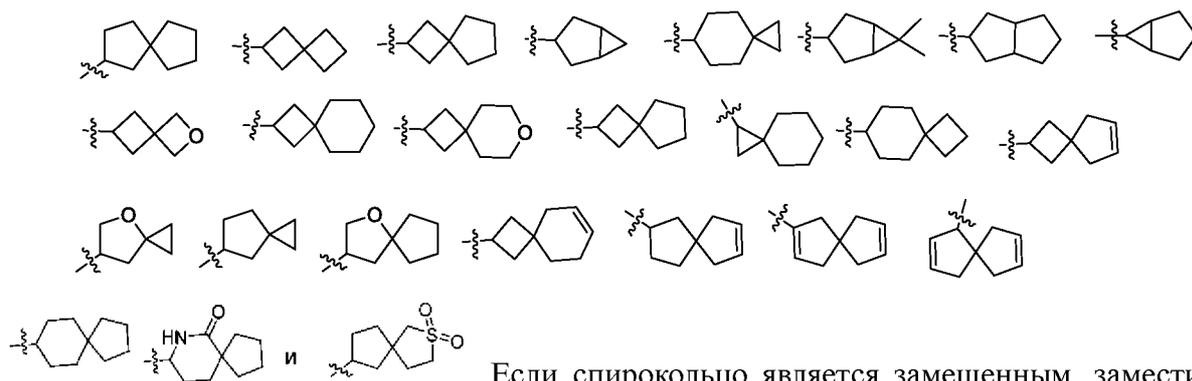
15 Термин "алкил" относится к линейной или разветвленной насыщенной алифатической углеводородной группе, содержащей 1–20 атомов углерода; предпочтительно алкил содержит 1–8 атомов углерода, более предпочтительно алкил содержит 1–6 атомов углерода, еще более предпочтительно алкил содержит 1–4 атомов углерода. Неограничивающие примеры включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, изоамил, неопентил, н-гексил и их различные разветвленные изомеры; алкил может быть необязательно дополнительно замещен 0–6 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, гидроксила, сульфгидрила, нитро, циано, амина, алкиламино, амидо, алкенила, алкинила, C_{1-6} алкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкокси, 3–8-членного карбоциклила, 3–8-членной гетероциклической группы, 3–8-членного карбоциклилокси, 3–8-членного гетероциклилокси, карбоксила или карбоксилатной группы, и определение алкила, описанного в данном документе, соответствует данному определению.

20 Термин "алкокси" относится к -O-алкилу. Неограничивающие примеры включают метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, н-пентокси, н-гексилокси, циклопропокси и циклобутокси. Алкил может быть необязательно дополнительно замещен 0–5 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, гидроксила, сульфгидрила, нитро, циано, амина, алкиламино, алкенила, алкинила, алкила, гидроксиалкила, алкокси, карбоциклила, гетероциклической группы, карбоциклилокси, гетероциклилокси, карбоксила или карбоксилатной группы. Определение алкокси, описанного в данном документе, соответствует данному определению.

30 Термин "гетероциклическая группа" или "гетероциклическое кольцо" относится к

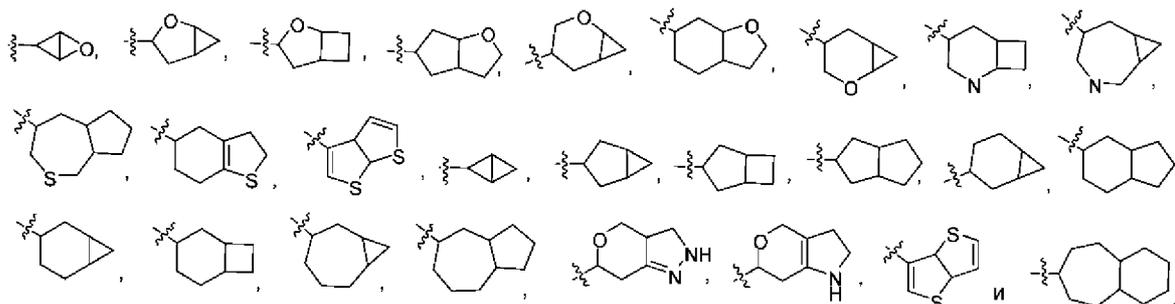
замещенному или незамещенному насыщенному или ненасыщенному ароматическому кольцу или неароматическому кольцу, при этом ароматическое кольцо или неароматическое кольцо может представлять собой 3–8-членное моноциклическое кольцо, 4–12-членное бициклическое кольцо или 10–15-членную трициклическую кольцевую систему и содержит 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, предпочтительно является 3–8-членной гетероциклической группой, и необязательно замещенные N, S в гетероциклической группе могут быть окислены до различных степеней окисления. Гетероциклическая группа может быть присоединена к гетероатому или атому углерода, и гетероциклическая группа может быть присоединена к кольцу с мостиковой связью или спирокольцу. Неограничивающие примеры включают оксиранил, азацклопропил, оксетанил, азетидинил, 1,3-диоксолан, 1,4-диоксолан, 1,3-диоксан, азацклогептил, пиридил, фуранил, тиенил, пиранил, N-алкилпирролил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, имидазолил, пиперидил, пиперадинил, морфолинил, тиоморфолинил, 1,3-дитианил, дигидрофуранил, дигидропиранил, дитиоланил, тетрагидрофуранил, тетрагидропирролил, тетрагидроимидазолил, тетрагидротиазолил, тетрагидропиранил, бензимидазолил, бензопиридил, пирролопиридил, бензодигидрофуранил, азабицикло[3.2.1]октил, азабицикло[5.2.0]нонил, оксатрицикло[5.3.1.1]додецил, азаадамантил и оксаспиро[3.3]гептил. Гетероциклическая группа может быть необязательно дополнительно замещена 0–5 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, =O, гидроксила, сульфгидрила, нитро, циано, амина, алкиламина, амидо, алкенила, алкинила, алкила, гидроксиалкила, алкокси, карбоциклила, гетероциклической группы, карбоциклилокси, гетероциклилокси, карбоксила или карбоксилатной группы. Определение гетероциклической группы, описанной в данном документе, соответствует данному определению.

Термин "спирокольцо" относится к 5–20-членной полициклической группе, содержащей один общий атом углерода (называемый спироатомом) между замещенными или незамещенными моноциклическими кольцами, которые могут содержать 0–5 двойных связей и могут содержать 0–5 гетероатомов, выбранных из N, O или S(=O)_n. Спирокольцо предпочтительно является 6–14-членным, еще предпочтительнее 6–12-членным и более предпочтительно 6–10-членным. Его неограничивающие примеры включают:



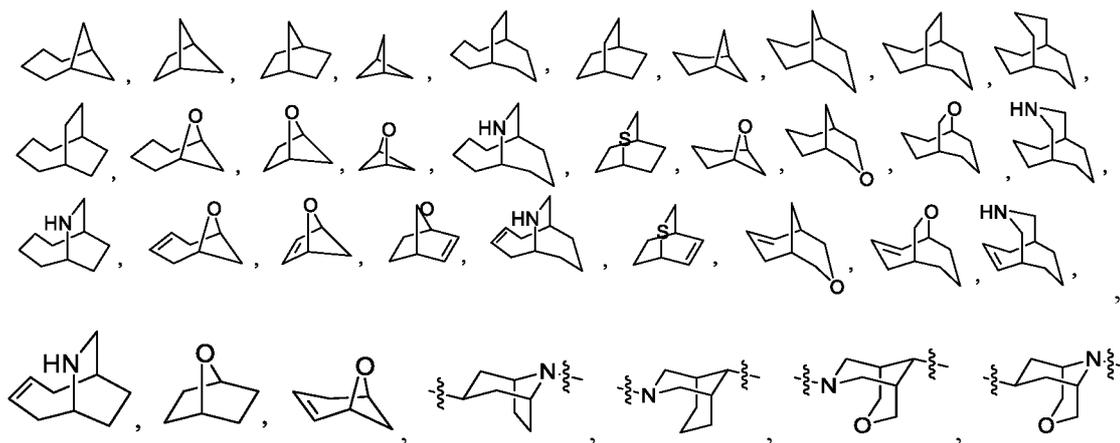
Если спирокольцо является замещенным, заместители могут представлять собой 1–5 групп, выбранных из F, Cl, Br, I, алкила, циклоалкила, алкокси, галогеналкила, меркаптана, гидроксила, нитро, сульфгидрила, amino, циано, изоциано, арила, гетероарила, гетероциклической группы, кольцевой группы с мостиковой связью, спирокольцевой группы, конденсированной кольцевой группы, гидроксилалкила, =O, карбонила, альдегида, карбоновой кислоты, формиата, $-(CH_2)_m-C(=O)-R^a$, $-O-(CH_2)_m-C(=O)-R^a$, $-(CH_2)_m-C(=O)-NR^bR^c$, $-(CH_2)_mS(=O)_nR^a$, $-(CH_2)_m$ -алкинил- R^a , OR^d или $-(CH_2)_m$ -алкинил- R^a (где m и n равняются 0, 1 или 2), арилтио, тиокарбонила, силила или $-NR^bR^c$ и т. п., где R^b и R^c независимо выбраны из H, гидроксила, amino, карбонила, алкила, алкокси, циклоалкила, гетероциклической группы, арила, гетероарила, сульфоила, трифторметилсульфоила. В качестве альтернативы, R^b и R^c могут образовывать пяти- или шестичленный циклоалкил или гетероциклическую группу. Каждый из R^a и R^d независимо выбран из арила, гетероарила, алкила, алкокси, циклоалкила, гетероциклической группы, карбонила, сложноэфирной группы, кольцевой группы с мостиковой связью, спирокольцевой группы или конденсированной кольцевой группы. Определение спирокольца, описанного в данном документе, соответствует данному определению.

Термин "конденсированное кольцо" относится к полициклической группе, где каждое кольцо в системе содержит общую смежную пару атомов углерода с другими кольцами в системе, при этом одно или несколько колец могут содержать 0 или более двойных связей, которые могут являться замещенными или незамещенными, и каждое кольцо в конденсированной кольцевой системе может содержать 0–5 гетероатомов, выбранных из N, $S(=O)_n$ или O. Конденсированное кольцо предпочтительно является 5–20-членным, более предпочтительно 5–14-членным, еще более предпочтительно 5–12-членным и наиболее предпочтительно 5–10-членным. Неограничивающие примеры включают:



Если конденсированное кольцо является замещенным, заместители могут представлять собой 1–5 групп, выбранных из F, Cl, Br, I, алкила, циклоалкила, алкокси, галогеналкила, меркаптана, гидроксила, нитро, сульфгидрила, amino, циано, изоциано, арила, гетероарила, гетероциклической группы, кольцевой группы с мостиковой связью, спирокольцевой группы, конденсированной кольцевой группы, гидроксилалкила, =O, карбонила, альдегида, карбоновой кислоты, формиата, $-(CH_2)_m-C(=O)-R^a$, $-O-(CH_2)_m-C(=O)-R^a$, $-(CH_2)_m-C(=O)-NR^bR^c$, $-(CH_2)_mS(=O)_nR^a$, $-(CH_2)_m$ -алкенил- R^a , OR^d или $-(CH_2)_m$ -алкинил- R^a (где m и n равняются 0, 1 или 2), арилтио, тиокарбонила, силила или $-NR^bR^c$ и т. п., где R^b и R^c независимо выбраны из H, гидроксила, amino, карбонила, алкила, алкокси, циклоалкила, гетероциклической группы, арила, гетероарила, сульфонила, трифторметилсульфонила. В качестве альтернативы, R^b и R^c могут образовывать пяти- или шестичленный циклоалкил или гетероциклическую группу. Каждый из R^a и R^d независимо выбран из арила, гетероарила, алкила, алкокси, циклоалкила, гетероциклической группы, карбонила, сложноэфирной группы, кольцевой группы с мостиковой связью, спирокольцевой группы или конденсированной кольцевой группы. Определение конденсированного кольца, описанного в данном документе, соответствует данному определению.

Термин "кольцо с мостиковой связью" относится к полициклической группе, содержащей любые два атома углерода, которые не являются непосредственно связанными, при этом группа может содержать 0 или более двойных связей и может являться замещенной или незамещенной, и любое кольцо в кольцевой системе с мостиковой связью может содержать 0–5 гетероатомов или групп, выбранных из N, $S(=O)_n$ или O (где n равняется 0, 1 или 2). Атомы кольца включают в себя 5–20 атомов, предпочтительно 5–14 атомов, более предпочтительно 5–12 атомов и еще более предпочтительно 5–10 атомов. Неограничивающие примеры включают



и адамантан. Если кольцо с мостиковой связью является замещенным, заместители могут представлять собой 1–5 групп, выбранных из F, Cl, Br, I, алкила, циклоалкила, алкокси, галогеналкила, меркаптана, гидроксила, нитро, сульфгидрила, amino, циано, изоциано, арила, гетероарила, гетероциклической группы, кольцевой группы с мостиковой связью, спирокольцевой группы, конденсированной кольцевой группы, гидроксилалкила, =O, карбонила, альдегида, карбоновой кислоты, формиата, $-(CH_2)_m-C(=O)-R^a$, $-O-(CH_2)_m-C(=O)-R^a$, $-(CH_2)_m-C(=O)-NR^bR^c$, $-(CH_2)_mS(=O)_nR^a$, $-(CH_2)_m$ -алкенил- R^a , OR^d или $-(CH_2)_m$ -алкинил- R^a (где m и n равняются 0, 1 или 2), арилтио, тиокарбонила, силила или $-NR^bR^c$ и т. п., где R^b и R^c независимо выбраны из H, гидроксила, amino, карбонила, алкила, алкокси, циклоалкила, гетероциклической группы, арила, гетероарила, сульфонил, трифторметилсульфонил. В качестве альтернативы, R^b и R^c могут образовывать пяти- или шестичленный циклоалкил или гетероциклическую группу. Каждый из R^a и R^d независимо выбран из арила, гетероарила, алкила, алкокси, циклоалкила, гетероциклической группы, карбонила, сложноэфирной группы, кольцевой группы с мостиковой связью, спирокольцевой группы или конденсированной кольцевой группы. Определение кольца с мостиковой связью, описанного в данном документе, соответствует данному определению.

Термин "моногоheterоциклическое кольцо" относится к "heterоциклической группе" или "heterоциклическому кольцу" в моноциклической кольцевой системе, и определение моногоheterоциклического кольца, описанного в данном документе, соответствует данному определению.

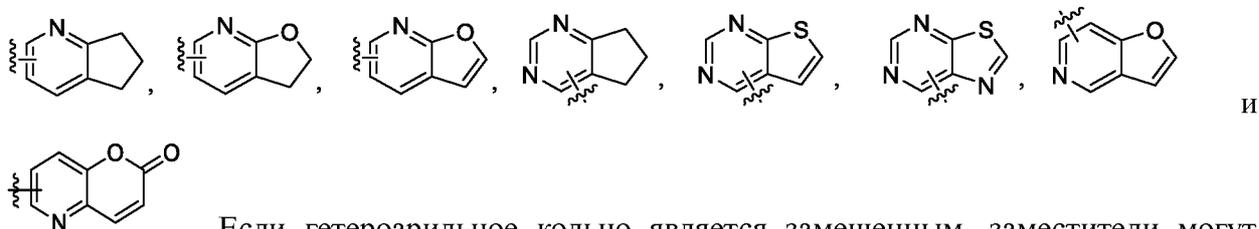
Термин "конденсированное heterоциклическое кольцо" относится к "конденсированному кольцу", содержащему heterоатом(-ы). Определение конденсированного heterоциклического кольца, описанного в данном документе, соответствует данному определению.

Термин "спирогетероциклическое кольцо" относится к "спирокольцу", содержащему

гетероатом(-ы). Определение спирогетероциклического кольца, описанного в данном документе, соответствует данному определению.

Термин "гетероциклическое кольцо с мостиковой связью" относится к "кольцу с мостиковой связью", содержащему гетероатом(-ы). Определение гетероциклического кольца с мостиковой связью, описанного в данном документе, соответствует данному определению.

"Гетероарил" или "гетероарильное кольцо" относятся к замещенному или незамещенному 5–14-членному ароматическому кольцу и содержат 1–5 гетероатомов или групп, выбранных из N, O или S(=O)_n, предпочтительно относятся к 5–10-членному ароматическому кольцу, более предпочтительно 5–6-членному ароматическому кольцу. Неограничивающие примеры гетероарила включают без ограничения пиридил, фуранил, тиенил, пиридил, пиранил, N-алкилпирролил, пиримидинил, пиазинил, пиридазинил, имидазолил, пиперидил, морфолинил, тиоморфолинил, 1,3-дитианил, бензимидазолил, бензимидазол, бензопиридин, пирролопиридин и т. п. Гетероарильное кольцо может являться конденсированным с арилом, гетероциклической группой или циклоалкильным кольцом, при этом кольцо, присоединенное к исходной структуре, представляет собой гетероарильное кольцо, и неограничивающие примеры включают



. Если гетероарильное кольцо является замещенным, заместители могут представлять собой 1–5 групп, выбранных из F, Cl, Br, I, алкила, циклоалкила, алкокси, галогеналкила, меркаптана, гидроксила, нитро, сульфгидрила, amino, циано, изоциано, арила, гетероарила, гетероциклической группы, кольцевой группы с мостиковой связью, спирокольцевой группы, конденсированной кольцевой группы, гидроксилалкила, =O, карбонила, альдегида, карбоновой кислоты, формиата, $-(CH_2)_m-C(=O)-R^a$, $-O-(CH_2)_m-C(=O)-R^a$, $-(CH_2)_m-C(=O)-NR^bR^c$, $-(CH_2)_mS(=O)_nR^a$, $-(CH_2)_m$ -алкенил- R^a , OR^d или $-(CH_2)_m$ -алкинил- R^a (где m и n равняются 0, 1 или 2), арилтио, тиокарбонила, силила или $-NR^bR^c$ и т. п., где R^b и R^c независимо выбраны из H, гидроксила, amino, карбонила, алкила, алкокси, циклоалкила, гетероциклической группы, арила, гетероарила, сульфонил, трифторметилсульфонил. В качестве альтернативы, R^b и R^c могут образовывать пяти- или шестичленный циклоалкил или гетероциклическую группу. Каждый из R^a и R^d независимо выбран из арила, гетероарила, алкила, алкокси, циклоалкила, гетероциклической группы,

карбонила, сложноэфирной группы, кольцевой группы с мостиковой связью, спирокольцевой группы или конденсированной кольцевой группы. Определение гетероарила или гетероарильного кольца, описанного в данном документе, соответствует данному определению.

5 Термин "необязательный" или "необязательно" относится к тому, что событие или обстоятельство, описанное после данного термина, может произойти, но это необязательно, и описание включает случаи, когда события или обстоятельства происходят или не происходят. Например, выражение "алкил, необязательно замещенный F" означает, что алкил может быть, но необязательно, замещен F, и описание включает случай, когда алкил
10 замещен F, и случай, когда алкил не замещен F.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" или "его фармацевтически приемлемая соль" относится к соли соединения по настоящему изобретению, сохраняющей биологическую эффективность и характеристики свободной кислоты или свободного основания и полученной посредством осуществления реакции между свободной кислотой
15 и нетоксичным неорганическим основанием или органическим основанием, осуществления реакции между свободным основанием и нетоксичной неорганической кислотой или органической кислотой.

Термин "фармацевтическая композиция" относится к смеси одного или нескольких соединений по настоящему изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или
20 пролекарства на его основе, а также других химических компонентов, где термин "другие химические компоненты" относится к фармацевтически приемлемым носителям, вспомогательным веществам и/или одному или нескольким другим терапевтическим средствам.

Термин "носитель" относится к материалу, который не вызывает значительного
25 раздражения в организме и не ухудшает биологическую активность и характеристики вводимого соединения.

Термин "вспомогательное вещество" относится к инертному веществу, добавляемому к фармацевтической композиции для облегчения введения соединения. Неограничивающие
30 примеры включают карбонат кальция, фосфат кальция, сахар, крахмал, производные целлюлозы (в том числе микрокристаллическую целлюлозу), желатин, растительные масла, полиэтиленгликоли, разбавители, гранулирующие средства, смазывающие вещества, связующие вещества и разрыхлители.

Термин "пролекарство" относится к соединению, которое может быть превращено в соединение по настоящему изобретению, обладающее биологической активностью, в ходе

метаболизма *in vivo*. Пролекарство по настоящему изобретению получают посредством модификации аминогруппы или карбоксильной группы в соединении по настоящему изобретению, и модификация может быть удалена посредством традиционных операций или *in vivo* с получением исходного соединения. Если пролекарство по настоящему изобретению вводят индивидууму-млекопитающему, пролекарство расщепляется с образованием свободной аминогруппы или карбоксильной группы.

Термин "сокристалл" относится к кристаллу, образованному путем комбинирования активного фармацевтического ингредиента (API) и средства для образования сокристалла (CCF) под действием водородных связей или других нековалентных связей. Как API, так и CCF в чистом состоянии представляют собой твердое вещество при комнатной температуре, причем между различными компонентами существует постоянное стехиометрическое соотношение. Сокристалл представляет собой многокомпонентный кристалл, который включает как двухкомпонентный сокристалл, образованный двумя нейтральными твердыми веществами, так и многоэлементный сокристалл, образованный нейтральным твердым веществом и солью или сольватом.

Подразумевается, что термин "животное" включает млекопитающих, таких как люди, животные-компаньоны, животные зоопарка и домашние животные, предпочтительно люди, лошади или собаки.

Термин "стереоизомер" относится к изомеру, полученному за счет различного расположения атомов молекулы в пространстве, в том числе цис-/транс-изомерам, энантиомерам и конформационным изомерам.

Термины "необязательный" или "необязательно" или "селективный" или "селективно" относятся к тому, что события или условия, описанные после данного термина, могут произойти, но это необязательно, и описание включает случай, когда события или условия происходят и не происходят. Например, "гетероциклическая группа, необязательно замещенная алкилом" относится к тому, что алкил может существовать, но необязательно, и описание включает случай, когда гетероциклическая группа замещена алкильной группой, и случай, когда гетероциклическая группа не замещена алкилом.

Термин "DC50" относится к дозе, при которой разрушается 50% белка.

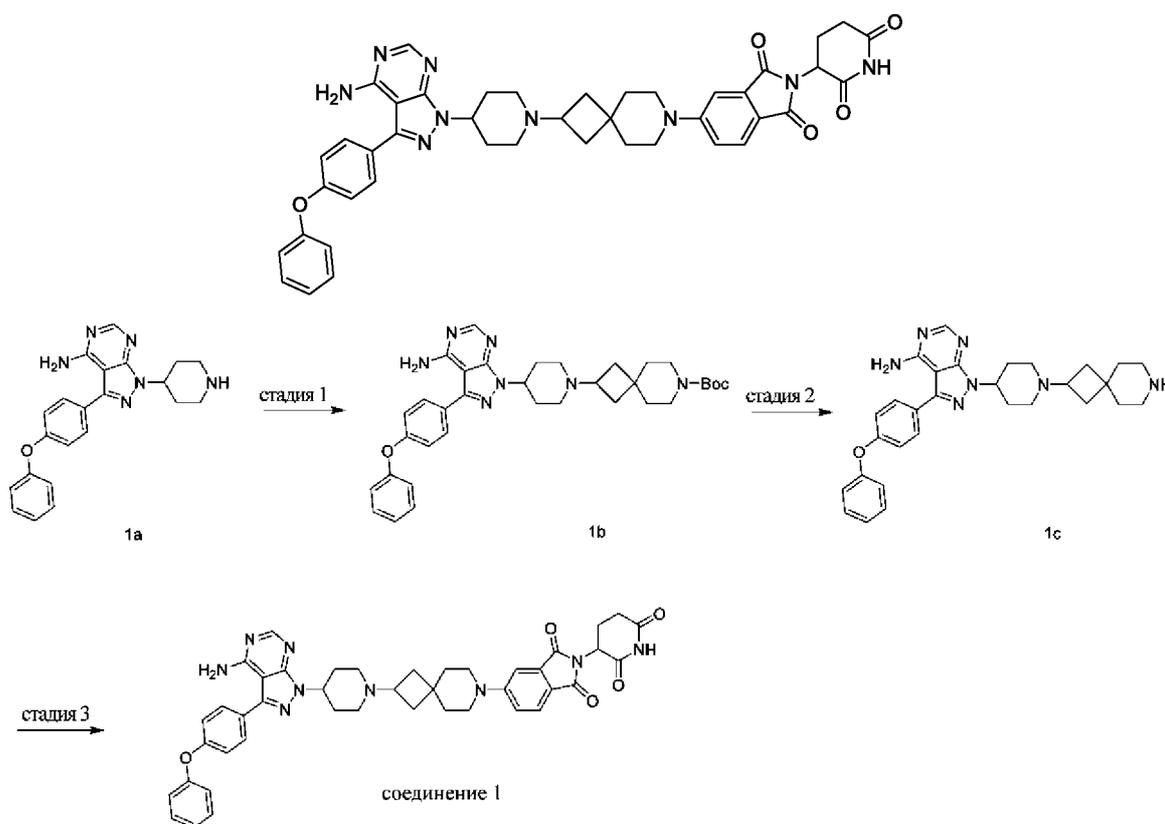
Подробное описание вариантов осуществления

Технические решения по настоящему изобретению будут описаны подробно ниже вместе с примерами, при этом объем правовой охраны настоящего изобретения включает их, но не ограничен ими.

диизопропилэтиламин; DCE: 1,2-дихлорэтан; Pd₂dba₃: трис(дибензилиденацетон)дипалладий; JohnPhos: (2-бифенил)ди-трет-бутилфосфин; THF: тетрагидрофуран; DIAD: диизопропилазодикарбоксилат; CDI: N,N'-карбонилдиимдазол; MsCl: метансульфонилхлорид; TFA: трифторуксусная кислота.

5 **Пример 1.**

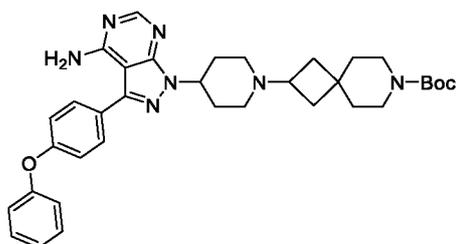
5-[2-[4-[4-Амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 1**)



10

Стадия 1.

трет-Бутил-2-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (1b)



15

3-(4-Феноксифенил)-1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (1a) (см. *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 9625-9638 для получения информации о способе синтеза) (0,200 г, 0,473 ммоль) растворяли в 5 мл 1,2-дихлорэтана, добавляли трет-бутил-2-оксо-7-

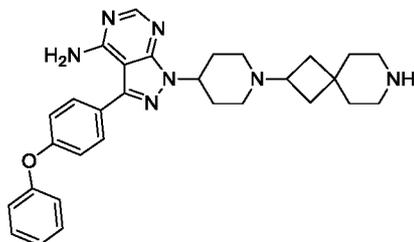
азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (0,100 г, 0,418 ммоль) и ледяную уксусную кислоту (0,0567 г, 0,946 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч., и затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (0,177 г, 0,836 ммоль). После завершения добавления реакцию проводили при комнатной температуре в течение ночи. рН регулировали до 9-10 посредством добавления по каплям насыщенного раствора бикарбоната натрия. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, и затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100: 0-9: 1) с получением трет-бутил-2-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1b) (0,152 г, выход: 60%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,23 (s, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,44 (t, 2H), 7,24 - 7,05 (m, 5H), 4,70 - 4,60 (m, 1H), 3,35 - 3,25 (m, 4H), 3,22 - 3,16 (m, 2H), 2,97 - 2,87 (m, 2H), 2,78 - 2,65 (m, 1H), 2,24 - 2,11 (m, 2H), 2,03 - 1,94 (m, 2H), 1,94 - 1,84 (m, 4H), 1,60 - 1,51 (m, 2H), 1,48 (t, 2H), 1,38 (s, 9H).

LCMS масса/заряд = 610,3 $[\text{M}+1]^+$.

Стадия 2.

1-[1-(7-Азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-4-пиперидил]-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (1c)

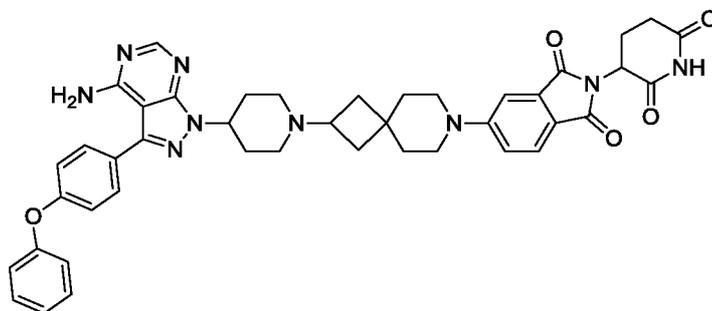


трет-Бутил-2-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (1b) (0,150 г, 0,246 ммоль) растворяли в 2 мл дихлорметана, добавляли 5 мл 4 н. раствора этилацетата хлороводорода и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и затем к остатку добавляли 20 мл дихлорметана. рН регулировали до 9-10 с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия. Проводили разделение жидкости и органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-[1-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-4-пиперидил]-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (1c) (0,090 г, выход: 72%).

LCMS масса/заряд = 510,3 $[\text{M}+1]^+$.

Стадия 3.

5-[2-[4-[4-Амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 1)



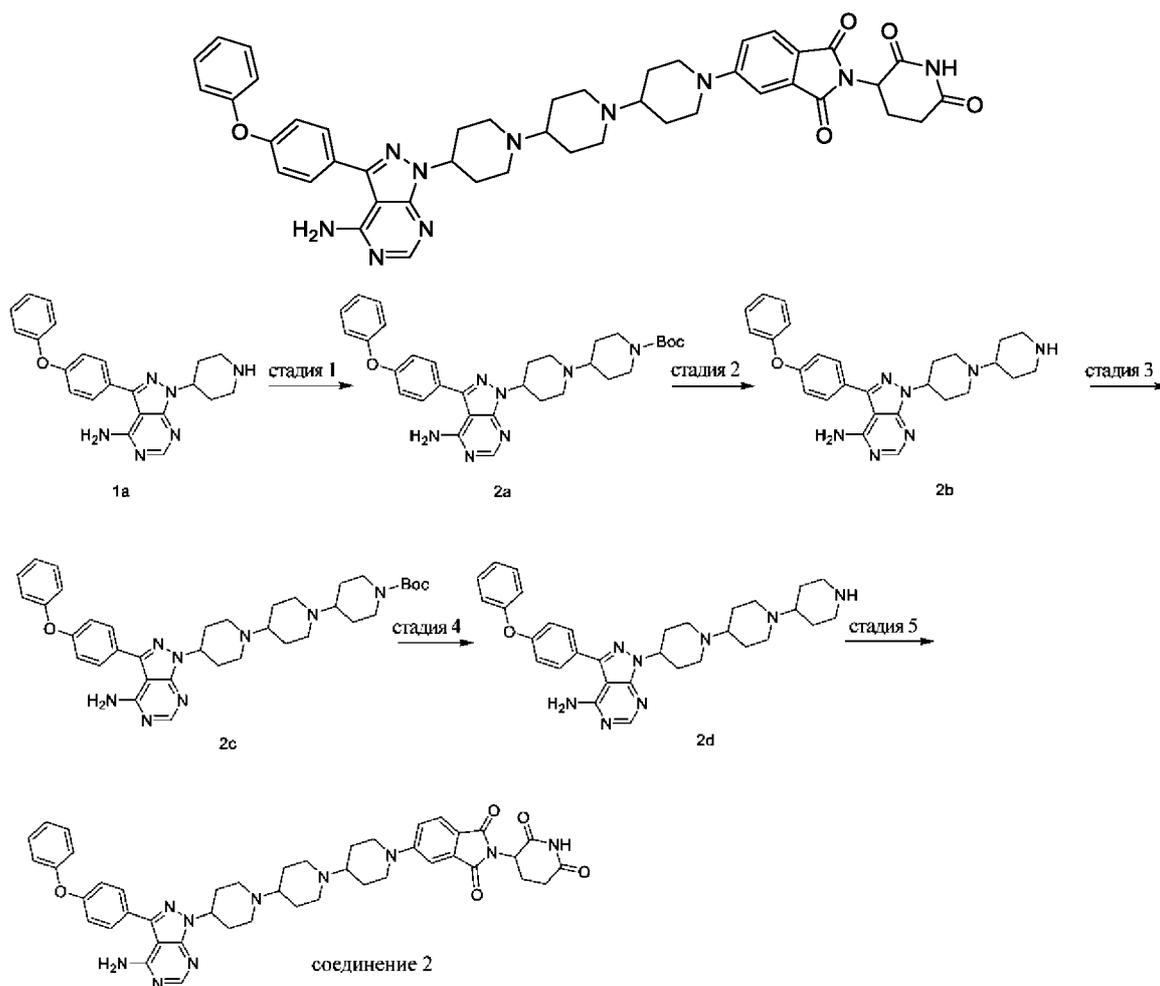
5 1-[1-(7-Азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-4-пиперидил]-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (1с) (0,090 г, 0,18 ммоль) растворяли в 2 мл диметилсульфоксида, добавляли 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (см. WO 2017197056 для получения информации о способе синтеза) (0,049 г, 0,18 ммоль) и диизопропилэтиламин (0,11 г, 0,88 ммоль). После завершения реакцию проводили при 90°C в течение 2 ч.
10 Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, к нему медленно по каплям добавляли 10 мл воды и фильтровали. Осадок на фильтре растворяли в 20 мл дихлорметана и затем промывали с помощью 5 мл насыщенного раствора хлорида натрия. Проводили разделение жидкости и органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и
15 очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100: 0-9: 1) с получением 5-[2-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 1) (0,092 г, выход: 68%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,61 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,68 - 7,60 (m, 3H), 7,39 (t, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,20 - 7,06 (m, 3H), 7,09 (d, 2H), 7,04 (dd, 1H), 5,56 (br, 2H), 4,97 - 4,90 (m, 1H), 4,80 (s, 1H), 3,38 (dd, 4H), 3,06 (s, 2H), 2,95 - 2,66 (m, 5H), 2,44 (s, 2H), 2,12 (dd, 6H), 1,69 (d, 6H).

LCMS масса/заряд = 383,8 [M/2 + 1]⁺.

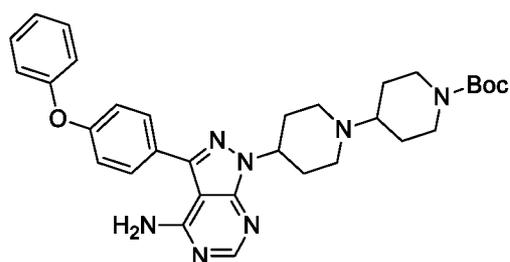
Пример 2.

25 5-[4-[4-[4-[4-Амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]-1-пиперидил]-1-пиперидил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 2)



Стадия 1.

трет-Бутил-4-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]пиперидин-1-карбоксилат (2a)



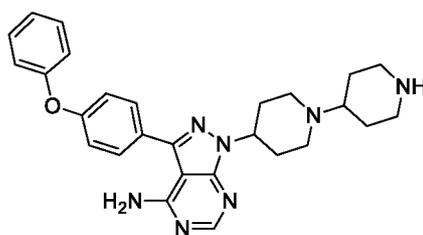
3-(4-Феноксифенил)-1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (1a) (см. *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 9625-9638 для получения информации о способе синтеза) (0,500 г, 1,29 ммоль) растворяли в 5 мл 1,2-дихлорэтана, к которому добавляли трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (0,309 г, 1,55 ммоль) и ледяную уксусную кислоту (0,412 г, 6,86 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 3 ч., затем реакционную систему охлаждали до комнатной температуры и добавляли триацетоксиборогидрид натрия (0,548 г, 2,59 ммоль). После завершения

добавления реакцию проводили при комнатной температуре в течение ночи. pH регулировали до 9-10 посредством добавления по каплям насыщенного раствора бикарбоната натрия. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, и затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100: 0-19: 1) с получением трет-бутил-4-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]пиперидин-1-карбоксилата (2a) (0,310 г, выход: 42%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,34 (s, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,39 (t, 2H), 7,19 - 7,13 (m, 3H), 7,08 (d, 2H), 5,73 (br, 2H), 4,82 - 4,72 (m, 1H), 4,25 - 4,10 (m, 2H), 3,17 - 3,05 (m, 2H), 2,73 (t, 2H), 2,60 - 2,35 (m, 5H), 2,08 - 1,99 (m, 2H), 1,90 - 1,76 (m, 2H), 1,55 - 1,45 (m, 11H).

Стадия 2.

3-(4-Феноксифенил)-1-[1-(4-пиперидил)-4-пиперидил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (2b)

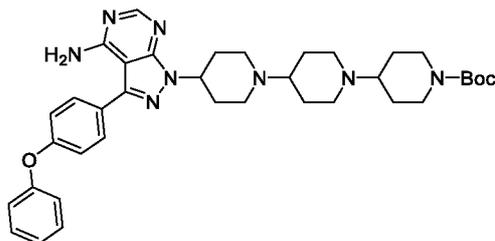


трет-Бутил-4-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]пиперидин-1-карбоксилат (2a) (0,310 г, 0,544 ммоль) растворяли в 2 мл дихлорметана, добавляли 5 мл 4 н. раствора этилацетата хлороводорода и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и затем к остатку добавляли 20 мл дихлорметана. pH регулировали до 9-10 с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия. Проводили разделение жидкости и органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(4-феноксифенил)-1-[1-(4-пиперидил)-4-пиперидил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (2b) (0,256 г, выход: > 99%).

LCMS масса/заряд = 235,8 $[\text{M}/2+1]^+$.

Стадия 3.

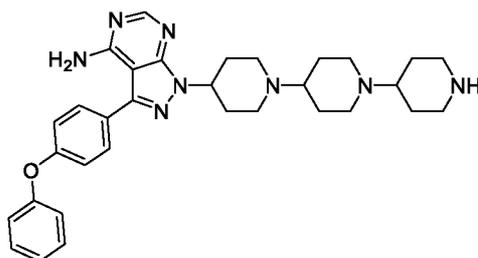
трет-Бутил-4-[4-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]-1-пиперидил]пиперидин-1-карбоксилат (2c)



3-(4-Феноксифенил)-1-[1-(4-пиперидил)-4-пиперидил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (2b) (0,256 г, 0,545 ммоль) растворяли в 3 мл 1,2-дихлорэтана, добавляли трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (0,130 г, 0,654 ммоль) и ледяную уксусную кислоту (0,174 г, 2,89 ммоль). После завершения реакцию смесь перемешивали при 65°C в течение 3 ч. и затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли триацетоксиборогидрид натрия (0,231 г, 1,09 ммоль). После завершения добавления реакцию проводили при комнатной температуре в течение ночи. рН регулировали до 9-10 посредством добавления по каплям насыщенного раствора бикарбоната натрия. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, и затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100: 0-19: 1) с получением трет-бутил-4-[4-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]-1-пиперидил]пиперидин-1-карбоксилата (2с) (0,230 г, выход: 65%).

Стадия 4.

3-(4-Феноксифенил)-1-[1-[1-(4-пиперидил)-4-пиперидил]-4-пиперидил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (2d)



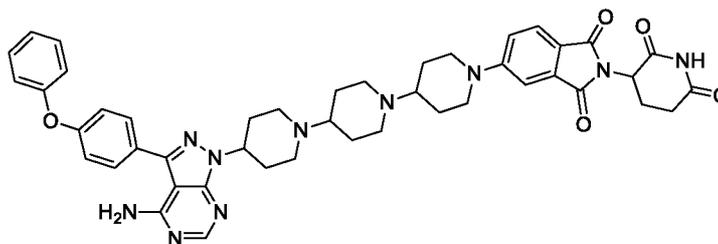
трет-Бутил-4-[4-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]-1-пиперидил]пиперидин-1-карбоксилат (2с) (0,230 г, 0,352 ммоль) растворяли в 2 мл дихлорметана, добавляли 5 мл 4 н. раствора этилацетата хлороводорода и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и затем к остатку добавляли 20 мл дихлорметана. рН регулировали до 9-10 с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия. Проводили разделение жидкости и органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(4-феноксифенил)-1-[1-[1-(4-пиперидил)-4-пиперидил]-4-пиперидил]пиразоло[3,4-

d]пиримидин-4-амина (2d) (0,195 г, выход: > 99%).

LCMS масса/заряд = 277,3 [M/2 +1]⁺.

Стадия 5.

5 5-[4-[4-[4-[4-Амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]-1-пиперидил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 2)



3-(4-Феноксифенил)-1-[1-[1-(4-пиперидил)-4-пиперидил]-4-пиперидил]пиразоло[3,4-
d]пиримидин-4-амин (2d) (0,165 г, 0,299 ммоль) растворяли в 2 мл диметилсульфоксида,
10 добавляли 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (см. WO 2017197056
для получения информации о способе синтеза) (0,0907 г, 0,328 ммоль) и
диизопропилэтиламин (0,193 г, 1,49 ммоль). После завершения добавления реакционную
смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной
15 температуры, к нему медленно по каплям добавляли 10 мл воды и фильтровали. Осадок на
фильтре растворяли в 20 мл дихлорметана и затем промывали с помощью 5 мл насыщенного
раствора хлорида натрия. Проводили разделение жидкости и органический слой
высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном
давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной
20 хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100: 0-92: 8) с получением
5-[4-[4-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]-1-
пиперидил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 2)
(0,157 г, выход: 65%).

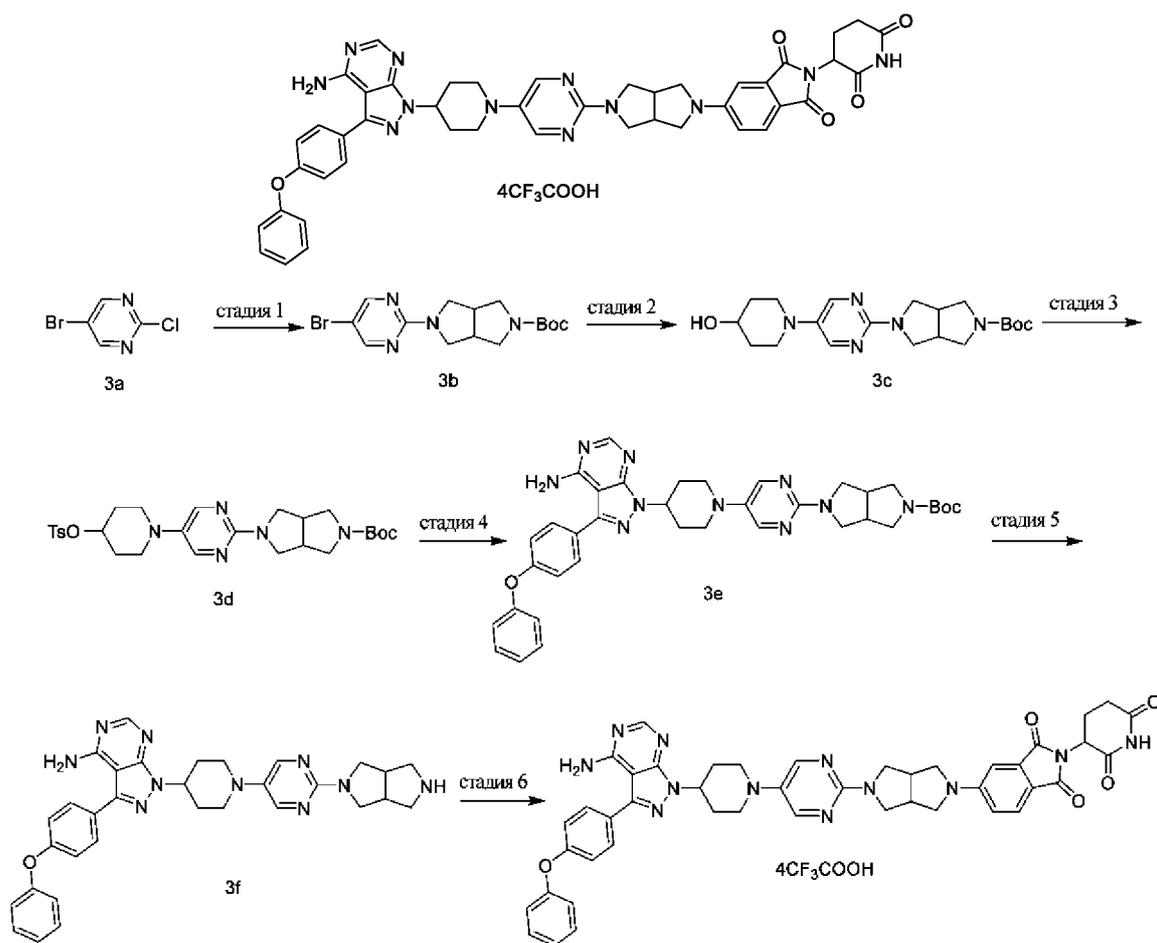
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,06 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,67 - 7,64 (m, 3H), 7,46 - 7,40
(m, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,25 - 7,23 (m, 1H), 7,22 - 7,10 (m, 5H), 5,06 (dd, 1H), 4,67 - 4,57 (m, 1H),
25 4,10 - 4,02 (m, 2H), 3,06 - 2,82 (m, 7H), 2,62 - 2,47 (m, 3H), 2,35 - 2,07 (m, 7H), 2,06 - 1,97 (m,
1H), 1,94 - 1,86 (m, 2H), 1,85 - 1,77 (m, 2H), 1,77 - 1,70 (m, 2H), 1,54 - 1,36 (m, 4H).

LCMS масса/заряд = 405,3 [M/2 +1]⁺.

Пример 3.

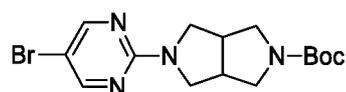
30 Тетрафторацетат 5-[5-[5-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-
1-ил]-1-пиперидил]пиримидин-2-ил]-1,3,3а,4,6,6а-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-

2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 3)



Стадия 1.

- 5 трет-Бутил-2-(5-бромпириимидин-2-ил)-1,3,3а,4,6,6а-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-5-карбоксилат (3b)

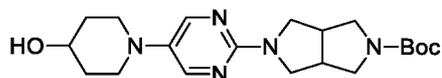


- 10 5-Бром-2-хлор-пириимидин (1,0 г, 5,17 ммоль) растворяли в 10 мл безводного этанола, добавляли 2-Вос-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол (1,32 г, 6,20 ммоль) и затем добавляли триэтиламин (1,31 г, 12,9 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли 20 мл воды и 50 мл этилацетата. Проводили разделение жидкости и органический слой промывали с помощью 20 мл насыщенного раствора хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 9: 1-4: 1) с получением трет-бутил-2-(5-бромпириимидин-2-ил)-1,3,3а,4,6,6а-гексагидропирроло[3,4-
- 15

с]пиррол-5-карбоксилата (3b) (1,80 г, выход: 94%).

Стадия 2.

трет-Бутил-2-[5-(4-гидрокси-1-пиперидил)пиримидин-2-ил]-1,3,3а,4,6,6а-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-5-карбоксилат (3с)



5

трет-Бутил-2-(5-бромпиримидин-2-ил)-1,3,3а,4,6,6а-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-5-карбоксилат (3b) (1,0 г, 2,71 ммоль) растворяли в 10 мл высушенного толуола, последовательно добавляли 4-гидроксипиперидин (0,548 г, 5,42 ммоль), JohnPhos (2-(ди-трет-бутилфосфин)бифенил) (0,0808 г, 0,271 ммоль, CAS:224311-51-7) и трет-бутоксинатрий (0,520 г, 5,42 ммоль). Замещение азота проводили три раза, затем добавляли Pd₂(dba)₃ (0,060 г, 0,135 ммоль, CAS:51364-51-3). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли 20 мл дихлорметана и 20 мл воды. Проводили разделение жидкости и органический слой промывали с помощью 10 мл насыщенного раствора хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 4: 1-0: 100) с получением трет-бутил-2-[5-(4-гидрокси-1-пиперидил)пиримидин-2-ил]-1,3,3а,4,6,6а-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-5-карбоксилата (3с) (0,300 г, выход: 28%).

10

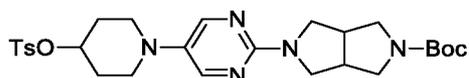
15

20

LCMS масса/заряд = 390,3 [M+1]⁺.

Стадия 3.

трет-Бутил-2-[5-[4-(п-тозилокси)-1-пиперидил]пиримидин-2-ил]-1,3,3а,4,6,6а-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-5-карбоксилат (3d)



25

трет-Бутил-2-[5-(4-гидрокси-1-пиперидил)пиримидин-2-ил]-1,3,3а,4,6,6а-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-5-карбоксилат (3с) (0,300 г, 0,770 ммоль) растворяли в 10 мл дихлорметана, добавляли 4-диметиламинопиридин (0,113 г, 0,924 ммоль), затем добавляли п-толуолсульфонилхлорид (0,176 г, 0,924 ммоль). После завершения добавления реакцию проводили при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли 20 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и 20 мл дихлорметана. Проводили разделение жидкости и органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и

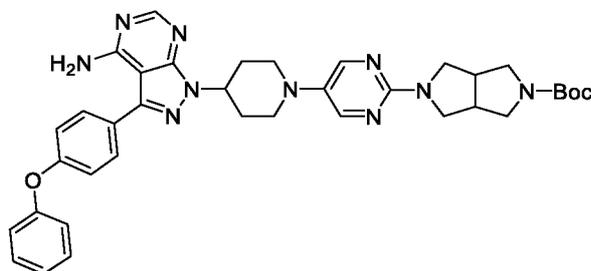
30

концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 2: 3-1: 4) с получением трет-бутил-2-[5-[4-(п-толилсульфонилокси)-1-пиперидил]пиримидин-2-ил]-1,3,3а,4,6,6а-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-5-карбоксилат (3d) (0,420 г, выход: > 99%).

LCMS масса/заряд = 544,3 [M+1]⁺.

Стадия 4.

трет-Бутил-2-[5-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]пиримидин-2-ил]-1,3,3а,4,6,6а-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-5-карбоксилат (3e)



трет-Бутил-2-[5-[4-(п-тозилокси)-1-пиперидил]пиримидин-2-ил]-1,3,3а,4,6,6а-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-5-карбоксилат (3d) (0,400 г, 0,736 ммоль) растворяли в 5 мл *N,N'*-диметилформамида и добавляли 3-(4-феноксифенил)-1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (1a) (см. *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 9625-9638 для получения информации о способе синтеза) (0,268 г, 0,883 ммоль) и затем добавляли карбонат цезия (0,479 г, 1,47 ммоль). После завершения добавления реакцию смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли 10 мл воды и 30 мл этилацетата. Проводили разделение жидкости и органический слой промывали 10 мл насыщенного раствора хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 2: 3-1: 4)-(дихлорметан/метанол (об./об.) = 25: 2) с получением трет-бутил-2-[5-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]пиримидин-2-ил]-1,3,3а,4,6,6а-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-5-карбоксилата (3e) (0,200 г, выход: 40%).

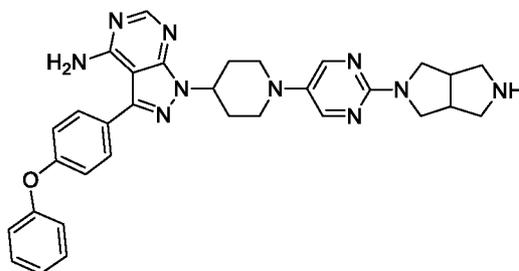
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,37 (s, 1H), 8,19 (s, 2H), 7,70 - 7,62 (m, 2H), 7,44 - 7,34 (m, 2H), 7,21 - 7,13 (m, 3H), 7,13 - 7,05 (m, 2H), 5,80 (br, 2H), 4,94 - 4,85 (m, 1H), 3,85 - 3,75 (m, 2H), 3,72 - 3,58 (m, 2H), 3,54-3,46 (m, 4H), 3,38 - 3,24 (m, 2H), 3,02 - 2,90 (m, 4H), 2,64 - 2,52

(m, 2H), 2,16 - 2,12 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

LCMS масса/заряд = 675,3 [M+1]⁺.

Стадия 5.

5 1-[1-[2-(2,3,3a,4,6,6a-Гексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиррол-5-ил)пиримидин-5-ил]-4-пиперидил]-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (3f)

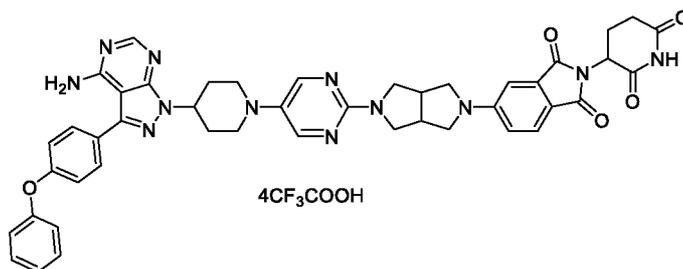


10 трет-Бутил-2-[5-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]пиримидин-2-ил]-1,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-5-карбоксилат (3e) (0,200 г, 0,296 ммоль) растворяли в 2 мл дихлорметана, добавляли 10 мл 4 н. раствора этилацетата хлороводорода и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционный раствор концентрировали и затем к неочищенному продукту добавляли 30 мл дихлорметана. pH регулировали до 9-10 с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия. Проводили разделение жидкости и водный слой один раз дополнительно экстрагировали с помощью 20 мл дихлорметана, органические слои объединяли, 15 высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-[1-[2-(2,3,3a,4,6,6a-гексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиррол-5-ил)пиримидин-5-ил]-4-пиперидил]-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (3f) (0,170 г, выход: > 99%).

LCMS масса/заряд = 288,2 [M/2 +1]⁺.

20 Стадия 6.

Тетрафторацетат 5-[5-[5-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]пиримидин-2-ил]-1,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диола (соединение 3)



25 1-[1-[2-(2,3,3a,4,6,6a-Гексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиррол-5-ил)пиримидин-5-ил]-4-

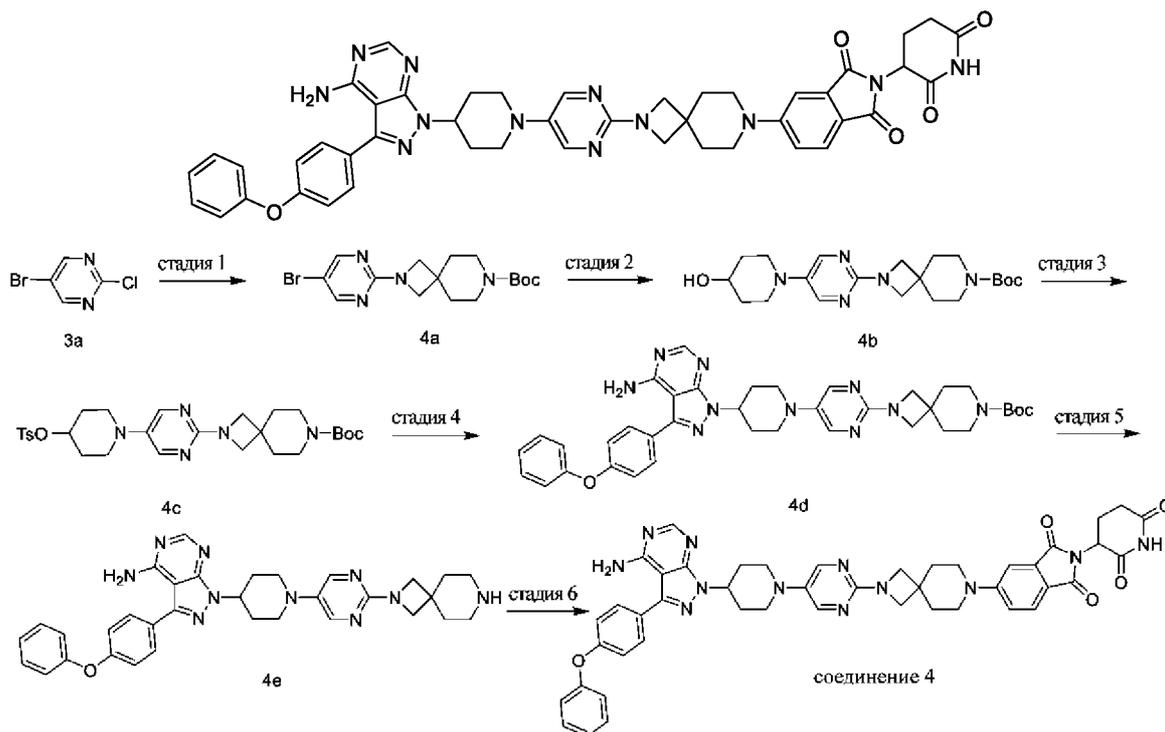
пиперидил]-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (3f) (0,170 г, 0,296 ммоль) растворяли в 2 мл диметилсульфоксида и добавляли 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (см. WO 2017197056 для получения информации о способе синтеза) (0,090 г, 0,325 ммоль) и диизопропилэтиламин (0,191 г, 1,48 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, к нему медленно по каплям добавляли 10 мл воды и фильтровали. Осадок на фильтре растворяли в 20 мл дихлорметана, затем промывали с помощью 5 мл насыщенного раствора хлорида натрия. Проводили разделение жидкости и органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт подвергали преп. HPLC (прибор и препаративная колонка: применяли Glison GX-281 для получения жидкой фазы, модель препаративной колонки: Sunfire C18, 5 мкм внутренний диаметр × длина = 30 мм × 150 мм). Способ получения. Неочищенный продукт растворяли с помощью метанола и диметилсульфоксида и фильтровали через фильтровальную мембрану с размером пор 0,45 мкм с получением раствора образца. Система-подвижная фаза: ацетонитрил/вода (содержащая 0,1% TFA). Способ градиентного элюирования: градиентное элюирование ацетонитрилом от 5% до 60% (время элюирования: 15 мин.), реакционную систему лиофилизировали с получением тетрагидроацетата 5-[5-[5-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]пиримидин-2-ил]-1,3,3а,4,6,6а-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 3) (0,082 г, выход: 22%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,39 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,19 (s, 2H), 7,69 - 7,59 (m, 3H), 7,40 (t, 2H), 7,20 - 7,12 (m, 3H), 7,11 - 7,06 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,30 (br, 2H), 4,95 - 4,88 (m, 2H), 3,94 - 3,86 (m, 2H), 3,86 - 3,70 (m, 2H), 3,60 (dd, 2H), 3,57-3,48 (m, 2H), 3,41 (dd, 2H), 3,27-3,12 (m, 2H), 3,04 - 2,65 (m, 6H), 2,64-2,51 (m, 2H), 2,19-2,10 (m, 2H).

LCMS масса/заряд = 416,3 [M/2 + 1]⁺.

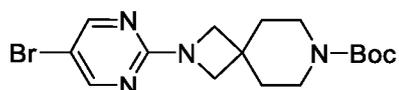
Пример 4.

5-[2-[5-[4-[4-Амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]пиримидин-2-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 4)



Стадия 1.

трет-Бутил-2-(5-бромпириимидин-2-ил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (4а)



5

5-Бром-2-хлор-пириимидин гидрохлорид (3а) (1,0 г, 5,17 ммоль) растворяли в 10 мл безводного этанола и добавляли трет-бутил-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (1,60 г, 6,20 ммоль) и затем добавляли триэтиламин (1,31 г, 12,9 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли 20 мл воды и 50 мл этилацетата. Проводили разделение жидкости и органический слой промывали с помощью 30 мл насыщенного раствора хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 4: 1) с получением трет-бутил-2-(5-бромпириимидин-2-ил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (4а) (1,60 г, выход: 81%).

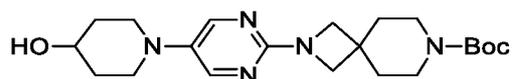
15

LCMS масса/заряд = 383,1 [M+1]⁺.

Стадия 2.

трет-Бутил-2-[5-(4-гидрокси-1-пиперидил)пириимидин-2-ил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (4b)

20



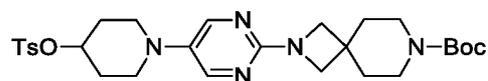
трет-Бутил-2-(5-бромпиридин-2-ил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (4a)
 (1,00 г, 2,61 ммоль) растворяли в 10 мл высушенного толуола и добавляли 4-
 гидроксипиперидин (0,264 г, 2,61 ммоль), JohnPhos (0,0389 г, 0,130 ммоль) и трет-
 5 бутоксинатрий (0,251 г, 2,61 ммоль). Замещение азота проводили три раза, затем добавляли
 Pd₂(dba)₃ (0,060 г, 0,13 ммоль). После завершения добавления реакцию смесь
 перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной
 10 температуры и добавляли 20 мл дихлорметана и 20 мл воды. Проводили разделение
 жидкости и органический слой промывали с помощью 10 мл насыщенного раствора
 хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при
 пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством
 колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 4: 1-0:
 100) с получением трет-бутил-2-[5-(4-гидрокси-1-пиперидил)пиридин-2-ил]-2,7-
 diaзаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (4b) (0,530 г, выход: 50%).

15 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,14 (s, 2H), 4,64 (s, 1H), 3,68 (s, 4H), 3,61 - 3,53 (m, 1H),
 3,31 - 3,23 (m, 6H), 2,76 - 2,65 (m, 2H), 1,87 - 1,75 (m, 2H), 1,71 - 1,59 (m, 4H), 1,58 - 1,44 (m,
 2H), 1,39 (s, 9H).

LCMS масса/заряд = 404,3 [M+1]⁺.

Стадия 3.

20 трет-Бутил-2-[5-[4-(*p*-тозилокси)-1-пиперидил]пиридин-2-ил]-2,7-
 diaзаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (4c)



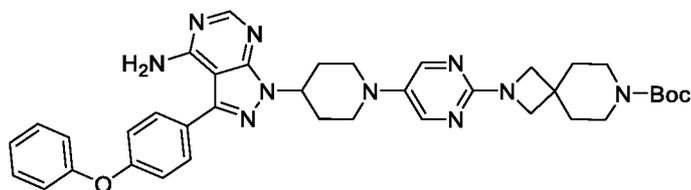
трет-Бутил-2-[5-(4-гидрокси-1-пиперидил)пиридин-2-ил]-2,7-
 diaзаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (4b) (0,530 г, 1,31 ммоль) растворяли в 10 мл
 25 дихлорметана и добавляли 4-диметиламинопиридин (0,321 г, 2,63 ммоль), затем добавляли
p-толуолсульфонилхлорид (0,501 г, 2,63 ммоль). После завершения добавления реакцию
 проводили при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли 20 мл насыщенного
 раствора бикарбоната натрия и 20 мл дихлорметана. Проводили разделение жидкости и
 органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при
 30 пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством
 колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 2: 3-1:
 4) с получением трет-бутил-2-[5-[4-(*p*-тозилокси)-1-пиперидил]пиридин-2-ил]-2,7-

диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (4с) (0,550 г, выход: 75%).

LCMS масса/заряд = 558,3 [M+1]⁺.

Стадия 4.

5 трет-Бутил-2-[5-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]пиримидин-2-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (4d)

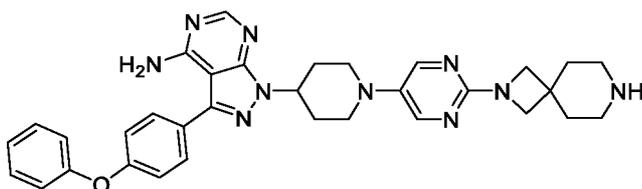


10 трет-Бутил-2-[5-[4-(п-тозилокси)-1-пиперидил]пиримидин-2-ил]-2,7-
диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (4с) (0,500 г, 0,897 ммоль) растворяли в 5 мл *N,N'*-
диметилформамида и добавляли 3-(4-феноксифенил)-1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-
15 d]пиримидин-4-амин (1а) (см. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 9625-9638 для получения информации
о способе синтеза) (0,326 г, 1,08 ммоль) и затем добавляли карбонат цезия (0,584 г, 1,79
ммоль). После завершения добавления реакцию смесь перемешивали при 80°C в
течение 2 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли 10 мл
20 воды и 30 мл этилацетата. Проводили разделение жидкости и органический слой промывали
10 мл насыщенного раствора хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия
и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и
очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный
эфир/этилацетат (об./об.) = 2: 3-1: 4)-(дихлорметан/метанол (об./об.) = 25: 2) с получением
25 трет-бутил-2-[5-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-
пиперидил]пиримидин-2-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (4d) (0,230 г, выход:
37%).

LCMS масса/заряд = 345,3 [M/2 +1]⁺.

Стадия 5.

25 1-[1-[2-(2,7-Диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил]-4-пиперидил]-3-(4-
феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (4е)



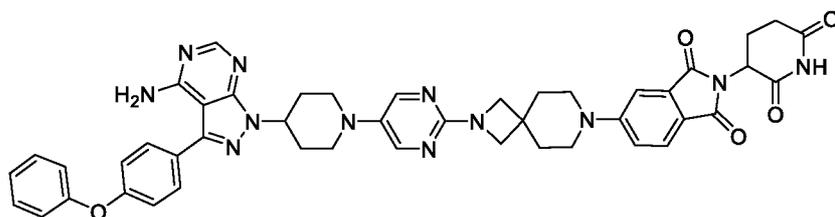
трет-Бутил-2-[5-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-
пиперидил]пиримидин-2-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (4d) (0,230 г, 0,334

ммоль) растворяли в 2 мл дихлорметана и добавляли 10 мл 4 н. раствора этилацетата хлороводорода и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционный раствор концентрировали и затем к неочищенному продукту добавляли 30 мл дихлорметана. рН регулировали до 9-10 с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия. Проводили разделение жидкости и водный слой один раз дополнительно экстрагировали с помощью 20 мл дихлорметана, органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-[1-[2-(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил]-4-пиперидил]-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (4e) (0,197 г, выход: > 99%).

LCMS масса/заряд = 589,3 [M+1]⁺.

Стадия 6.

5-[2-[5-[4-[4-Амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]пиримидин-2-ил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 4)



1-[1-[2-(2,7-Дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил) пиримидин-5-ил]-4-пиперидил]-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (4e) (0,170 г, 0,289 ммоль) растворяли в 2 мл диметилсульфоксида и добавляли 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (см. WO 2017197056 для получения информации о способе синтеза) (0,0877 г, 0,318 ммоль) и диизопропилэтиламин (0,187 г, 1,44 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, к нему медленно по каплям добавляли 10 мл воды и фильтровали. Осадок на фильтре растворяли в 20 мл дихлорметана и затем промывали с помощью 5 мл насыщенного раствора хлорида натрия. Проводили разделение жидкости и органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100: 0-92: 8) с получением 5-[2-[5-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]пиримидин-2-ил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил]-2-(2,6-диоксо-3-

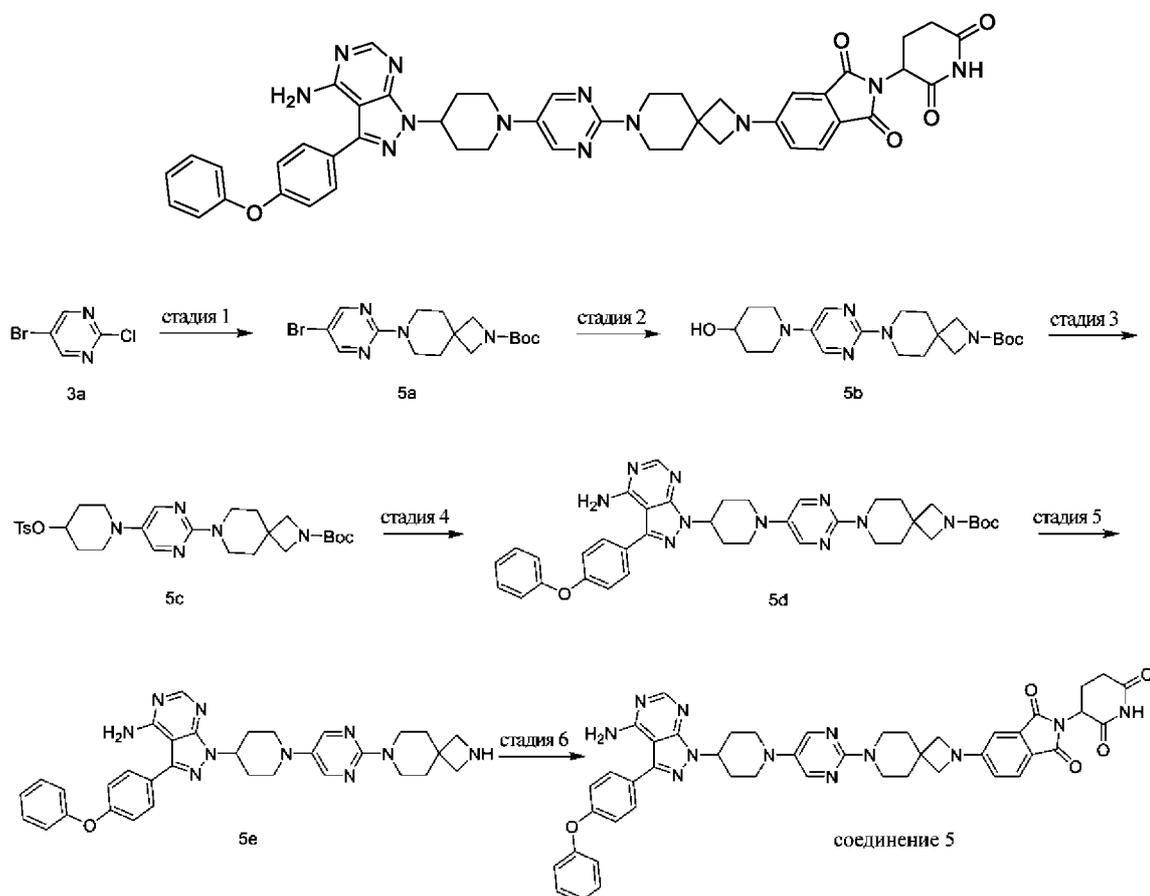
пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 4) (0,030 г, выход: 11%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,06 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,25 (s, 2H), 7,68 - 7,65 (m, 3H), 7,44 (t, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,22 - 7,09 (m, 5H), 5,06 (dd, 1H), 4,90 - 4,80 (m, 1H), 3,77 (s, 4H), 3,63 - 3,58 (m, 2H), 3,55 - 3,47 (m, 4H), 2,95 - 2,85 (m, 3H), 2,63 - 2,51 (m, 2H), 2,40 - 2,27 (m, 2H), 2,05 - 1,97 (m, 3H), 1,83 (s, 4H).

LCMS масса/заряд = 423,3 $[\text{M}/2 + 1]^+$.

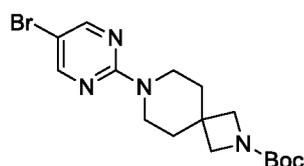
Пример 5.

5-[7-[5-[4-[4-Амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]пиримидин-2-ил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 5)



Стадия 1.

15 трет-Бутил-7-(5-бромпириимидин-2-ил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат (5a)

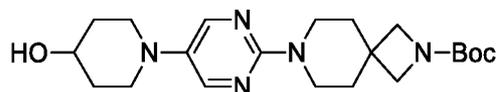


трет-Бутил-5-бром-2-хлор-пиримидин (3a) (1,0 г, 5,17 ммоль) растворяли в 10 мл безводного этанола и добавляли 2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат гидрохлорид (1,60

г, 6,20 ммоль), затем добавляли триэтиламин (1,31 г, 12,9 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли 20 мл воды и 50 мл этилацетата. Проводили разделение жидкости и органический слой промывали с помощью 20 мл насыщенного раствора хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 4: 1) с получением трет-бутил-7-(5-бромпириимидин-2-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (5a) (1,60 г, выход: 81%).

Стадия 2.

трет-Бутил-7-[5-(4-гидрокси-1-пиперидил)пириимидин-2-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат (5b)

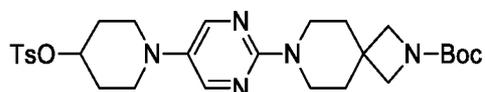


трет-Бутил-7-(5-бромпириимидин-2-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат (5a) (0,500 г, 1,30 ммоль) растворяли в 10 мл высушенного толуола и добавляли 4-гидроксипиперидин (0,264 г, 2,61 ммоль), JohnPhos (0,0389 г, 0,130 ммоль) и трет-бутоксинатрий (0,251 г, 2,61 ммоль). Замещение азота проводили три раза и затем добавляли Pd₂(dba)₃ (0,060 г, 0,065 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли 20 мл дихлорметана и 20 мл воды. Проводили разделение жидкости и органический слой промывали с помощью 10 мл насыщенного раствора хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 4: 1-0: 100) с получением трет-бутил-7-[5-(4-гидрокси-1-пиперидил)пириимидин-2-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (5b) (0,200 г, выход: 38%).

LCMS масса/заряд = 404,3 [M+1]⁺.

Стадия 3.

трет-Бутил-7-[5-[4-(п-тозилокси)-1-пиперидил]пириимидин-2-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат (5c)

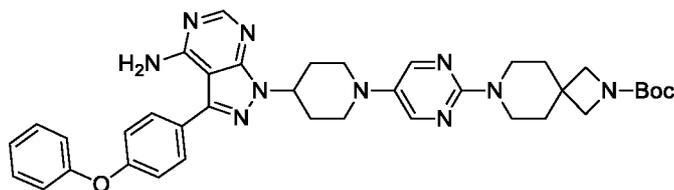


трет-Бутил-7-[5-(4-гидрокси-1-пиперидил)пиримидин-2-ил]-2,7-
 диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат (5b) (0,380 г, 0,942 ммоль) растворяли в 10 мл
 дихлорметана и добавляли 4-диметиламинопиридин (0,230 г, 1,88 ммоль), затем добавляли
 п-толуолсульфонилхлорид (0,359 г, 1,88 ммоль). После завершения добавления реакцию
 проводили при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли 20 мл насыщенного
 раствора бикарбоната натрия и 20 мл дихлорметана. Проводили разделение жидкости и
 органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при
 пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством
 колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 2: 3-1:
 4) с получением трет-бутил-7-[5-[4-(п-тозилокси)-1-пиперидил]пиримидин-2-ил]-2,7-
 диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (5c) (0,440 г, выход: 84%).

LCMS масса/заряд = 558,3 [M+1]⁺.

Стадия 4.

трет-Бутил-7-[5-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-
 пиперидил]пиримидин-2-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат (5d)

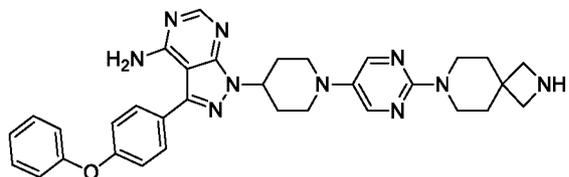


трет-Бутил-7-[5-[4-(п-тозилокси)-1-пиперидил]пиримидин-2-ил]-2,7-
 диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат (5c) (0,440 г, 0,789 ммоль) растворяли в 5 мл *N,N'*-
 диметилформамида и добавляли 3-(4-феноксифенил)-1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-
 d]пиримидин-4-амин (1a) (см. *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 9625-9638 для получения информации
 о способе синтеза) (0,287 г, 0,947 ммоль), затем добавляли карбонат цезия (0,514 г, 1,58
 ммоль). После завершения добавления реакцию смесь перемешивали при 80°C в
 течение 2 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли 10 мл
 воды и 30 мл этилацетата. Проводили разделение жидкости и органический слой промывали
 10 мл насыщенного раствора хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия
 и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и
 очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный
 эфир/этилацетат (об./об.) = 2: 3-1: 4)-(дихлорметан/метанол (об./об.) = 25: 2) с получением
 трет-бутил-7-[5-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-
 пиперидил]пиримидин-2-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (5d) (0,230 г, выход:
 42%).

LCMS масса/заряд = 689,3 [M+1]⁺.

Стадия 5.

1-[1-[2-(2,7-Диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиримидин-5-ил]-4-пиперидил]-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (5e)



5

трет-Бутил-7-[5-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]пиримидин-2-ил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат (5d) (0,230 г, 0,334 ммоль) растворяли в 2 мл дихлорметана и добавляли 10 мл 4 н. раствора этилацетата хлороводорода и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционный раствор концентрировали и затем к неочищенному продукту добавляли 30 мл дихлорметана. рН регулировали до 9-10 с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия. Проводили разделение жидкости и водный слой один раз дополнительно экстрагировали с помощью 20 мл дихлорметана, органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-[1-[2-(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиримидин-5-ил]-4-пиперидил]-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (5e) (0,197 г, выход: > 99%).

10

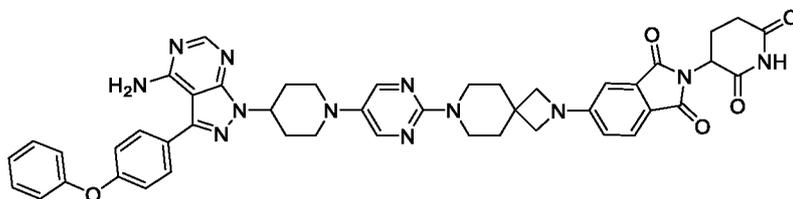
15

LCMS масса/заряд = 589,3 [M+1]⁺.

Стадия 6.

5-[7-[5-[4-[4-Амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]пиримидин-2-ил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 5)

20



25

1-[1-[2-(2,7-Диазаспиро[3.5]нонан-7-ил) пиримидин-5-ил]-4-пиперидил]-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (5e) (0,170 г, 0,289 ммоль) растворяли в 2 мл диметилсульфоксида и добавляли 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (см. WO 2017197056 для получения информации о способе синтеза) (0,0877 г, 0,318 ммоль) и диизопропилэтиламин (0,187 г, 1,44 ммоль). После завершения добавления

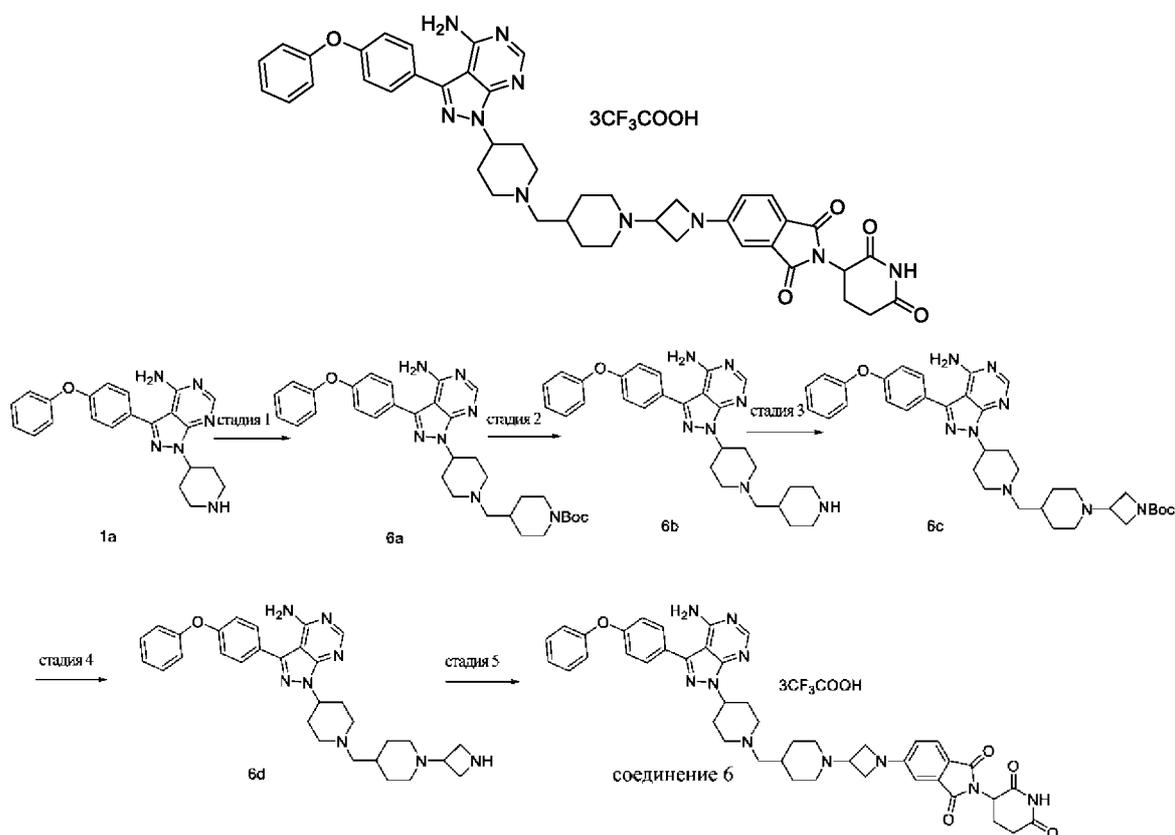
реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, к нему медленно по каплям добавляли 10 мл воды и фильтровали. Осадок на фильтре растворяли в 20 мл дихлорметана и затем промывали с помощью 5 мл насыщенного раствора хлорида натрия. Проводили разделение жидкости и органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100: 0-92: 8) с получением 5-[7-[5-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]пиримидин-2-ил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 5) (0,040 г, выход: 16%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,19 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,18 (s, 2H), 7,65 (d, 3H), 7,39 (t, 2H), 7,22-7,12 (m, 3H), 7,08 (d, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,54 (d, 1H), 5,93 (br, 2H), 5,00 - 4,84 (m, 2H), 3,80 (d, 8H), 3,55 (d, 2H), 3,04-2,66 (m, 5H), 2,66-2,50 (m, 2H), 2,20-2,05 (m, 3H), 1,89 (s, 4H).

LCMS масса/заряд = 423,3 $[\text{M}/2 + 1]^+$.

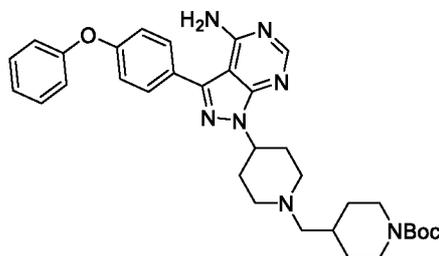
Пример 6.

Тритрифторацетат 5-(3-(4-((4-(4-Амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 6)



Стадия 1.

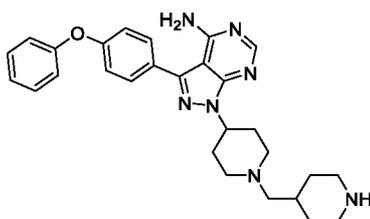
трет-Бутил-4-((4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (6a)



5 3-(4-Феноксифенил)-1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (1a)
(см. *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 9625-9638 для получения информации о способе синтеза) (0,25
г, 0,59 ммоль) растворяли в 20 мл дихлорметана и последовательно добавляли ледяную
уксусную кислоту (0,052 г, 0,89 ммоль) и трет-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилат
10 (0,152 г, 0,71 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 1 ч., добавляли
триацетоксиборгидрид натрия (0,627 г, 2,96 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной
температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили посредством добавления 20 мл
насыщенного раствора бикарбоната натрия, перемешивали и обеспечивали отстаивание для
разделения слоев. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (15 мл x 2), и органическую
фазу объединяли, промывали с помощью 30 мл насыщенного солевого раствора,
15 высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при
пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли и очищали посредством
колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100: 1-25: 1) с
получением трет-бутил 4-((4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-
1-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (6a) (0,284 г, выход: 82%).

20 Стадия 2.

3-(4-Феноксифенил)-1-(1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-
d]пиримидин-4-амин (6b)

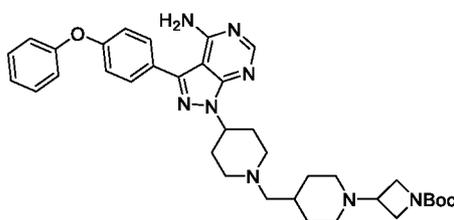


25 трет-Бутил-4-((4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-
ил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (6a) (0,284 г, 0,487 ммоль) растворяли
в 2 мл метанола, и по каплям добавляли 10 мл насыщенного раствора этилацетата

хлороводорода, и смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта и рН неочищенного продукта регулировали до 8-9 насыщенным раствором бикарбоната натрия, и полученный в результате раствор экстрагировали дихлорметаном (20 мл x 3). Органическую фазу объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(4-феноксифенил)-1-(1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (6b) (0,22 г, выход: 94%).

Стадия 3.

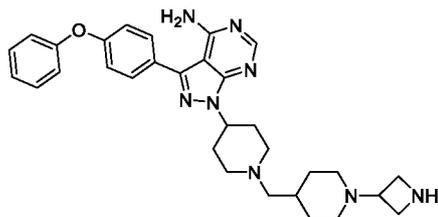
трет-Бутил-3-(4-((4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)азетидин-1-карбоксилат (6c)



3-(4-Феноксифенил)-1-(1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (6b) (0,22 г, 0,455 ммоль) растворяли в 20 мл 1,2-дихлорэтана и последовательно добавляли ледяную уксусную кислоту (0,055 г, 0,910 ммоль) и трет-бутил-3-оксаазетидин-1-карбоксилат (0,094 г, 0,546 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 1 ч., добавляли триацетоксиборогидрид натрия (0,578 г, 2,73 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили посредством добавления 20 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, перемешивали и обеспечивали отстаивание для разделения слоев. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (15 мл x 2), и органическую фазу объединяли, промывали с помощью 30 мл насыщенного солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100: 1-25: 1) с получением трет-бутил-3-(4-((4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (6c) (0,25 г, выход: 86%).

Стадия 4.

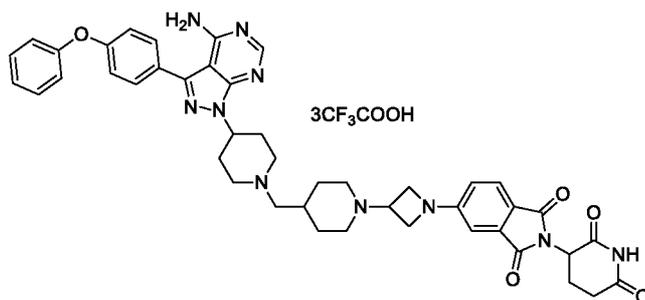
1-(1-((1-(Азетидин-3-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (6d)



трет-Бутил-3-(4-((4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)азетидин-1-карбоксилат (6с) (0,25 г, 0,391 ммоль) растворяли в 2 мл метанола и по каплям добавляли 10 мл насыщенного раствора этилацетата хлороводорода, смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, и рН неочищенного продукта регулировали до 8-9 насыщенным раствором бикарбоната натрия, который экстрагировали дихлорметаном (20 мл x 3). Органическую фазу объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(1-((1-(азетидин-3-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (6d) (0,137 г, выход: 65%).

Стадия 5.

Тритрифторацетат 5-(3-(4-((4-(4-Амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 6)



1-(1-((1-(Азетидин-3-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (6d) (0,137 г, 0,254 ммоль) растворяли в 10 мл диметилсульфоксида и последовательно добавляли *N,N'*-диизопропилэтиламин (0,330 г, 2,54 ммоль) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (см. WO 2017197056 для получения информации о способе синтеза) (0,1 г, 0,331 ммоль), смесь нагревали до 90°C и подвергали реакции в течение 6 ч. в атмосфере азота. К реакционному раствору добавляли 10 мл воды, твердое вещество осаждали, отфильтровывали с отсасыванием и фильтрат экстрагировали этилацетатом (40 мл x 2). Органическую фазу объединяли, промывали с помощью 50 мл насыщенного

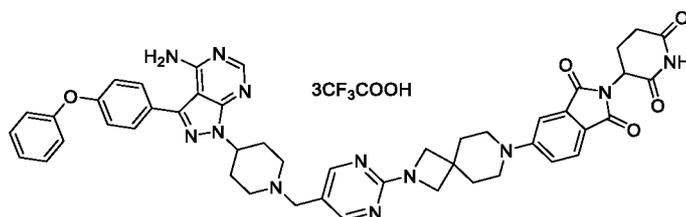
солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, остаток отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100: 1-20: 1) с получением 0,127 г неочищенного продукта и неочищенный продукт подвергали преп. HPLC (прибор и препаративная колонка: применяли Glison GX-281 для получения жидкой фазы, модель препаративной колонки: Sunfire C18, 5 мкм, внутренний диаметр × длина = 30 мм×150 мм). Способ получения. Неочищенный продукт растворяли с помощью метанола и диметилсульфоксида и фильтровали через фильтровальную мембрану с размером пор 0,45 мкм с получением раствора образца. Система-подвижная фаза: ацетонитрил/вода (содержащая 0,1% TFA). Способ градиентного элюирования: градиентное элюирование ацетонитрилом от 5% до 60% (время элюирования: 15 мин.), реакционную систему лиофилизировали с получением тритрифторацетата 5-(3-(4-((4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 6) (78 мг, выход: 27%).

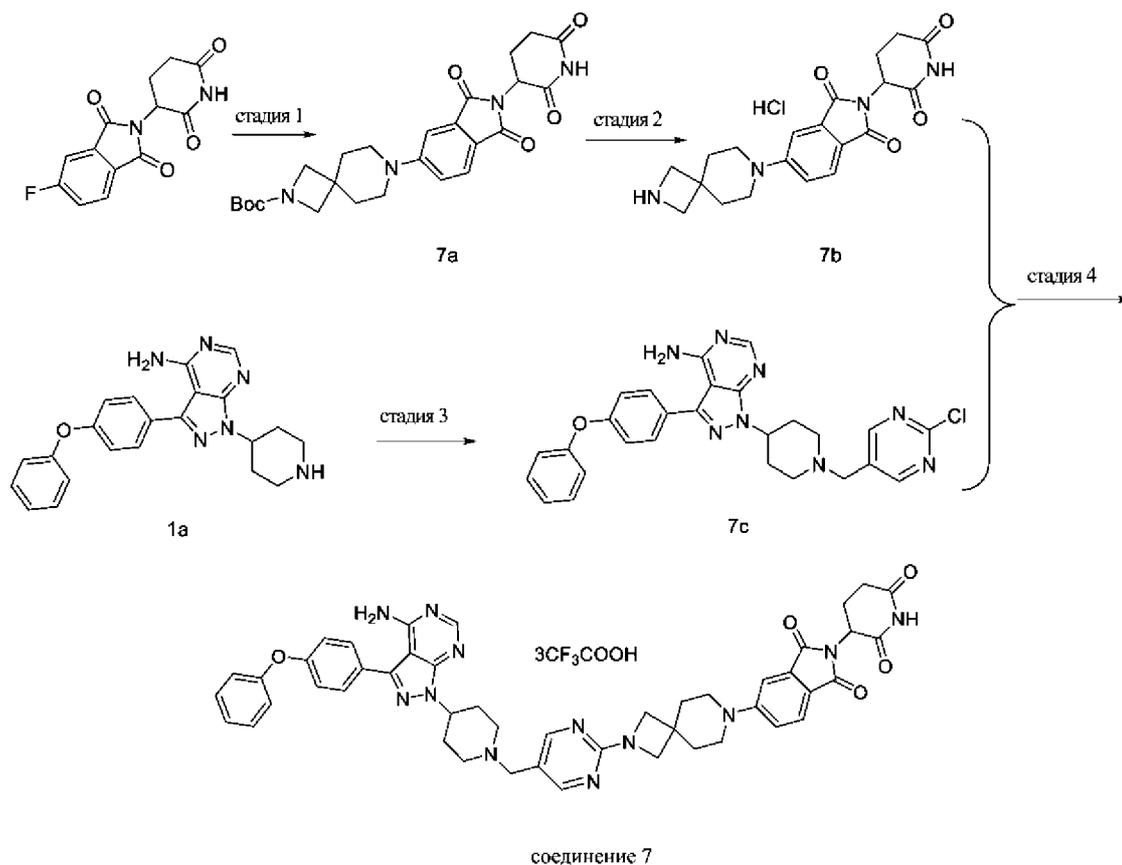
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,07 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,77-7,62 (m, 3H), 7,50-7,41 (m, 2H), 7,24-7,10 (m, 5H), 6,90 (d, 1H), 6,76 (dd, 1H), 5,08 (dd, 2H), 4,35 (d, 6H), 4,27 (d, 6H), 3,73 (d, 2H), 3,62-3,49 (m, 2H), 2,97-2,80 (m, 3H), 2,57 (dd, 3H), 2,26-1,99 (m, 6H).

LCMS масса/заряд = 398,3 [M/2 + 1]⁺.

20 Пример 7.

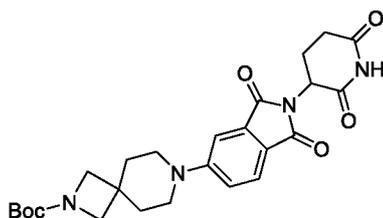
Тритрифторацетат 5-(2-(5-((4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиримидин-2-ил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 7)





Стадия 1.

5 трет-Бутил-7-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]-2,7-
 5 диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат (7a)



10 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (см. WO 2017197056 для
 получения информации о способе синтеза) (1,0 г, 3,62 ммоль) растворяли в 20 мл DMSO и
 при комнатной температуре добавляли трет-бутил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат
 (0,82 г, 3,62 ммоль) и DIPEA (N,N-диизопропилэтиламин) (2,3 г, 3,62 ммоль), реакционную
 смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. К реакционному раствору добавляли 50 мл
 15 воды, водную фазу экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3) и органическую фазу
 объединяли, промывали водой (20 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и
 концентрировали. Неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной
 хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100: 1-20: 1) с получением
 трет-бутил-7-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]-2,7-

диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (7a) (1,0 г, выход: 57%).

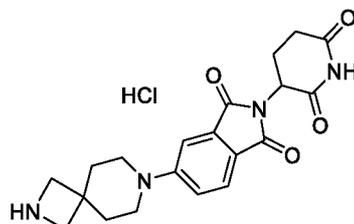
LCMS масса/заряд = 483,3 [M+1]⁺.

Стадия 2.

Гидрохлорид

5-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-(2,6-диоксо-3-

5 пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (7b)



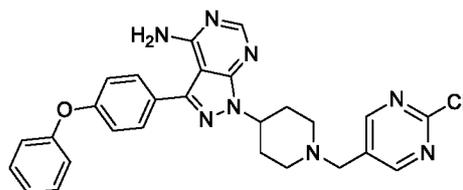
трет-Бутил-7-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]-2,7-

диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат (7a) (2,0 г, 4,14 ммоль) растворяли в 20 мл 4 н. раствора этилацетата хлороводорода и добавляли 5 мл метанола, и реакцию проводили при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор непосредственно концентрировали с получением гидрохлорида 5-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (7b) (1,5 г, выход: 86%).

LCMS масса/заряд = 383,2 [M+1]⁺.

Стадия 3.

15 1-[1-[(2-Хлорпиримидин-5-ил)метил]-4-пиперидил]-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (7c)



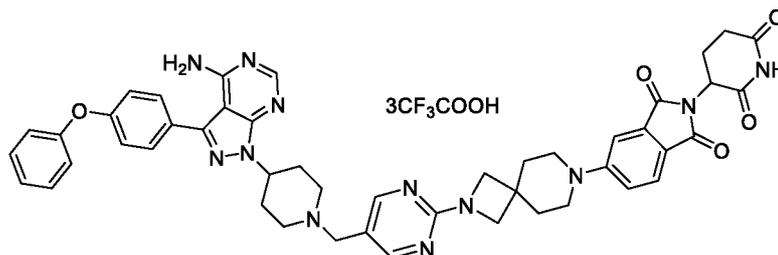
20 3-(4-Феноксифенил)-1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (1a) (см. *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 9625-9638 для получения информации о способе синтеза) (2,97 г, 7,0 ммоль) растворяли в 20 мл 1,2-дихлорэтана. При комнатной температуре добавляли 2-хлорпиримидин-5-формальдегид (1,0 г, 7,0 ммоль), затем добавляли 1 мл уксусной кислоты и смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение 1 ч. К реакционному раствору добавляли триацетоксиборогидрид натрия (4,5 г, 21,0 ммоль) и смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор выливали в 50 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, водную фазу экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3) и органическую фазу объединяли, промывали водой (50 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 1-[1-[(2-

хлорпиримидин-5-ил)метил]-4-пиперидил]-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (7с) (0,4 г, выход: 11,1%).

LCMS масса/заряд = 513,6 [M+1]⁺.

Стадия 4.

5 Тритрифторацетат 5-[2-[5-[[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]метил]пиримидин-2-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 7)



10 1-[1-[(2-Хлорпиримидин-5-ил)метил]-4-пиперидил]-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (7с) (0,2 г, 0,39 ммоль) растворяли в 2 мл DMF. При комнатной температуре добавляли гидрохлорид 5-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (7b) (0,32 г, 0,78 ммоль) и триэтиламин (0,15 г, 1,55 ммоль) и смесь нагревали до 80°C и подвергали реакции в течение 5 ч. Реакционный раствор выливали в 50 мл воды, водную фазу экстрагировали дихлорметаном/метанолом (об./об.) =
15 10: 1 (50 мл × 3) и органическую фазу объединяли, промывали с помощью 50 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт подвергали преп. HPLC (прибор и препаративная колонка: применяли Glison GX-281 для получения жидкой фазы, модель препаративной колонки: Sunfire C18, 5 мкм, внутренний диаметр × длина = 30 мм×150 мм). Способ получения. Неочищенный продукт растворяли с
20 помощью метанола и диметилсульфоксида и фильтровали через фильтровальную мембрану с размером пор 0,45 мкм с получением раствора образца. Система-подвижная фаза: ацетонитрил/вода (содержащая 0,1% TFA). Способ градиентного элюирования: градиентное элюирование ацетонитрилом от 5% до 60% (время элюирования: 15 мин.), реакцию систему лиофилизировали с получением тритрифторацетата 5-[2-[5-[[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-
25 пиперидил]метил]пиримидин-2-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 7) (0,08 г, выход: 20%).

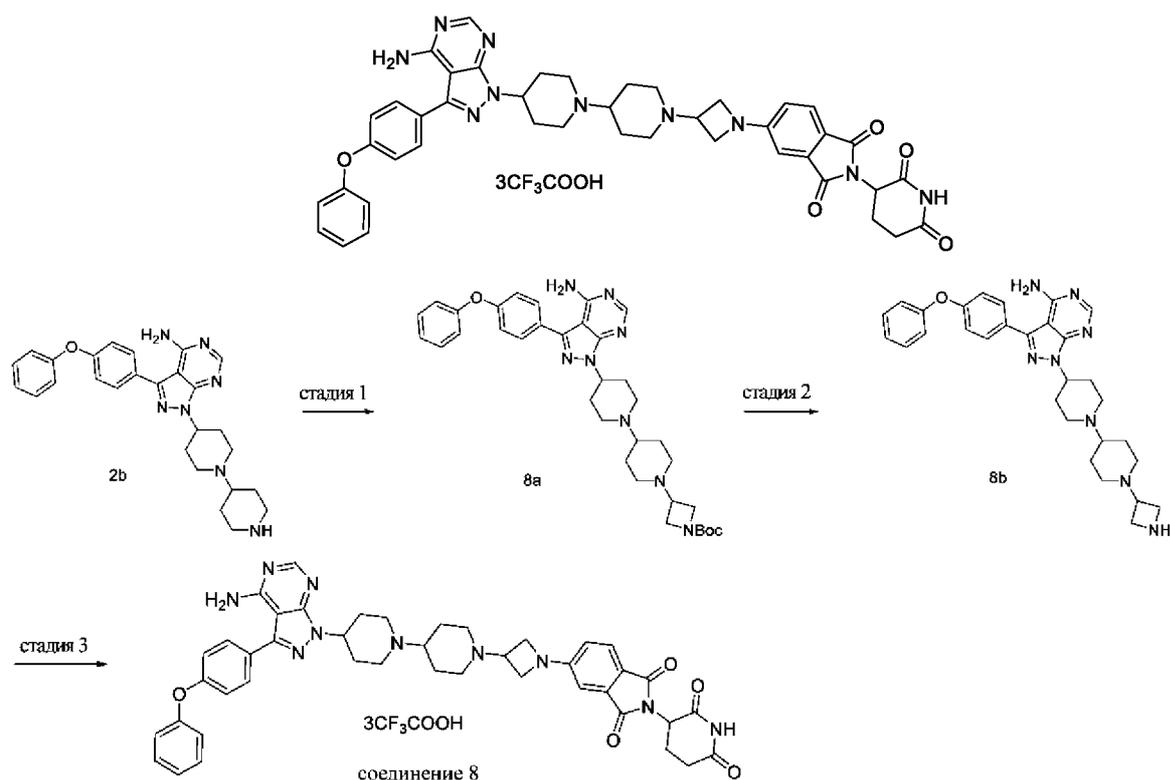
30 ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,48 (s, 2H), 8,42 (s, 1H), 7,65 (t, 3H), 7,45-7,37 (m, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,27-7,13 (m, 4H), 7,13-7,05 (m, 2H), 5,31-5,17 (m, 1H), 5,05 (dd, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,96 (s, 4H), 3,73 (d, 2H), 3,54-3,43 (m, 4H), 3,43-3,31 (m, 2H), 2,90-2,54 (m, 5H), 2,41 (s, 2H),

2,16 - 2,02 (m, 1H), 1,99-1,88 (m, 4H).

LCMS масса/заряд = 859,3 [M+1]⁺.

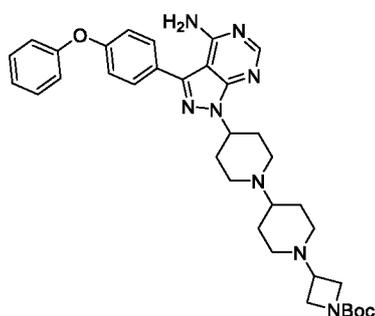
Пример 8.

Тритрифторацетат 5-(3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)азетидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 8)



10 Стадия 1.

трет-Бутил 3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)азетидин-1-карбоксилат (8a)

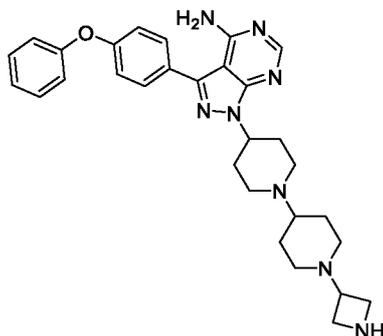


15 3-(4-Феноксифенил)-1-[1-(4-пиперидил)-4-пиперидил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (2b) (0,256 г, 0,545 ммоль) растворяли в 20 мл 1,2-дихлорэтана и последовательно добавляли ледяную уксусную кислоту (0,049 г, 0,818 ммоль) и трет-бутил-3-оксаазетидин-1-карбоксилат (0,131 г, 0,763 ммоль). Смесь нагревали до 65°C в атмосфере азота,

перемешивали и подвергали реакции в течение 3 ч., затем охлаждали до комнатной температуры с последующим добавлением триацетоксиборогидрида натрия (0,693 г, 3,27 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили посредством добавления 20 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, перемешивали и обеспечивали отстаивание для разделения слоев. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (15 мл x 2), и органическую фазу объединяли, промывали с помощью 30 мл насыщенного солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-15/1) с получением трет-бутил-3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)азетидин-1-карбоксилата (8a) (0,301 г, выход: 88%).

Стадия 2.

1-(1'-(Азетидин-3-ил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (8b)



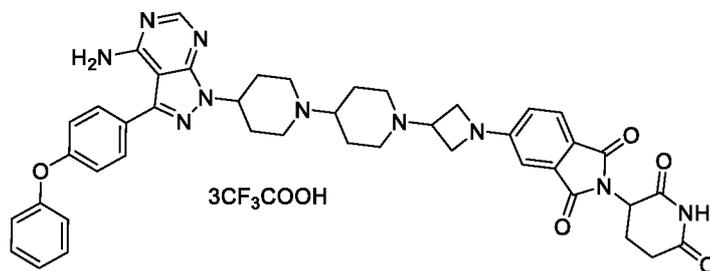
трет-Бутил-3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)азетидин-1-карбоксилат (8a) (0,301 г, 0,482 ммоль) растворяли в 2 мл метанола и по каплям добавляли 10 мл 4 н. раствора этилацетата хлороводорода, смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, и pH неочищенного продукта регулировали до 9-10 насыщенным раствором бикарбоната натрия, который экстрагировали дихлорметаном (20 мл x 3). Органическую фазу объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(1'-(азетидин-3-ил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (8b) (0,239 г, выход: 70%).

Стадия 3.

Тритрифторацетат

5-(3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-

d]пиримидин-1-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)азетидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 8)



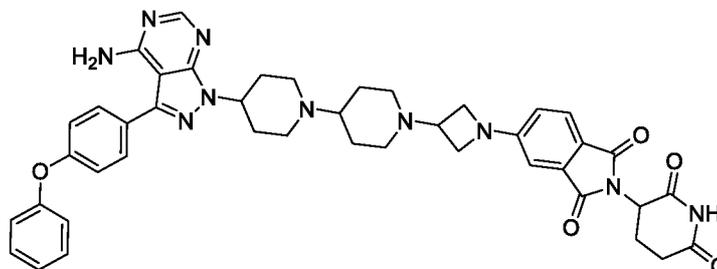
1-(1'-(Азетидин-3-ил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-
 5 d]пиримидин-4-амин (8b) (0,239 г, 0,456 ммоль) растворяли в 10 мл диметилсульфоксида и
 последовательно добавляли *N,N'*-диизопропилэтиламин (0,295 г, 2,28 ммоль) и 2-(2,6-
 диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (см. WO 2017197056 для получения
 информации о способе синтеза) (0,164 г, 0,592 ммоль) и смесь нагревали до 90°C и
 подвергали реакции в течение 6 ч. в атмосфере азота. К реакционному раствору добавляли
 10 10 мл воды, твердое вещество осаждали, отфильтровывали с отсасыванием и фильтрат
 экстрагировали этилацетатом (40 мл x 2). Органическую фазу объединяли, промывали с
 помощью 50 мл насыщенного солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом
 натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, остаток отделяли и
 очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол
 15 (об./об.) = 100/1-20/1) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт
 подвергали преп. HPLC (прибор и препаративная колонка: применяли Glison GX-281 для
 получения жидкой фазы, модель препаративной колонки: Sunfire C18, 5 мкм, внутренний
 диаметр × длина = 30 мм×150 мм). Способ получения. Неочищенный продукт растворяли с
 помощью метанола и диметилсульфоксида и фильтровали через фильтровальную мембрану
 20 с размером пор 0,45 мкм с получением раствора образца. Система-подвижная фаза:
 ацетонитрил/вода (содержащая 0,1% TFA). Способ градиентного элюирования:
 градиентное элюирование ацетонитрилом от 5% до 60% (время элюирования: 15 мин.),
 реакцию систему лиофилизировали с получением тритрифторацетата 5-(3-(4-(4-
 25 амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-
 ил)азетидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 8)
 (0,207 г, выход: 40%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,07 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,45
 (t, 2H), 7,23-7,09 (m, 5H), 6,89 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 5,19-5,04 (m, 2H), 4,40 - 4,05 (m, 7H), 3,76-
 3,27 (m, 7H), 2,97-2,75 (m, 2H), 2,64-2,52 (m, 3H), 2,40-2,19 (m, 4H), 2,08-1,79 (m, 3H).

LCMS масса/заряд = 781,3 [M+1]⁺.

Пример 8-1.

5-(3-(4-(4-Амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)азетидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион
(соединение 8-1)



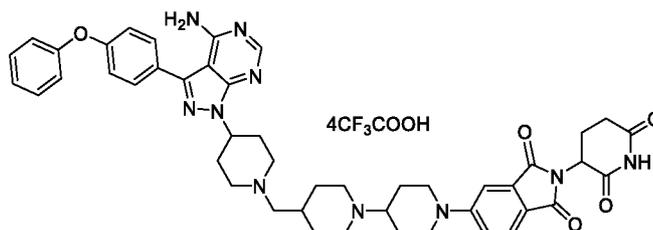
Соединение 8 (2 г) растворяли в 50 мл дихлорметана и смешанный раствор промывали концентрированным водным раствором аммиака с массовой долей 28% (50 мл x 5). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли 20 мл этилацетата, перемешивали в течение 3 ч. и фильтровали, и осадок на фильтре подвергали вакуумному высушиванию с получением свободного основания 5-(3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)азетидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 8-1) (1,3 г).

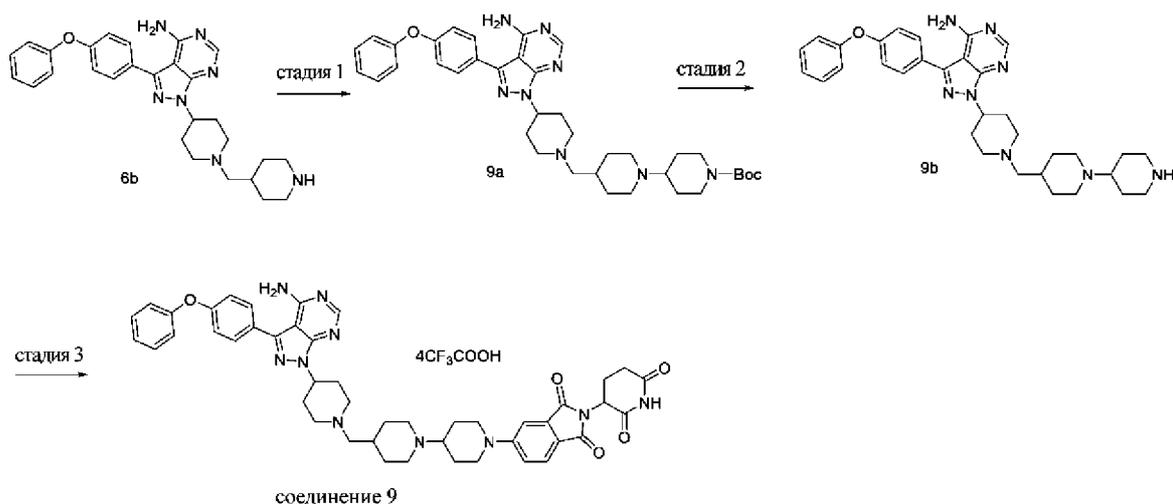
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,22 (brs, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,67 - 7,60 (m, 3H), 7,42 - 7,34 (m, 2H), 7,19 - 7,10 (m, 3H), 7,10 - 7,04 (m, 2H), 6,78 (d, 1H), 6,51 (dd, 1H), 5,89 (brs, 2H), 4,96 - 4,88 (m, 1H), 4,83 - 4,70 (m, 1H), 4,14 - 4,04 (m, 2H), 3,92 - 3,84 (m, 2H), 3,39 - 3,30 (m, 1H), 3,18 - 3,04 (m, 2H), 3,00 - 2,91 (m, 2H), 2,90 - 2,65 (m, 3H), 2,56 - 2,32 (m, 5H), 2,16 - 2,01 (m, 3H), 2,01 - 1,84 (m, 4H), 1,73 - 1,59 (m, 2H).

LC-MS масса/заряд = 781,4 [M+1]⁺.

Пример 9.

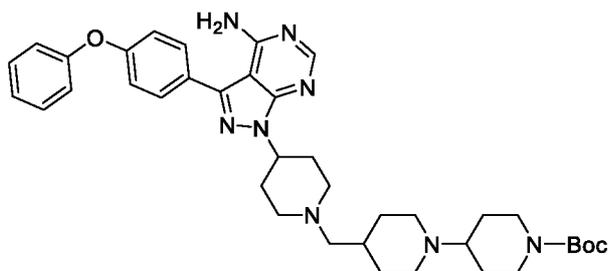
Тетрафторацетат 5-(4-((4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 9)





Стадия 1.

трет-Бутил-4-((4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (9a)



5

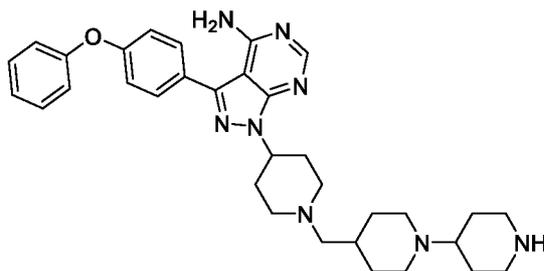
3-(4-Феноксифенил)-1-(1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (6b) (0,44 г, 0,91 ммоль) растворяли в 10 мл 1,2-дихлорэтана и при комнатной температуре добавляли трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (0,24 г, 1,18 ммоль), смесь нагревали до 50°C, перемешивали в течение 1 ч., и затем охлаждали до комнатной температуры. К реакционному раствору добавляли триацетоксиборогидрид натрия (0,48 г, 2,28 ммоль) и смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор выливали в 50 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, водную фазу экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3) и органическую фазу объединяли, промывали водой (50 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением трет-бутил-4-((4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилата (9a) (0,31 г, выход: 51%).

LCMS масса/заряд = 667,4 [M+1]⁺.

Стадия 2.

1-(1-([1,4'-Бипиперидин]-4-илметил)пиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (9b)

20

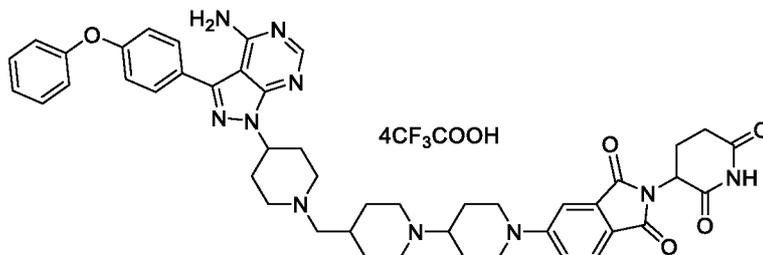


трет-Бутил-4-((4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (9a) (0,31 г, 0,46 ммоль) растворяли в 6 мл дихлорметана и добавляли 2 мл трифторуксусной кислоты, и реакцию проводили при комнатной температуре в течение 2 ч. pH регулировали до 9-10 с помощью 20 мл 2 н. водного раствора гидроксида натрия, водную фазу экстрагировали дихлорметаном (10 мл × 3) и органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 1-(1-([1,4'-бипиперидин]-4-илметил)пиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (9b) (0,17 г, выход: 65%).

LCMS масса/заряд = 567,4 [M+1]⁺.

Стадия 3.

Тетрагфторацетат 5-(4-((4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 9)



1-(1-([1,4'-Бипиперидин]-4-илметил)пиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (9b) (0,17 г, 0,3 ммоль) растворяли в 5 мл DMSO и при комнатной температуре добавляли 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (см. WO 2017197056 для получения информации о способе синтеза) (0,1 г, 0,36 ммоль) и *N,N'*-диизопропилэтиламин (0,3 г, 2,3 ммоль), и смесь нагревали до 80°C и подвергали реакции в течение 3 ч. Реакционный раствор выливали в 20 мл воды, водную фазу экстрагировали дихлорметаном/метанолом (об./об.) = 10: 1 (30 мл × 3) и органическую фазу объединяли, промывали с помощью 50 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт подвергали преп. HPLC (прибор и препаративная колонка: применяли Glison GX-281 для получения жидкой фазы, модель

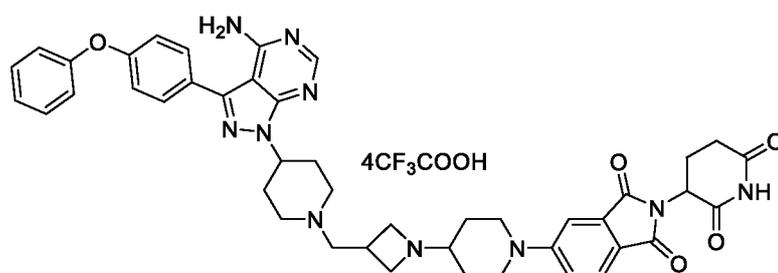
препаративной колонки: Sunfire C18, 5 мкм, внутренний диаметр × длина = 30 мм×150 мм).
 Способ получения. Неочищенный продукт растворяли с помощью метанола и диметилсульфоксида и фильтровали через фильтровальную мембрану с размером пор 0,45 мкм с получением раствора образца. Система-подвижная фаза: ацетонитрил/вода (содержащая 0,1% TFA). Способ градиентного элюирования: градиентное элюирование ацетонитрилом от 5% до 60% (время элюирования: 15 мин.), реакционную систему лиофилизировали с получением тетрагидроацетата 5-(4-((4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-[1,4'-бибиперидин]-1'-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 9) (0,11 г, выход: 45%).

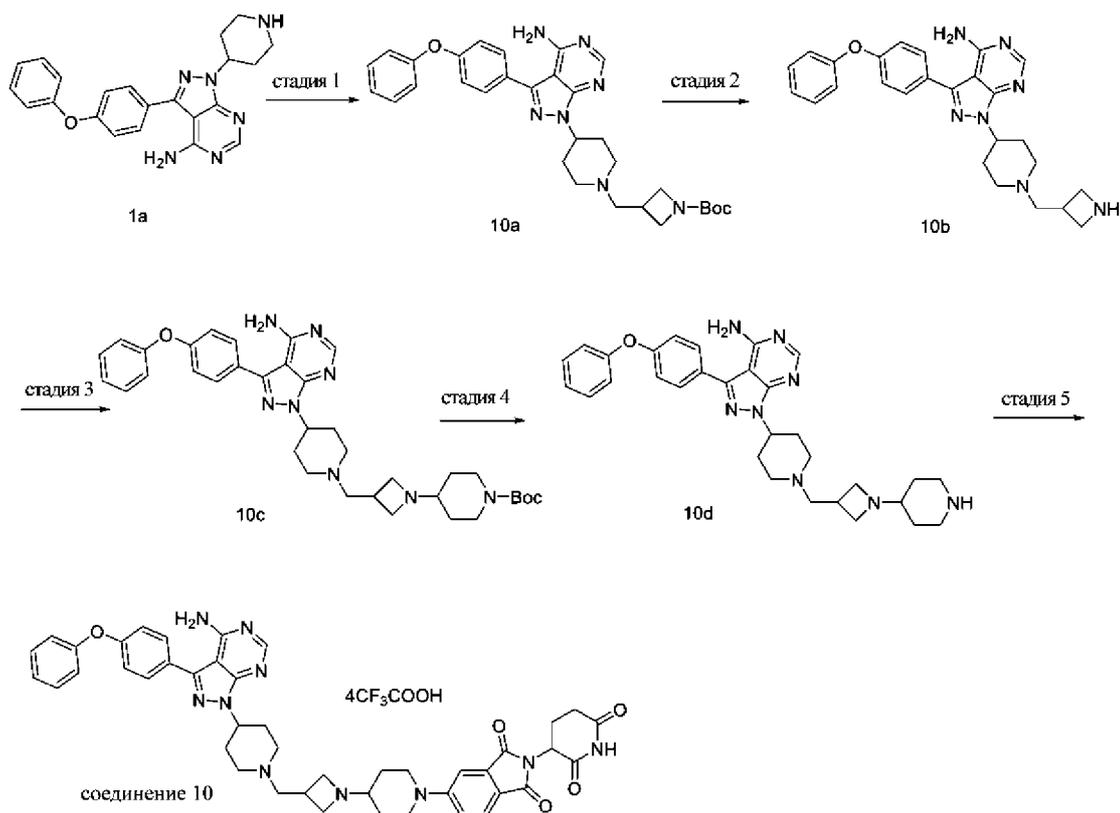
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,06 (s, 1H), 9,46 (d, 2H), 8,32 (s, 1H), 7,72 - 7,55 (m, 3H), 7,47 - 7,41 (m, 3H), 7,35 - 7,29 (m, 1H), 7,22 - 7,12 (m, 5H), 5,10 - 5,05 (m, 2H), 4,26 (d, 2H), 3,71 (d, 2H), 3,63 - 3,39 (m, 4H), 3,32 - 3,17 (m, 2H), 3,07 - 2,85 (m, 6H), 2,65 - 2,51 (m, 4H), 2,32 - 1,94 (m, 8H), 1,72 - 1,69 (m, 2H), 1,48 - 1,45 (m, 2H).

LCMS масса/заряд = 412,3 [M/2 + 1]⁺.

Пример 10.

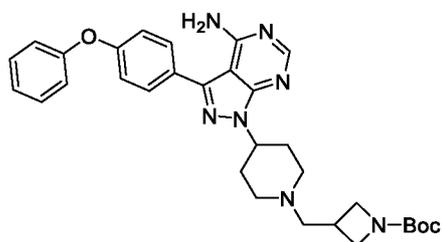
Тетрагидроацетат 5-(4-(3-((4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)азетидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (**соединение 10**)





Стадия 1.

трет-Бутил-3-((4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)азетидин-1-карбоксилат (10а)



5

3-(4-Феноксифенил)-1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (1а) (см. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 9625-9638 для получения информации о способе синтеза) (0,5 г, 1,29 ммоль) растворяли в 15 мл DME и трет-бутил-3-формилазетидин-1-карбоксилат (0,31 г, 1,68 ммоль) добавляли при комнатной температуре, реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. и затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (0,68 г, 3,22 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционному раствору добавляли 50 мл воды, водную фазу экстрагировали дихлорметаном (30 мл × 3) и органическую фазу объединяли, промывали водой (20 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100: 1-20: 1) с получением трет-бутил-3-((4-(4-амино-3-(4-

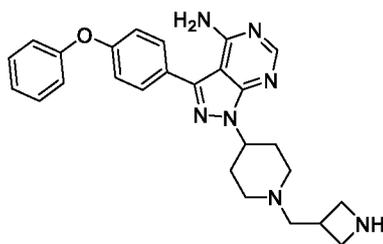
15

феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)азетидин-1-карбоксилат (10a) (0,65 г, выход: 91%).

LCMS масса/заряд = 556,4 [M+1]⁺.

Стадия 2.

5 1-(1-(Азетидин-3-илметил)пиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (10b)

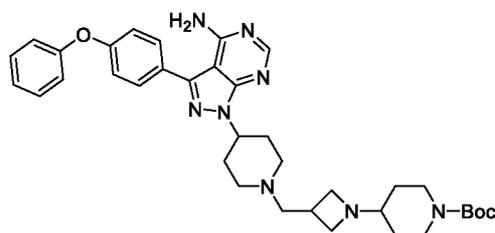


10 трет-Бутил-3-((4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)азетидин-1-карбоксилат (10a) (0,61 г, 1,17 ммоль) растворяли в 6 мл дихлорметана и добавляли 2 мл трифторуксусной кислоты, и реакцию проводили при комнатной температуре в течение 2 ч. pH регулировали до 9-10 с помощью 20 мл 2 н. водного раствора гидроксида натрия, водную фазу экстрагировали дихлорметаном (10 мл × 3) и органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 1-(1-(азетидин-3-илметил)пиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (10b) (0,47 г, выход: 89%).

LCMS масса/заряд = 456,3 [M+1]⁺.

Стадия 3.

15 трет-Бутил-4-(3-((4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)азетидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (10c)



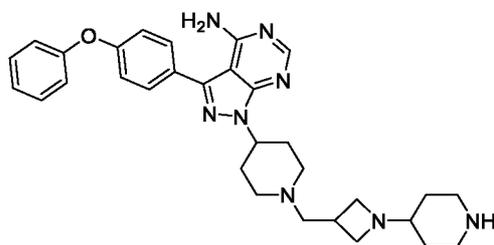
20 1-(1-(Азетидин-3-илметил)пиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (10b) (0,47 г, 1,03 ммоль) растворяли в 10 мл 1,2-дихлорэтана и при комнатной температуре добавляли трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (0,27 г, 1,34 ммоль), и смесь нагревали до 50°C, перемешивали в течение 1 ч., и затем охлаждали до 25 комнатной температуры. К реакционному раствору добавляли триацетоксиборогидрид натрия (0,55 г, 2,58 ммоль) и смесь подвергали реакции при комнатной температуре в

течение ночи. Реакционный раствор выливали в 50 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, водную фазу экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3) и органическую фазу объединяли, промывали водой (50 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением трет-бутил-4-(3-((4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-
 5 пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)азетидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (10с) (0,31 г, выход: 48%).

LCMS масса/заряд = 639,8 [M+1]⁺.

Стадия 4.

3-(4-Феноксифенил)-1-(1-((1-(пиперидин-4-ил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-
 10 1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (10d)

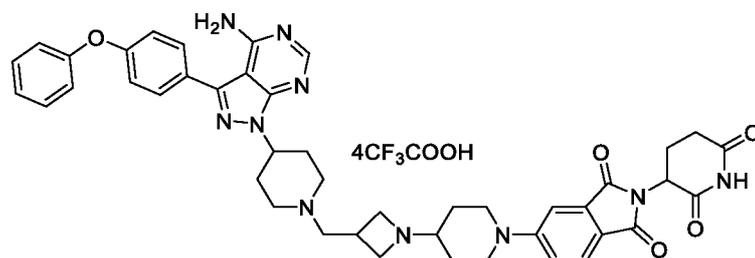


трет-Бутил-4-(3-((4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-
 ил)пиперидин-1-ил)метил)азетидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (10с) (0,31 г, 0,49
 ммоль) растворяли в 6 мл дихлорметана и добавляли 2 мл трифторуксусной кислоты, и
 15 реакцию проводили при комнатной температуре в течение 2 ч. pH регулировали до 9-10 с
 помощью 20 мл 2 н. водного раствора гидроксида натрия, водную фазу экстрагировали
 дихлорметаном (10 мл × 3) и органическую фазу высушивали над безводным сульфатом
 натрия и концентрировали с получением 3-(4-феноксифенил)-1-(1-((1-(пиперидин-4-
 ил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (10d)
 20 (0,18 г, выход: 65%).

LCMS масса/заряд = 539,7 [M+1]⁺.

Стадия 5.

Тетрагфторацетат 5-(4-(3-((4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-
 d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)азетидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-
 25 диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 10)



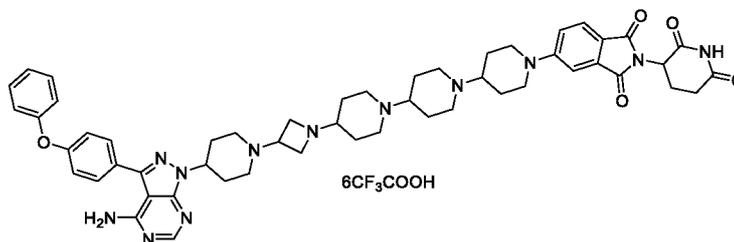
3-(4-Феноксифенил)-1-(1-((1-(пиперидин-4-ил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (10d) (0,18 г, 0,34 ммоль) растворяли в 5 мл DMSO и при комнатной температуре добавляли 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (см. WO 2017197056 для получения информации о способе синтеза) (0,12 г, 0,37 ммоль) и *N,N'*-диизопропилэтиламин (0,3 г, 2,3 ммоль), смесь нагревали до 80°C и подвергали реакции в течение 3 ч. Реакционный раствор выливали в 20 мл воды, водную фазу экстрагировали дихлорметаном/метанолом (об./об.) = 10: 1 (30 мл × 3) и органическую фазу объединяли, промывали с помощью 50 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт подвергали преп. HPLC (прибор и препаративная колонка: применяли Glison GX-281 для получения жидкой фазы, модель препаративной колонки: Sunfire C18, 5 мкм, внутренний диаметр × длина = 30 мм×150 мм). Способ получения. Неочищенный продукт растворяли с помощью метанола и диметилсульфоксида и фильтровали через фильтровальную мембрану с размером пор 0,45 мкм с получением раствора образца. Система-подвижная фаза: ацетонитрил/вода (содержащая 0,1% TFA). Способ градиентного элюирования: градиентное элюирование ацетонитрилом от 5% до 60% (время элюирования: 15 мин.), реакционную систему лиофилизировали с получением тетратрифторацетата 5-(4-(3-((4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)азетидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 10) (0,13 г, выход: 48%).

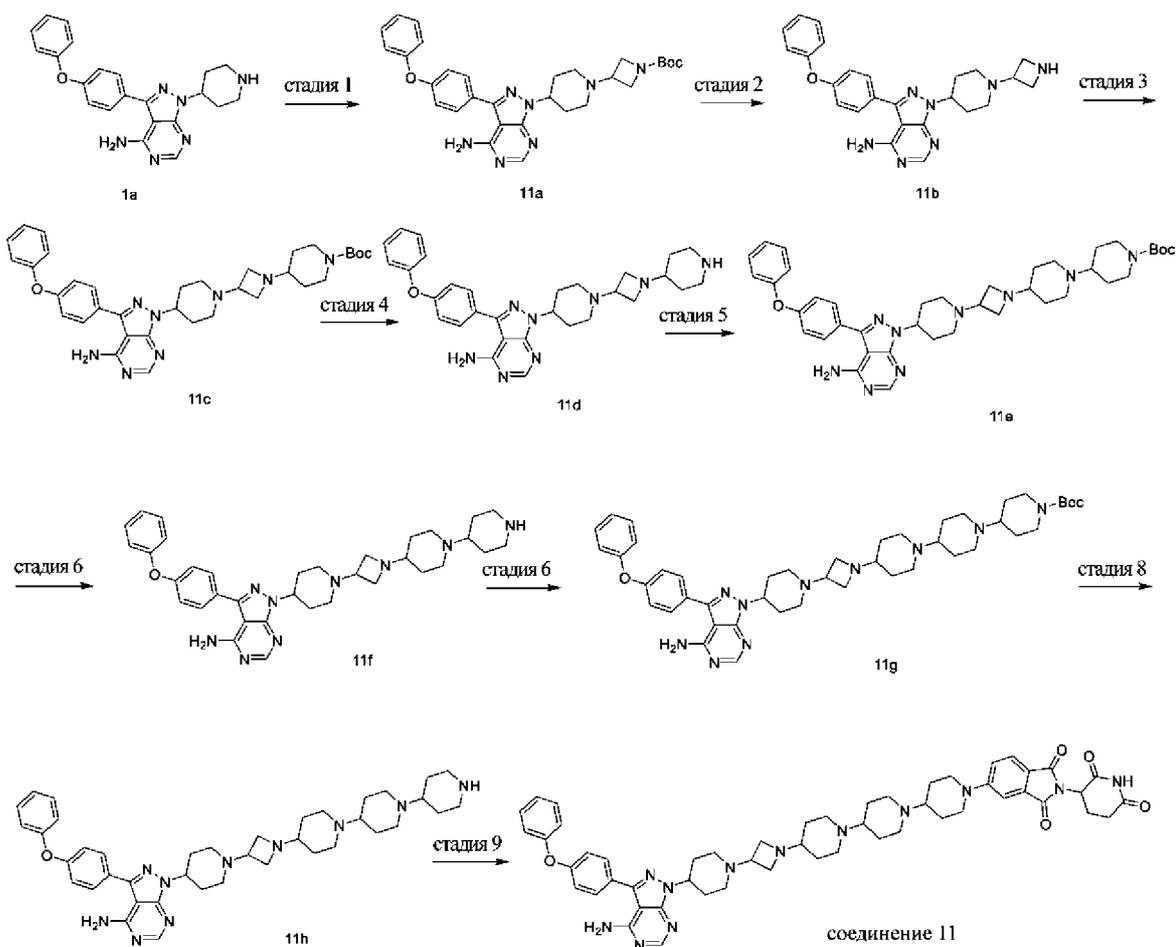
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,06 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,72-7,54 (m, 3H), 7,48-7,39 (m, 3H), 7,33-7,31 (m, 1H), 7,24-7,09 (m, 5H), 5,10-5,05 (m, 3H), 4,25-4,08 (m, 7H), 3,70-3,38 (m, 6H), 3,01-2,89 (m, 3H), 2,69-2,39 (m, 4H), 2,22-2,19 (m, 2H), 2,10-1,89 (m, 3H), 1,41-1,39 (m, 2H).

LCMS масса/заряд = 398,3 [M/2 + 1]⁺.

Пример 11.

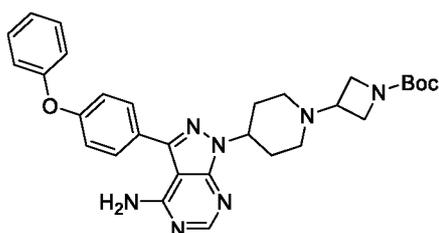
Гекса трифторацетат 5-[4-[4-[4-[3-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]азетидин-1-ил]-1-пиперидил]-1-пиперидил]-1-пиперидил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 11)





Стадия 1.

трет-Бутил-3-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]азетидин-1-карбоксилат (11а)



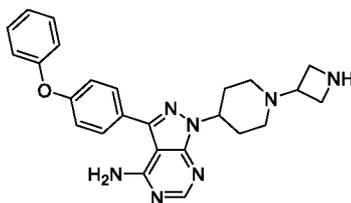
3-(4-Феноксифенил)-1-(пиперидин-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (1а)
 (см. *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 9625-9638 для получения информации о способе синтеза) (0,500 г, 1,29 ммоль) растворяли в 5 мл 1,2-дихлорэтана и добавляли трет-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилат (0,266 г, 1,55 ммоль) и ледяную уксусную кислоту (0,412 г, 6,86 ммоль). После завершения добавления реакцию перемешивали при 65°C в течение 3 ч., затем охлаждали до комнатной температуры и добавляли триацетоксиборогидрид натрия (0,548 г, 2,59 ммоль). После завершения добавления реакцию проводили при комнатной температуре в течение ночи. рН регулировали до 9-10 посредством добавления по каплям насыщенного раствора бикарбоната натрия. Реакционный раствор концентрировали при пониженном

давлении, и затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100: 0-19: 1) с получением трет-бутил-3-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]азетидин-1-карбоксилата (11a) (0,700 г, выход: > 99%).

5 LCMS масса/заряд = 542,3 [M+1]⁺.

Стадия 2.

1-[1-(Азетидин-3-ил)-4-пиперидил]-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (11b)

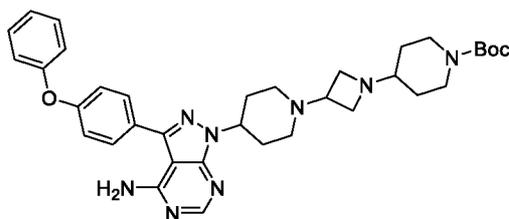


10 трет-Бутил-3-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]азетидин-1-карбоксилат (11a) (0,700 г, 1,29 ммоль) растворяли в 2 мл дихлорметана и добавляли 5 мл 4 н. раствора этилацетата хлороводорода, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и затем к остатку добавляли 20 мл
15 дихлорметана. рН регулировали до 9-10 с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия. Проводили разделение жидкости и органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-[1-(азетидин-3-ил)-4-пиперидил]-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (11b) (0,410 г, выход: 72%).

20 LCMS масса/заряд = 442,2 [M+1]⁺.

Стадия 3.

трет-Бутил-4-[3-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]азетидин-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат (11c)



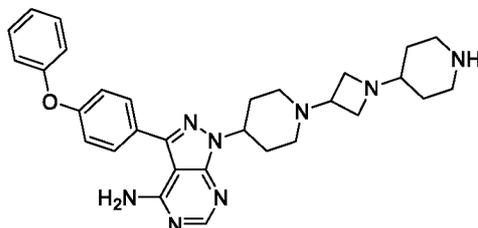
25 1-[1-(Азетидин-3-ил)-4-пиперидил]-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (11b) (0,410 г, 0,929 ммоль) растворяли в 5 мл 1,2-дихлорэтана и добавляли трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (0,222 г, 1,11 ммоль) и ледяную уксусную кислоту (0,296 г,

4,92 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 3 ч., затем охлаждали до комнатной температуры и добавляли триацетоксиборогидрид натрия (0,394 г, 1,86 ммоль). После завершения добавления реакцию проводили при комнатной температуре в течение ночи. pH регулировали до 9-10 посредством добавления по каплям насыщенного раствора бикарбоната натрия. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, и затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100: 0-19: 1) с получением трет-бутил-4-[3-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]азетидин-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата (11с) (0,380 г, выход: 66%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,35 (s, 1H), 7,67-7,61 (m, 2H), 7,43-7,35 (m, 2H), 7,21-7,12 (m, 3H), 7,11-7,05 (m, 2H), 5,56 (br, 2H), 4,82-4,72 (m, 1H), 4,07-3,93 (m, 2H), 3,72-3,55 (m, 2H), 3,15-2,87 (m, 5H), 2,81 (t, 2H), 2,49-2,35 (m, 2H), 2,17-1,97 (m, 5H), 1,75-1,67 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,35-1,25 (m, 2H).

Стадия 4.

3-(4-Феноксифенил)-1-[1-[1-(4-пиперидил)азетидин-3-ил]-4-пиперидил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (11d)

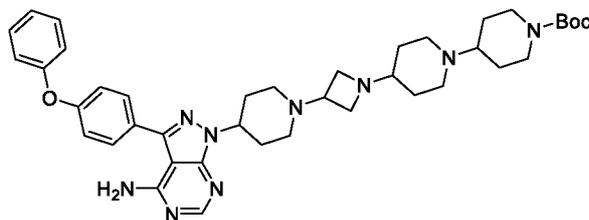


трет-Бутил-4-[3-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]азетидин-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат (11с) (0,380 г, 0,608 ммоль) растворяли в 2 мл дихлорметана и добавляли 5 мл 4 н. раствора этилацетата хлороводорода, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и затем к остатку добавляли 20 мл дихлорметана. pH регулировали до 9-10 с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия. Проводили разделение жидкости и органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(4-феноксифенил)-1-[1-[1-(4-пиперидил)азетидин-3-ил]-4-пиперидил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (11d) (0,256 г, выход: 80%).

LCMS масса/заряд = 263,3 [M/2 + 1]⁺.

Стадия 5.

трет-Бутил-4-[4-[3-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]азетидин-1-ил]-1-пиперидил]пиперидин-1-карбоксилат (11e)

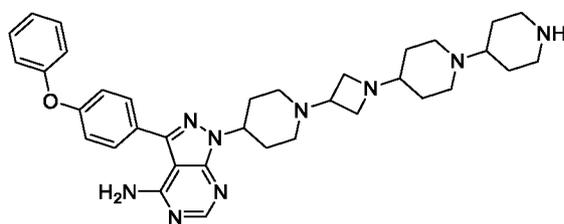


3-(4-Феноксифенил)-1-[1-[1-(4-пиперидил)азетидин-3-ил]-4-пиперидил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (11d) (0,256 г, 0,488 ммоль) растворяли в 3 мл 1,2-дихлорэтана и добавляли трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (0,117 г, 0,585 ммоль) и ледяную уксусную кислоту (0,155 г, 2,59 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 3 ч., затем охлаждали до комнатной температуры и добавляли триацетоксиборогидрид натрия (0,207 г, 0,976 ммоль). После завершения добавления реакцию проводили при комнатной температуре в течение ночи. рН регулировали до 9-10 посредством добавления по каплям насыщенного раствора бикарбоната натрия. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, и затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100: 0-19: 1) с получением трет-бутил-4-[4-[3-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]азетидин-1-ил]-1-пиперидил]пиперидин-1-карбоксилата (11e) (0,244 г, выход: 71%).

LCMS масса/заряд = 708,5 [M+1]⁺.

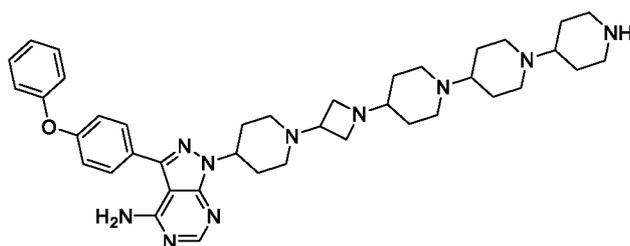
Стадия 6.

3-(4-Феноксифенил)-1-[1-[1-[1-(4-пиперидил)-4-пиперидил]азетидин-3-ил]-4-пиперидил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (11f)



трет-Бутил-4-[4-[3-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]азетидин-1-ил]-1-пиперидил]пиперидин-1-карбоксилат (11e) (0,244 г, 0,345 ммоль) растворяли в 2 мл дихлорметана и добавляли 5 мл 4 н. раствора этилацетата хлороводорода, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и затем к остатку

пиперидил]азетидин-3-ил]-4-пиперидил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (11h)

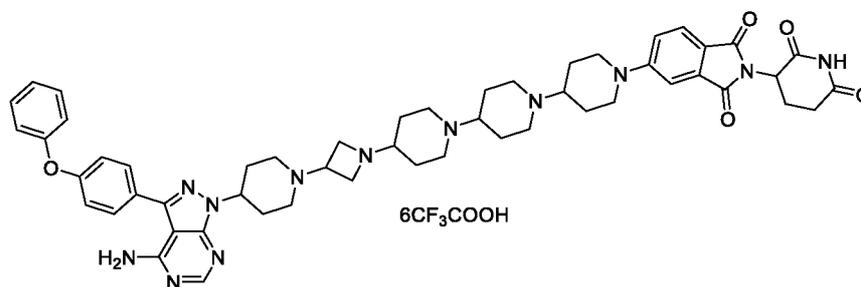


трет-Бутил-4-[4-[4-[3-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]азетидин-1-ил]-1-пиперидил]-1-пиперидил]пиперидин-1-карбоксилат (11g) (0,152 г, 0,192 ммоль) растворяли в 2 мл дихлорметана и добавляли 5 мл 4 н. раствора этилацетата хлороводорода, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и затем к остатку добавляли 20 мл дихлорметана. рН регулировали до 9-10 с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия. Проводили разделение жидкости, водный слой экстрагировали с помощью 100 мл дихлорметана/метанола (об./об.) = 10: 1 и органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(4-феноксифенил)-1-[1-[1-[1-(4-пиперидил)-4-пиперидил]-4-пиперидил]азетидин-3-ил]-4-пиперидил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (11h) (0,133 г, выход: > 99%).

LCMS масса/заряд = 346,4 [M/2 +1]⁺.

Стадия 9.

Гексафторацетат 5-[4-[4-[4-[3-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]азетидин-1-ил]-1-пиперидил]-1-пиперидил]-1-пиперидил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 11)



3-(4-Феноксифенил)-1-[1-[1-[1-[1-(4-пиперидил)-4-пиперидил]-4-пиперидил]азетидин-3-ил]-4-пиперидил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (11h) (0,130 г, 0,188 ммоль) растворяли в 2 мл диметилсульфоксида, добавляли 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (см. WO 2017197056 для получения информации о способе синтеза) (0,0676 г, 0,245 ммоль) и диизопропилэтиламин (0,122 г, 0,941 ммоль).

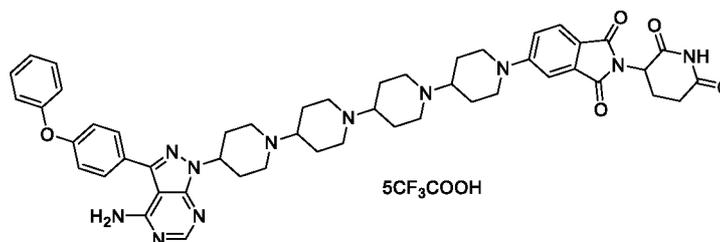
После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, к нему медленно по каплям добавляли 10 мл воды и фильтровали. Осадок на фильтре растворяли в 20 мл дихлорметана, затем промывали с помощью 5 мл насыщенного раствора хлорида натрия. Проводили
 5 разделение жидкости и органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт подвергали преп. HPLC (прибор и препаративная колонка: применяли Glison GX-281 для получения жидкой фазы, модель препаративной колонки: Sunfire C18, 5 мкм, внутренний диаметр × длина = 30 мм×150 мм). Способ получения. Неочищенный продукт растворяли с помощью метанола и
 10 диметилсульфоксида и фильтровали через фильтровальную мембрану с размером пор 0,45 мкм с получением раствора образца. Система-подвижная фаза: ацетонитрил/вода (содержащая 0,1% TFA). Способ градиентного элюирования: градиентное элюирование ацетонитрилом от 5% до 60% (время элюирования: 15 мин.), реакционную систему лиофилизировали с получением гексафторацетата 5-[4-[4-[4-[3-[4-[4-амино-3-(4-
 15 феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]азетидин-1-ил]-1-пиперидил]-1-пиперидил]-1-пиперидил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 11) (0,013 г, выход: 4%).

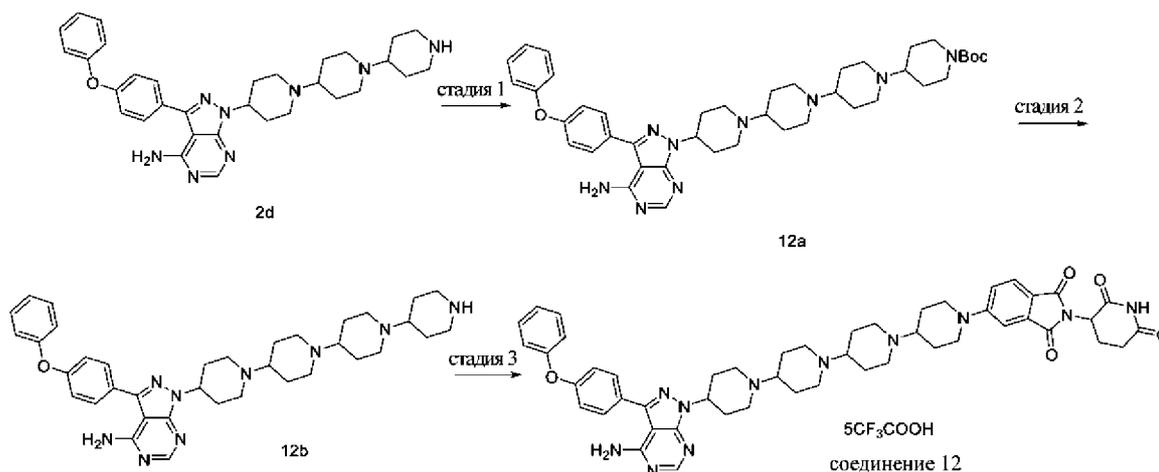
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,06 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,78-7,62 (m, 4H), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,36-7,28 (m, 1H), 7,26-7,06 (m, 5H), 5,08 (dd, 1H), 4,89-4,78(m, 1H), 4,31-4,10 (m,
 20 5H), 4,04-3,88 (m, 4H), 3,68-3,45 (m, 6H), 3,07-2,81 (m, 6H), 2,65-2,53 (m, 2H), 2,41-1,82 (m, 12H), 1,76-1,48 (m, 5H), 1,32-1,21 (m, 4H).

LCMS масса/заряд = 474,4 [M/2 + 1]⁺.

Пример 12.

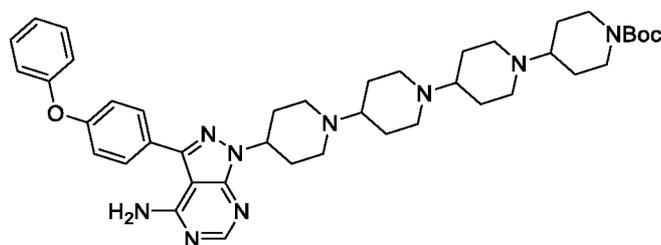
Пентагтрифторацетат 5-[4-[4-[4-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-
 25 d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]-1-пиперидил]-1-пиперидил]-1-пиперидил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (**соединение 12**)





Стадия 1.

трет-Бутил-4-[4-[4-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]-1-пиперидил]-1-пиперидил]пиперидин-1-карбоксилат (12a)



5

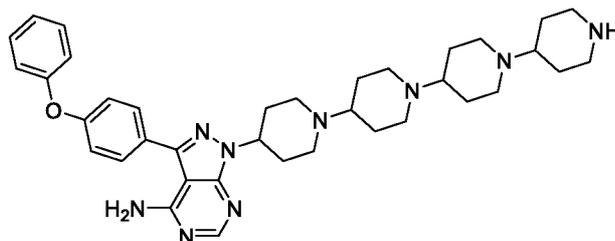
3-(4-Феноксифенил)-1-[1-[1-(4-пиперидил)-4-пиперидил]-4-пиперидил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (2d) (0,8 г, 1,45 ммоль) растворяли в 20 мл 1,2-дихлорэтана и добавляли *N*-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидон (0,9 г, 4,51 ммоль), затем добавляли уксусную кислоту (0,4 г, 6,67 ммоль) и безводный сульфат натрия (1 г). После завершения добавления реакцию проводили при 85°C в течение 3 ч. и охлаждали до комнатной температуры, добавляли триацетоксиборогидрид натрия (2 г, 9,43 ммоль) и смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение ночи. pH регулировали до 9-10 посредством добавления по каплям насыщенного раствора бикарбоната натрия и органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH (об./об.) = 50/1-5/1) с получением трет-бутил-4-[4-[4-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]-1-пиперидил]-1-пиперидил]пиперидин-1-карбоксилата (12a) (0,7 г, выход: 70%).

LCMS масса/заряд = 736,5 [M+1]⁺.

20

Стадия 2.

3-(4-Феноксифенил)-1-[1-[1-[1-(4-пиперидил)-4-пиперидил]-4-пиперидил]-4-пиперидил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (12b)

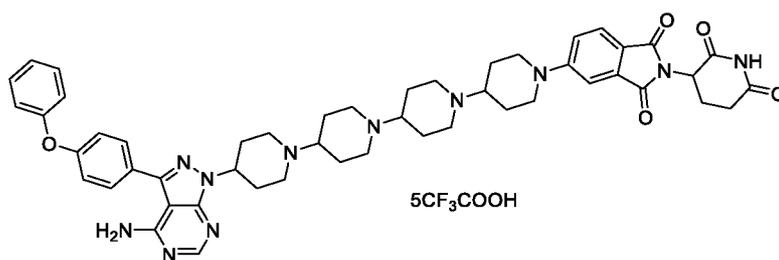


трет-Бутил-4-[4-[4-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]-1-пиперидил]-1-пиперидил]пиперидин-1-карбоксилат (12a) (0,7 г, 0,95 ммоль) растворяли в 5 мл дихлорметана и добавляли 5 мл трифторуксусной кислоты, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении и добавляли 20 мл дихлорметана и 2 мл этанола, и полученный раствор промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, водную фазу дополнительно экстрагировали с помощью 20 мл дихлорметана и 2 мл этанола, и органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(4-феноксифенил)-1-[1-[1-[1-(4-пиперидил)-4-пиперидил]-4-пиперидил]-4-пиперидил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-

LCMS масса/заряд = 636,3 [M+1]⁺.

Стадия 3.

Пентатрифторацетат 5-[4-[4-[4-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]-1-пиперидил]-1-пиперидил]-1-пиперидил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 12)



3-(4-Феноксифенил)-1-[1-[1-[1-(4-пиперидил)-4-пиперидил]-4-пиперидил]-4-пиперидил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (12b) (0,25 г, 0,39 ммоль), 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (см. WO 2017197056 для получения информации о способе синтеза) (0,11 г, 0,39 ммоль) и триэтиламин (0,12 г, 1,2 ммоль) растворяли в 3 мл DMSO и смешанный раствор нагревали до 90°C и перемешивали в течение 12 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли 10 мл воды, и фильтровали. Осадок на фильтре подвергали преп. HPLC (прибор и препаративная колонка: применяли Glison GX-281 для получения жидкой фазы, модель препаративной

колонки: Sunfire C18, 5 мкм, внутренний диаметр × длина = 30 мм×150 мм). Способ получения. Неочищенный продукт растворяли с помощью метанола и диметилсульфоксида и фильтровали через фильтровальную мембрану с размером пор 0,45 мкм с получением раствора образца. Система-подвижная фаза: ацетонитрил/вода (содержащая 0,1% TFA).

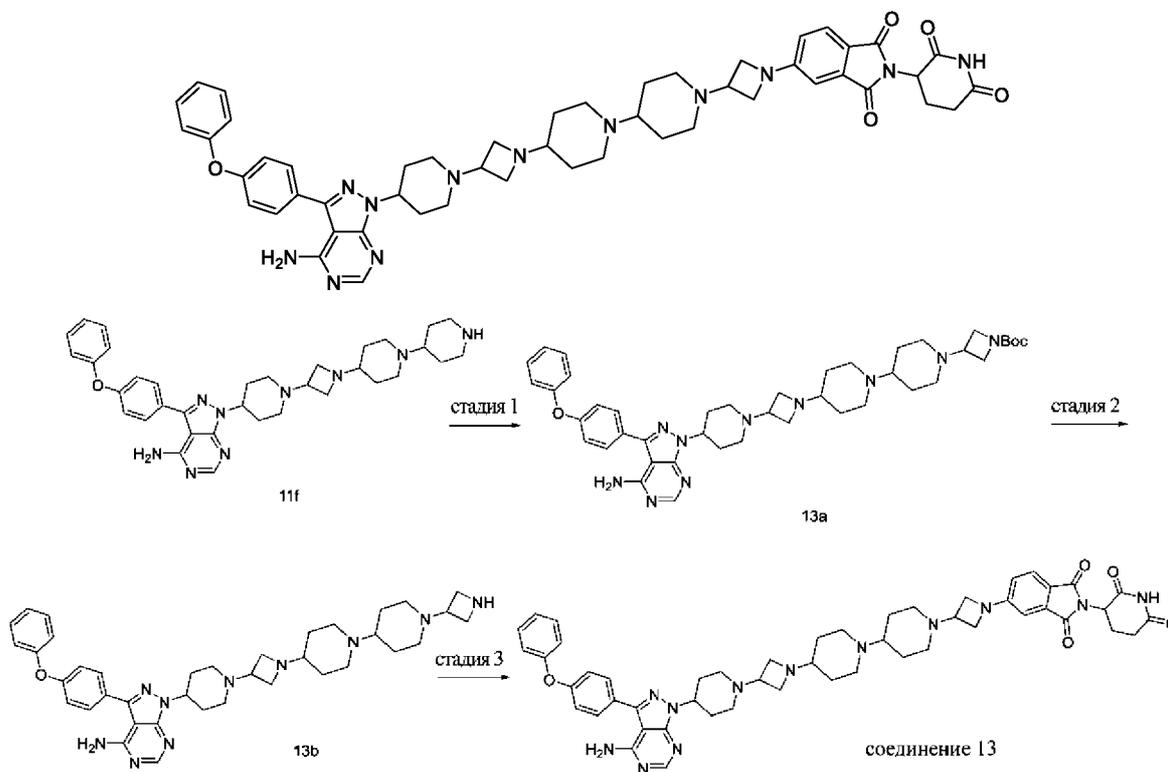
5 Способ градиентного элюирования: градиентное элюирование ацетонитрилом от 5% до 60% (время элюирования: 15 мин.), реакционную систему лиофилизировали с получением пентагидроацетата
 5-[4-[4-[4-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]-1-пиперидил]-1-пиперидил]-1-пиперидил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 12) (0,15 г, выход: 28%).

10 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,07 (s, 1H), 10,05 (br, 2H), 8,33 (s, 1H), 7,75 - 7,62 (m, 3H), 7,48 - 7,39 (m, 3H), 7,35 - 7,29 (m, 1H), 7,24 - 7,10 (m, 5H), 5,27 - 5,04 (m, 3H), 5,04 - 4,35 (br, 5H), 4,30 - 4,20 (m, 2H), 3,73 - 3,43 (m, 8H), 3,13 - 2,84 (m, 6H), 2,64 - 2,54 (m, 2H), 2,40 - 2,17 (m, 6H), 2,15 - 1,87 (m, 7H), 1,77 - 1,60 (m, 2H).

LCMS масса/заряд = 892,4 [M+1] $^+$.

15 **Пример 13.**

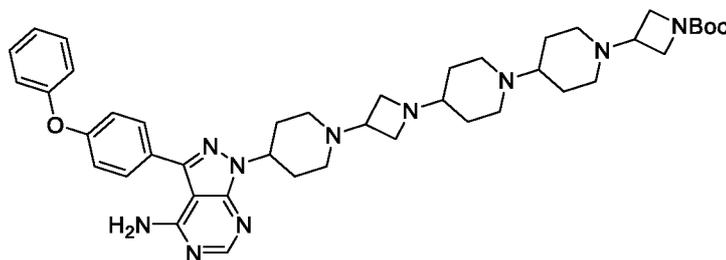
5-[3-[4-[4-[3-[4-[4-Амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]азетидин-1-ил]-1-пиперидил]-1-пиперидил]азетидин-1-ил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 13**)



20

Стадия 1.

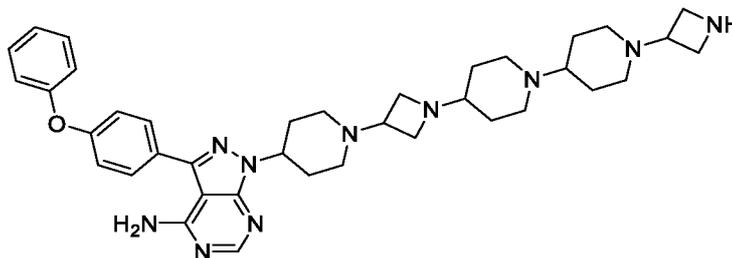
трет-Бутил-3-[4-[4-[3-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]азетидин-1-ил]-1-пиперидил]-1-пиперидил]азетидин-1-карбоксилат (13a)



В реакционную колбу объемом 50 мл последовательно добавляли 3-(4-феноксифенил)-
 5 1-[1-[1-[1-(4-пиперидил)-4-пиперидил]азетидин-3-ил]-4-пиперидил]пиразоло[3,4-
 d]пиримидин-4-амин (11f) (420 мг, 0,69 ммоль), уксусную кислоту (41,4 мг, 0,69 ммоль),
 трет-бутил 3-оксо-азетидин-1-карбоксилат (118 мг, 0,69 ммоль), триацетоксиборогидрид
 натрия (292,5 мг, 1,38 ммоль) и дихлорметан (20 мл). После завершения добавления
 10 реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционный
 раствор отфильтровывали с отсасыванием и фильтрат промывали насыщенным раствором
 бикарбоната натрия (8 мл). Проводили разделение жидкости, затем органический слой
 высушивали над безводным сульфатом натрия, отфильтровывали с отсасыванием и
 фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-3-[4-[4-[3-
 15 [4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]азетидин-
 1-ил]-1-пиперидил]-1-пиперидил]азетидин-1-карбоксилата (13a) (350 мг, выход: 67%).

Стадия 2.

1-[1-[1-[1-[1-(Азетидин-3-ил)-4-пиперидил]-4-пиперидил]азетидин-3-ил]-4-
 пиперидил]-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (13b)

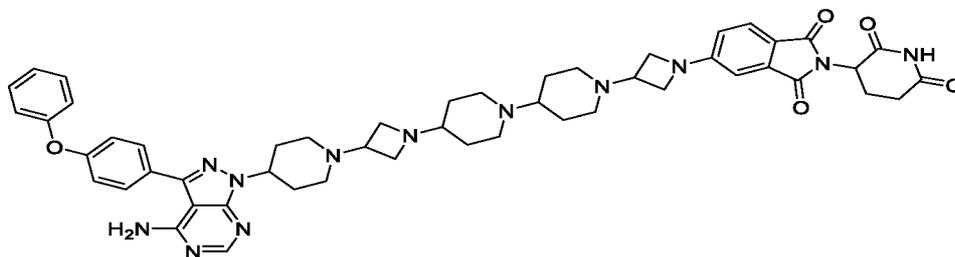


трет-Бутил-3-[4-[4-[3-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-
 20 ил]-1-пиперидил]азетидин-1-ил]-1-пиперидил]-1-пиперидил]азетидин-1-карбоксилат (13a)
 (350 мг, 0,46 ммоль) растворяли в 8 мл 4 н. раствора этилацетата хлороводорода и добавляли
 5 мл метанола, реакцию проводили при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный
 раствор непосредственно концентрировали, затем реакционную систему разбавляли
 25 этилацетатом (30 мл), гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и
 экстрагировали этилацетатом (5 мл × 3). Органическую фазу объединяли, высушивали над

безводным сульфатом натрия и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 1-[1-[1-[1-[1-(азетидин-3-ил)-4-пиперидил]-4-пиперидил]азетидин-3-ил]-4-пиперидил]-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (13b) (180 мг, выход: 59%).

5 Стадия 3.

5-[3-[4-[4-[3-[4-[4-Амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]азетидин-1-ил]-1-пиперидил]-1-пиперидил]азетидин-1-ил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 13)



10 1-[1-[1-[1-[1-(Азетидин-3-ил)-4-пиперидил]-4-пиперидил]азетидин-3-ил]-4-пиперидил]-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (13b) (180 мг, 0,27 ммоль) растворяли in DMSO (20 мл) и при комнатной температуре добавляли 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (см. WO 2017197056 для получения информации о способе синтеза) (74,5 мг, 0,27 ммоль) и DIPEA (174,4 мг, 1,35 ммоль),
 15 реакцию смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. К реакционному раствору добавляли 50 мл воды, водную фазу экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3) и органическую фазу объединяли, промывали водой (20 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100: 1-20: 1) с
 20 получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт подвергали преп. HPLC (прибор и препаративная колонка: применяли Glison GX-281 для получения жидкой фазы, модель препаративной колонки: Sunfire C18, 5 мкм, внутренний диаметр × длина = 30 мм×150 мм). Способ получения. Неочищенный продукт растворяли с помощью метанола и диметилсульфоксида и фильтровали через фильтровальную мембрану с размером пор 0,45
 25 мкм с получением раствора образца. Система-подвижная фаза: ацетонитрил/вода (содержащая 0,1% TFA). Способ градиентного элюирования: градиентное элюирование ацетонитрилом от 5% до 60% (время элюирования: 15 мин.), полученный продукт подщелачивали и концентрировали с получением 5-[3-[4-[4-[3-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]азетидин-1-ил]-1-пиперидил]-1-пиперидил]азетидин-1-ил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-

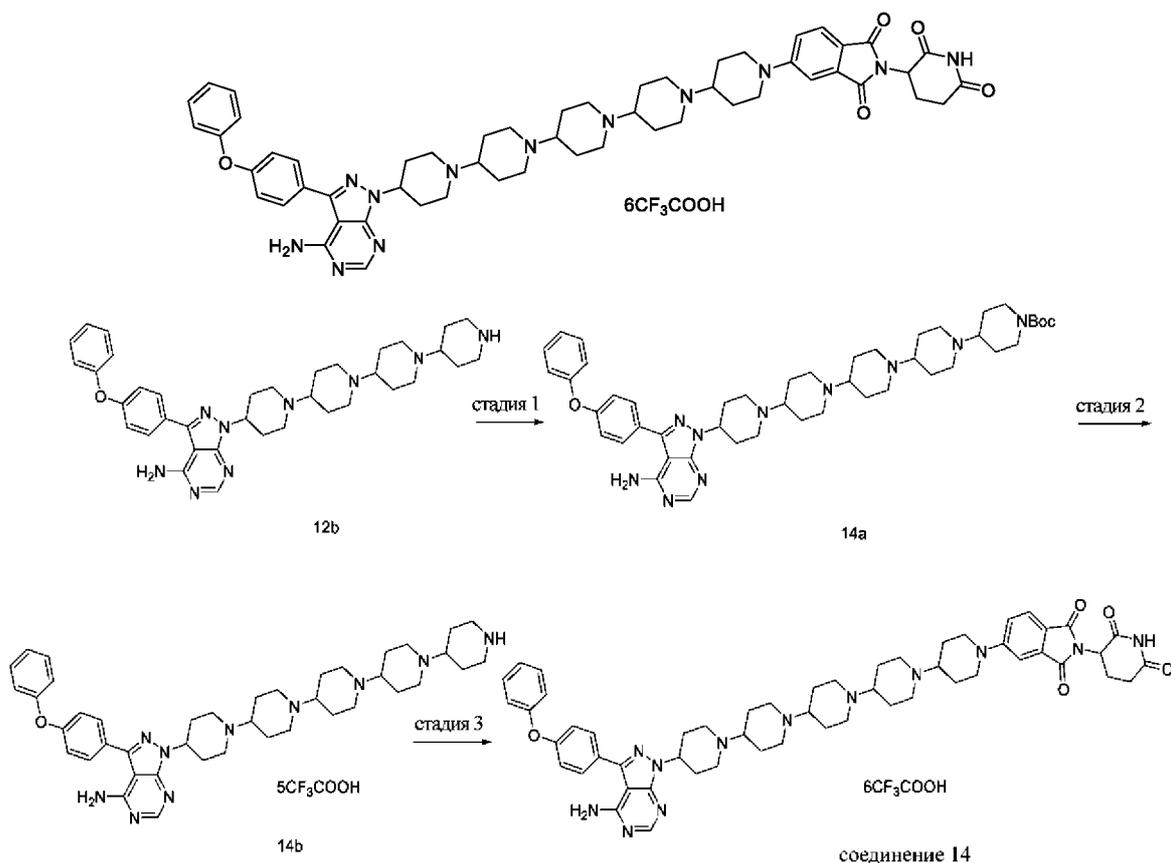
диона (соединение 13) (63 мг, выход: 25%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,37 (s, 1H), 7,74 - 7,49 (m, 4H), 7,43 - 7,34 (m, 2H), 7,18 - 7,13 (m, 3H), 7,09 - 7,04 (m, 2H), 6,77 (d, 1H), 6,51 (dd, 1H), 5,67 (br, 2H), 5,01 - 4,88 (m, 2H), 4,34 - 4,20 (m, 1H), 4,08 (t, 2H), 3,90 - 3,82 (m, 2H), 3,58 - 3,50 (m, 2H), 3,38 - 3,30 (m, 1H), 3,13 - 3,05 (m, 1H), 3,00 - 2,70 (m, 11H), 2,46 (t, 2H), 2,38 - 2,29 (m, 2H), 2,19 - 2,14 (m, 2H), 1,94 - 1,86 (m, 6H), 1,81 - 1,74 (m, 2H), 1,67-1,59 (m, 2H), 1,44 - 1,39 (m, 2H), 0,99 - 0,90 (m, 2H).

LCMS масса/заряд = 460,4 $[\text{M}/2 + 1]^+$.

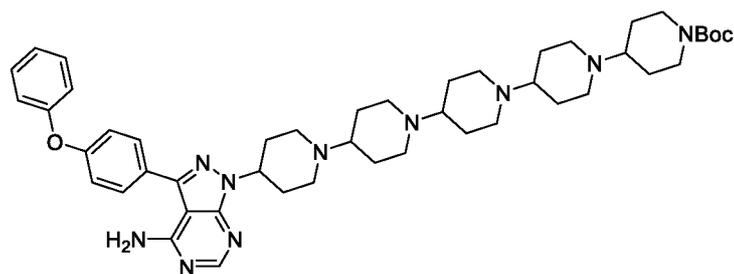
Пример 14.

10 Гексафторацетат 5-[4-[4-[4-[4-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]-1-пиперидил]-1-пиперидил]-1-пиперидил]-1-пиперидил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 14)



15 Стадия 1.

трет-Бутил-4-[4-[4-[4-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]-1-пиперидил]-1-пиперидил]-1-пиперидил]пиперидин-1-карбоксилат (14а)

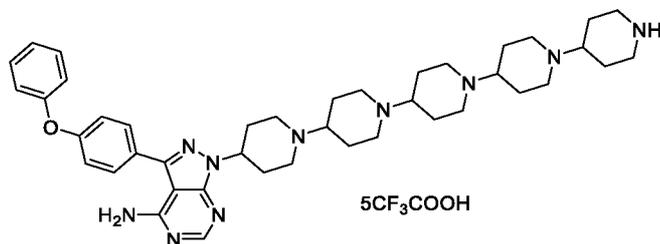


3-(4-Феноксифенил)-1-[1-[1-[1-(4-пиперидил)-4-пиперидил]-4-пиперидил]-4-пиперидил]пирозоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (12b) (0,3 г, 0,47 ммоль) растворяли в 20 мл 1,2-дихлорэтана и добавляли *N*-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидон (0,28 г, 1,42 ммоль), затем добавляли уксусную кислоту (0,14 г, 2,36 ммоль) и 0,5 г безводного сульфата натрия. После завершения добавления смесь нагревали до 85°C и подвергали реакции в течение 3 ч., и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли триацетоксиборогидрид натрия (0,5 г, 2,36 ммоль) и смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение ночи. pH регулировали до 9-10 посредством добавления по каплям насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH (об./об.) = 50/1-5/1) с получением трет-бутил-4-[4-[4-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пирозоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]-1-пиперидил]-1-пиперидил]-1-пиперидил]пиперидин-1-карбоксилат (14a) (0,13 г, выход: 33%).

LCMS масса/заряд = 819,5 [M+1]⁺.

Стадия 2.

Пентатрифторацетат 3-(4-феноксифенил)-1-[1-[1-[1-[1-(4-пиперидил)-4-пиперидил]-4-пиперидил]-4-пиперидил]-4-пиперидил]пирозоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (14b)

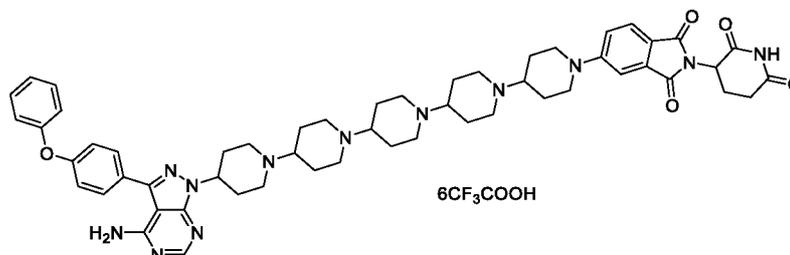


трет-Бутил-4-[4-[4-[4-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пирозоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]-1-пиперидил]-1-пиперидил]-1-пиперидил]пиперидин-1-карбоксилат (14a) (0,13 г, 0,16 ммоль) растворяли в 2 мл DCM и добавляли 2 мл трифторуксусной кислоты. После завершения добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт непосредственно применяли в следующей стадии.

LCMS масса/заряд = 719,5 [M+1]⁺.

Стадия 3.

Гексафторацетат 5-[4-[4-[4-[4-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]-1-пиперидил]-1-пиперидил]-1-пиперидил]-1-пиперидил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 14)



Пентафторацетат 3-(4-феноксифенил)-1-[1-[1-[1-[1-(4-пиперидил)-4-пиперидил]-4-пиперидил]-4-пиперидил]-4-пиперидил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (14b) (0,20 г, 0,16 ммоль), 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (см. WO 2017197056 для получения информации о способе синтеза) (0,05 г, 0,17 ммоль) и триэтиламин (0,12 г, 1,2 ммоль) растворяли в 3 мл DMSO и смешанный раствор нагревали до 120°C и перемешивали в течение 6 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли 10 мл воды и фильтровали. Осадок на фильтре подвергали преп. HPLC (прибор и препаративная колонка: применяли Glison GX-281 для получения жидкой фазы, модель препаративной колонки: Sunfire C18, 5 мкм, внутренний диаметр × длина = 30 мм×150 мм). Способ получения. Неочищенный продукт растворяли с помощью метанола и диметилсульфоксида и фильтровали через фильтровальную мембрану с размером пор 0,45 мкм с получением раствора образца. Система-подвижная фаза: ацетонитрил/вода (содержащая 0,1% TFA). Способ градиентного элюирования: градиентное элюирование ацетонитрилом в концентрации (об./об., также ниже) от 5% до концентрации 60% (время элюирования: 15 мин.), реакцию систему лиофилизировали с получением гексафторацетата 5-[4-[4-[4-[4-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]-1-пиперидил]-1-пиперидил]-1-пиперидил]-1-пиперидил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 14) (0,06 г, выход: 25%).

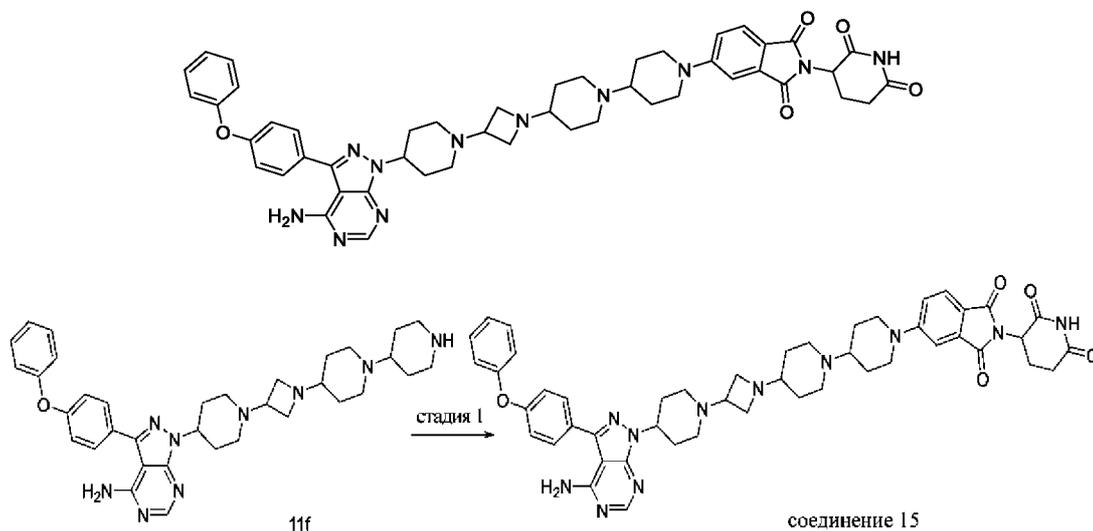
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,06 (s, 1H), 10,01 (br, 2H), 8,32 (s, 1H), 7,74 - 7,62 (m, 3H), 7,48 - 7,40 (m, 3H), 7,35 - 7,28 (m, 1H), 7,24 - 7,10 (m, 5H), 5,24 - 4,92 (m, 3H), 4,60 - 4,17 (m, 9H), 3,75 - 3,45 (m, 11H), 3,13 - 2,85 (m, 8H), 2,67 - 2,56 (m, 2H), 2,40 - 2,20 (m, 7H), 2,14 - 1,88 (m, 8H), 1,77 - 1,57 (m, 2H).

LCMS масса/заряд = 975,5 [M+1]⁺.

Пример 15.

5-[4-[4-[3-[4-[4-Амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]азетидин-1-ил]-1-пиперидил]-1-пиперидил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 15**)

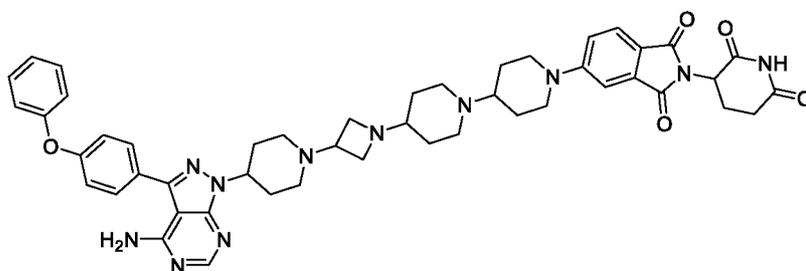
5



Стадия 1.

5-[4-[4-[3-[4-[4-Амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]азетидин-1-ил]-1-пиперидил]-1-пиперидил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 15**)

10



3-(4-Феноксифенил)-1-[1-[1-[1-(4-пиперидил)-4-пиперидил]азетидин-3-ил]-4-пиперидил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (11f) (164 мг, 0,27 ммоль) растворяли в 20 мл DMSO и при комнатной температуре добавляли 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (см. WO 2017197056 для получения информации о способе синтеза) (74,5 мг, 0,27 ммоль) и DIPEA (174,4 мг, 1,35 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. К реакционному раствору добавляли 50 мл воды, водную фазу экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3) и органическую фазу объединяли, промывали водой (20 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100: 1-20: 1) с получением

20

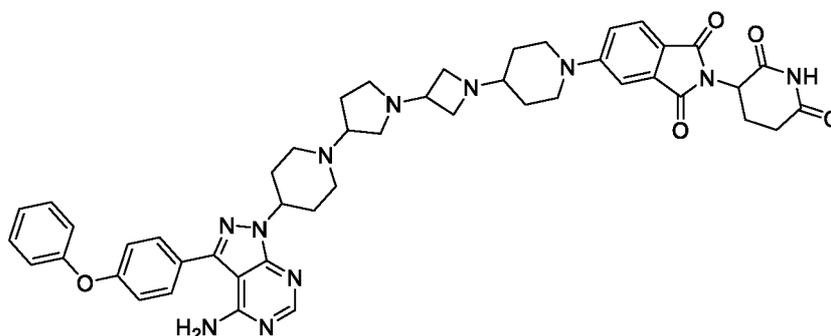
неочищенного продукта. Неочищенный продукт подвергали преп. HPLC (прибор и препаративная колонка: применяли Glison GX-281 для получения жидкой фазы, модель препаративной колонки: Sunfire C18, 5 мкм внутренний диаметр × длина = 30 мм × 150 мм).
 5 Способ получения. Неочищенный продукт растворяли с помощью метанола и диметилсульфоксида и фильтровали через фильтровальную мембрану с размером пор 0,45 мкм с получением раствора образца. Система-подвижная фаза: ацетонитрил/вода (содержащая 0,1% TFA). Способ градиентного элюирования: градиентное элюирование ацетонитрилом в концентрации от 5% до концентрации 60% (время элюирования: 15 мин.),
 10 полученный продукт подщелачивали и концентрировали с получением 5-[4-[4-[3-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]азетидин-1-ил]-1-пиперидил]-1-пиперидил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 15) (58 мг, выход: 25%).

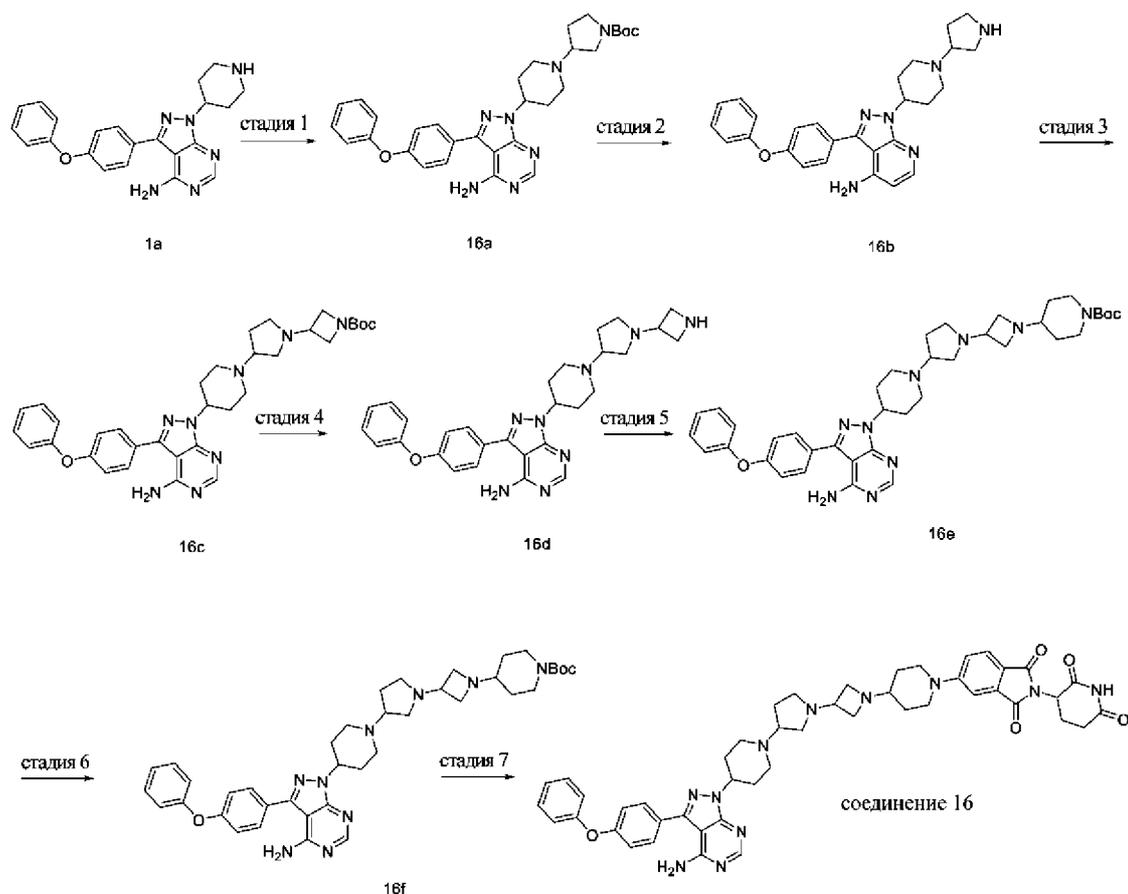
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,38 (s, 1H), 7,75 - 7,58 (m, 4H), 7,54 - 7,51 (m, 1H), 7,40 - 7,36 (m, 2H), 7,17 - 7,13 (m, 3H), 7,08 - 7,02 (m, 3H), 5,65 (s, 2H), 4,95 - 4,91 (m, 2H), 4,32 - 4,20 (m, 1H), 3,97 (d, 2H), 3,61 (s, 1H), 3,53 (s, 1H), 3,11 - 3,10 (m, 1H), 2,99 - 2,90 (m, 7H),
 15 2,86 - 2,85 (m, 1H), 2,80 - 2,69 (m, 3H), 2,60 - 2,59 (m, 1H), 2,49 - 2,44 (m, 1H), 2,27 - 2,14 (m, 4H), 1,95 - 1,86 (m, 6H), 1,77 - 1,72 (m, 2H), 1,67 - 1,61 (m, 2H), 0,96 - 0,94 (m, 2H).

LCMS масса/заряд = 864,5 [M+1]⁺.

Пример 16.

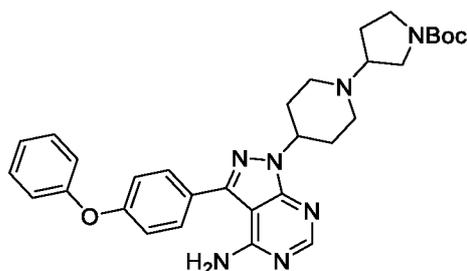
20 5-[4-[3-[3-[4-[4-Амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]пирролидин-1-ил]азетидин-1-ил]-1-пиперидил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 16)





Стадия 1.

трет-Бутил-3-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]пирролидин-1-карбоксилат (16a)



5

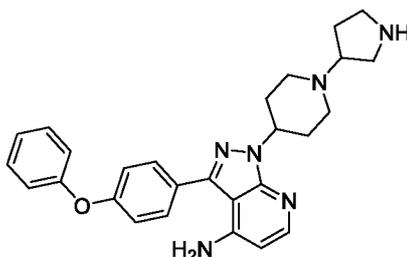
В реакционную колбу объемом 50 мл последовательно добавляли 3-(4-феноксифенил)-1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (1a) (см. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 9625-9638 для получения информации о способе синтеза) (1,16 г, 3 ммоль), уксусную кислоту (180 мг, 3 ммоль), трет-бутил 3-оксо-пирролидин-1-карбоксилат (555,7 мг, 3 ммоль), триацетоксиборогидрид натрия (953,7 мг, 4,5 ммоль) и дихлорметан (40 мл). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционный раствор отфильтровывали с отсасыванием и фильтрат промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (30 мл). Проводили разделение жидкости, затем органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, отфильтровывали

10

с отсасыванием и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-3-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]пирролидин-1-карбоксилата (16а) (1,2 г, выход: 72%).

Стадия 2.

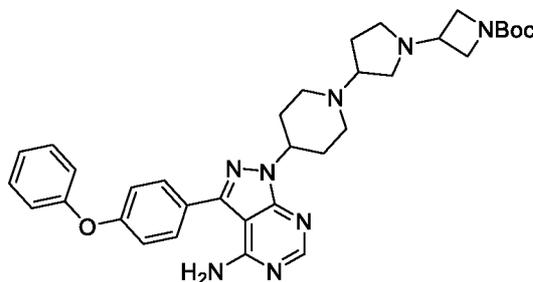
5 3-(4-Феноксифенил)-1-(1-пирролидин-3-ил-4-пиперидил)пиразоло[3,4-b]пиримидин-4-амин (16b)



10 трет-Бутил-3-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]пирролидин-1-карбоксилат (16а) (1,1 г, 2 ммоль) растворяли в 10 мл 4 н. раствора этилацетата хлороводорода и добавляли 5 мл метанола, реакцию проводили при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор непосредственно концентрировали, затем
15 реакцию систему разбавляли этилацетатом (30 мл), гасили насыщенным бикарбонатом натрия (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (5 мл × 3). Органическую фазу объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(4-феноксифенил)-1-(1-пирролидин-3-ил-4-пиперидил)пиразоло[3,4-b]пиримидин-4-амин (16b) (837 мг, выход: 92%).

Стадия 3.

трет-Бутил-3-[3-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]пирролидин-1-ил]азетидин-1-карбоксилат (16с)



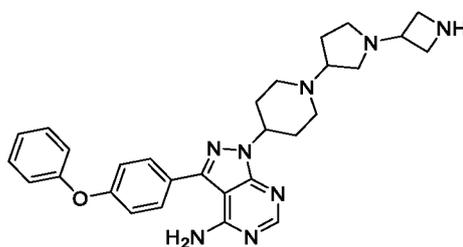
20 В реакционную колбу объемом 50 мл последовательно добавляли 3-(4-феноксифенил)-1-(1-пирролидин-3-ил-4-пиперидил)пиразоло[3,4-b]пиримидин-4-амин (16b) (837 мг, 1,84 ммоль), уксусную кислоту (110,4 мг, 1,84 ммоль), трет-бутил-3-оксо-азетидин-1-карбоксилат (315 мг, 1,84 ммоль), триацетоксиборогидрид натрия (924 мг, 4,36 ммоль) и
25 дихлорметан (40 мл). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при

комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционный раствор отфильтровывали с отсасыванием и фильтрат промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл). Проводили разделение жидкости, затем органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, отфильтровывали с отсасыванием и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-3-[3-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]пирролидин-1-ил]азетидин-1-карбоксилата (16с) (680 мг, выход: 61%).

LCMS масса/заряд = 611,4 [M+1]⁺.

Стадия 4.

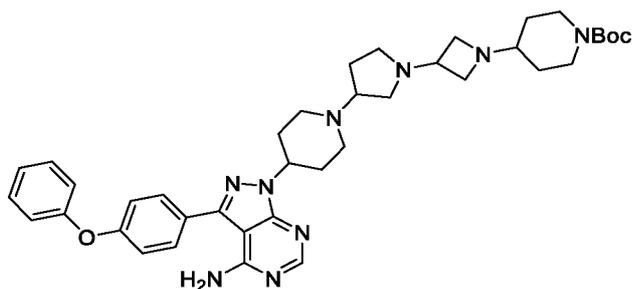
1-[1-[1-(Азетидин-3-ил)пирролидин-3-ил]-4-пиперидил]-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (16d)



трет-Бутил-3-[3-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]пирролидин-1-ил]азетидин-1-карбоксилат (16с) (680 мг, 1,11 ммоль) растворяли в 8 мл 4 н. раствора этилацетата хлороводорода и добавляли 5 мл метанола, реакцию проводили при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор непосредственно концентрировали, затем реакцию систему разбавляли этилацетатом (30 мл), гасили насыщенным бикарбонатом натрия (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (5 мл × 3). Органическую фазу объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 1-[1-[1-(азетидин-3-ил)пирролидин-3-ил]-4-пиперидил]-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (16d) (420 мг, выход: 74%).

Стадия 5.

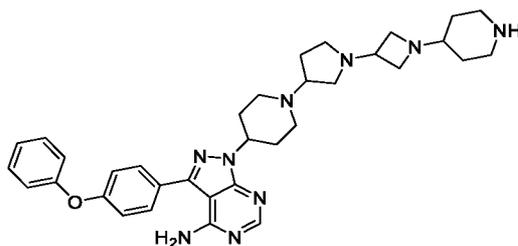
трет-Бутил-4-[3-[3-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]пирролидин-1-ил]азетидин-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат (16е)



В реакционную колбу объемом 50 мл последовательно добавляли 1-[1-[1-(азетидин-3-ил)пирролидин-3-ил]-4-пиперидил]-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (16d) (420 мг, 0,82 ммоль), уксусную кислоту (49,2 мг, 0,82 ммоль), трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (163,4 мг, 0,82 ммоль), триацетоксиборогидрид натрия (348 мг, 1,64 ммоль) и дихлорметан (35 мл). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционный раствор отфильтровывали с отсасыванием и фильтрат промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (15 мл). Проводили разделение жидкости, затем органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, отфильтровывали с отсасыванием и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-[3-[3-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]пирролидин-1-ил]азетидин-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата (16e) (320 мг, выход: 56%).

Стадия 6.

3-(4-Феноксифенил)-1-[1-[1-[1-(4-пиперидил)азетидин-3-ил]пирролидин-3-ил]-4-пиперидил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (16f)

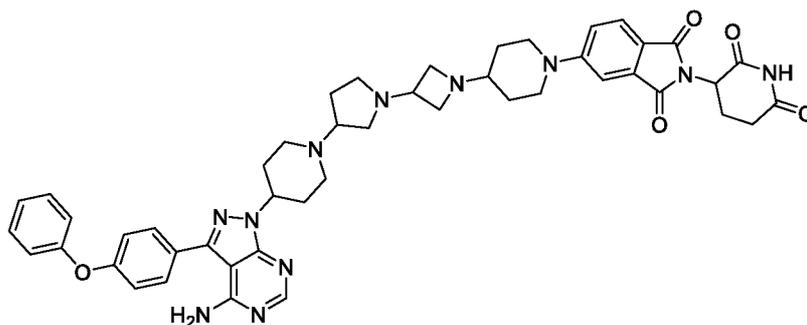


трет-Бутил-4-[3-[3-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]пирролидин-1-ил]азетидин-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат (16e) (320 мг, 0,46 ммоль) растворяли в 8 мл 4 н. раствора этилацетата хлороводорода и добавляли 5 мл метанола, реакцию проводили при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор непосредственно концентрировали, затем реакционную систему разбавляли этилацетатом (30 мл), гасили насыщенным бикарбонатом натрия (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (5 мл × 3). Органическую фазу объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с

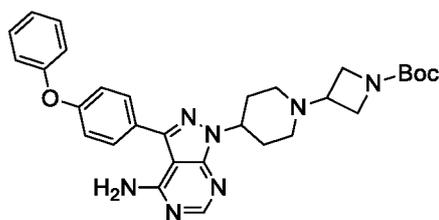
получением 3-(4-феноксифенил)-1-[1-[1-[1-(4-пиперидил)азетидин-3-ил]пирролидин-3-ил]-4-пиперидил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (16f) (210 мг, выход: 77%).

Стадия 7.

5 5-[4-[3-[3-[4-[4-Амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]пирролидин-1-ил]азетидин-1-ил]-1-пиперидил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 16)



3-(4-Феноксифенил)-1-[1-[1-[1-(4-пиперидил)азетидин-3-ил]пирролидин-3-ил]-4-пиперидил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (16f) (210 мг, 0,35 ммоль) растворяли в DMSO (20 мл) и при комнатной температуре добавляли 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (см. WO 2017197056 для получения информации о способе синтеза) (96,7 мг, 0,35 ммоль) и DIPEA (174,4 мг, 1,35 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. К реакционному раствору добавляли 50 мл воды и слои отделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3) и органическую фазу объединяли, промывали водой (20 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100: 1-20: 1) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт подвергали преп. HPLC (прибор и препаративная колонка: применяли Glison GX-281 для получения жидкой фазы, модель препаративной колонки: Sunfire C18, 5 мкм, внутренний диаметр × длина = 30 мм×150 мм). Способ получения. Неочищенный продукт растворяли с помощью метанола и диметилсульфоксида и фильтровали через фильтровальную мембрану с размером пор 0,45 мкм с получением раствора образца. Система-подвижная фаза: ацетонитрил/вода (содержащая 0,1% TFA). Способ градиентного элюирования: градиентное элюирование ацетонитрилом в концентрации от 5% до концентрации 60% (время элюирования: 15 мин.), полученный продукт подщелачивали и концентрировали с получением 5-[4-[3-[3-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]пирролидин-1-ил]азетидин-1-ил]-1-пиперидил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона

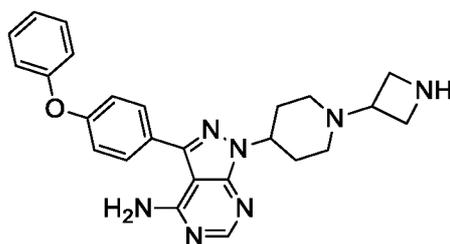


3-(4-Феноксифенил)-1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (1a) (см. *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 9625-9638 для получения информации о способе синтеза) (0,500 г, 1,29 ммоль) растворяли в 5 мл 1,2-дихлорэтана и последовательно добавляли трет-бутил-3-оксазетидин-1-карбоксилат (0,266 г, 1,55 ммоль) и ледяную уксусную кислоту (0,412 г, 6,86 ммоль). После завершения добавления реакцию проводили при 65°C в течение 3 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли триацетоксиборогидрид натрия (0,548 г, 2,59 ммоль). После завершения добавления реакцию проводили при комнатной температуре в течение ночи. К реакционному раствору добавляли по каплям насыщенный раствор бикарбоната натрия для регулирования рН до 9-10 и раствор концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100: 0-19: 1) с получением трет-бутил-3-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]азетидин-1-карбоксилата (17a) (0,700 г, выход: > 99%).

LCMS масса/заряд = 542,3 [M+1]⁺.

Стадия 2.

1-[1-(Азетидин-3-ил)-4-пиперидил]-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (17b)



трет-Бутил-3-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]азетидин-1-карбоксилат (17a) (0,700 г, 1,29 ммоль) растворяли в 2 мл дихлорметана и добавляли 5 мл 4 н. раствора этилацетата хлороводорода, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и затем к остатку добавляли 20 мл дихлорметана. рН регулировали до 9-10 с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия. Проводили разделение жидкости и органический слой высушивали над безводным

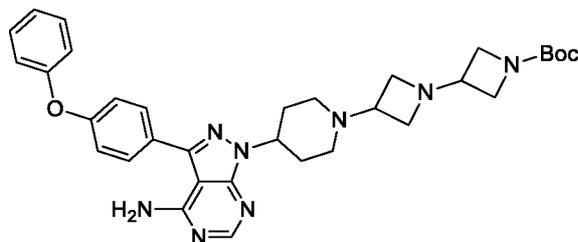
сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-[1-(азетидин-3-ил)-4-пиперидил]-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (17b) (0,410 г, выход: 72%).

LCMS масса/заряд = 442,2 [M+1]⁺.

5

Стадия 3.

трет-Бутил-3-[3-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]азетидин-1-ил]азетидин-1-карбоксилат (17c)



10

1-[1-(Азетидин-3-ил)-4-пиперидил]-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (17b) (0,200 г, 0,453 ммоль) растворяли в 5 мл 1,2-дихлорэтана и последовательно добавляли трет-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилат (0,116 г, 0,680 ммоль) и ледяную уксусную кислоту (0,0544 г, 0,906 ммоль). После завершения добавления реакцию проводили при 65°C в течение 3 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли триацетоксиборогидрид натрия (0,192 г, 0,906 ммоль). После завершения добавления реакцию проводили при комнатной температуре в течение ночи. рН регулировали до 9-10 посредством добавления по каплям насыщенного раствора бикарбоната натрия к реакционному раствору. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, и затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100: 0-19: 1) с получением трет-бутил-3-[3-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]азетидин-1-ил]азетидин-1-карбоксилат (17c) (0,150 г, выход: 56%).

15

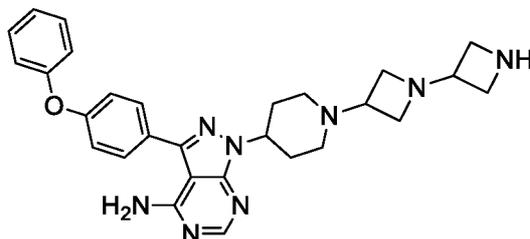
20

LCMS масса/заряд = 597,3 [M+1]⁺.

Стадия 4.

1-[1-[1-(Азетидин-3-ил)азетидин-3-ил]-4-пиперидил]-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (17d)

25

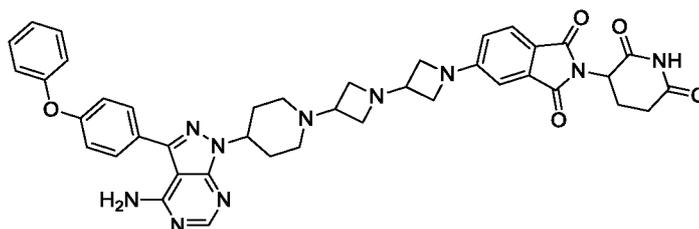


трет-Бутил-3-[3-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]азетидин-1-ил]азетидин-1-карбоксилат (17с) (0,140 г, 0,235 ммоль) растворяли в 2 мл дихлорметана и добавляли 5 мл 4 н. раствора этилацетата хлороводорода, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и затем к остатку добавляли 20 мл дихлорметана. рН регулировали до 9-10 с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия. Проводили разделение жидкости и органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-[1-[1-(азетидин-3-ил)азетидин-3-ил]-4-пиперидил]-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (17d) (0,100 г, выход: 86%).

LCMS масса/заряд = 497,3 [M+1]⁺.

Стадия 5.

5-[3-[3-[4-[4-Амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]азетидин-1-ил]азетидин-1-ил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 17)



1-[1-[1-(Азетидин-3-ил)азетидин-3-ил]-4-пиперидил]-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (17d) (0,100 г, 0,201 ммоль) растворяли в 2 мл диметилсульфоксида и последовательно добавляли 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (см. WO 2017197056 для получения информации о способе синтеза) (0,0667 г, 0,242 ммоль) и диизопропилэтиламин (0,130 г, 1,01 ммоль). После завершения реакцию проводили при 90°C в течение 2 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, к нему медленно по каплям добавляли 10 мл воды и фильтровали. Осадок на фильтре растворяли в 20 мл дихлорметана и затем промывали с помощью 5 мл насыщенного раствора хлорида натрия. Проводили разделение жидкости и органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100: 0-19: 1) с получением 5-[3-[3-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]азетидин-1-ил]азетидин-1-ил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-

диона (соединение 17) (0,063 г, выход: 42%).

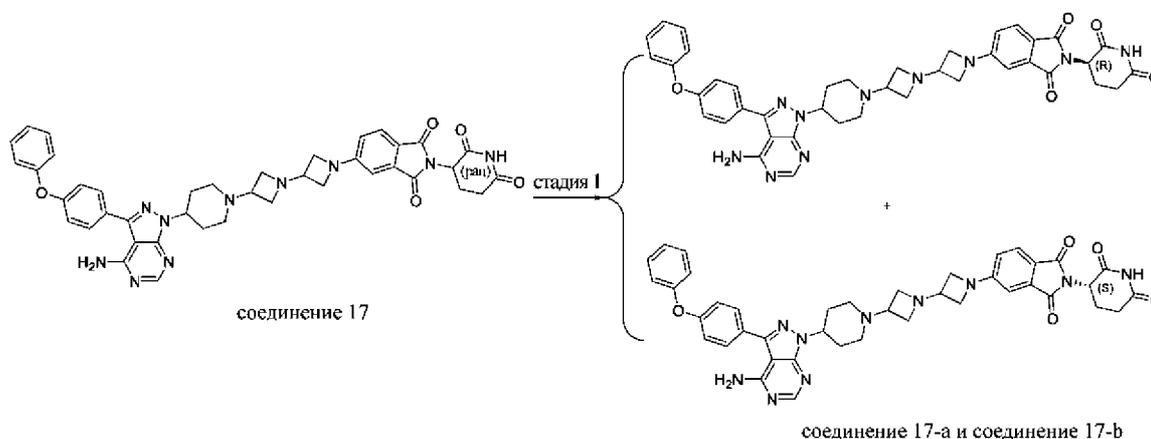
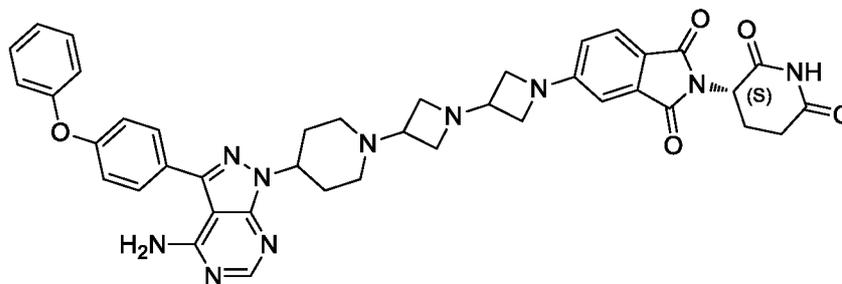
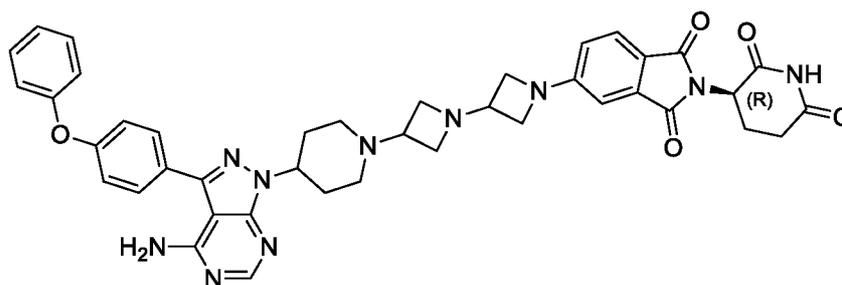
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,99 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,72 - 7,57 (m, 3H), 7,45 - 7,32 (m, 2H), 7,21 - 7,11 (m, 3H), 7,10 - 7,04 (m, 2H), 6,78 (d, 1H), 6,52 (dd, 1H), 5,81 (brs, 2H), 4,92 (dd, 1H), 4,87 - 4,71 (m, 1H), 4,08 - 3,99 (m, 2H), 3,94 - 3,83 (m, 2H), 3,76 - 3,65 (m, 1H), 3,64 - 3,49 (m, 2H), 3,20 - 3,04 (m, 3H), 3,00 - 2,64 (m, 5H), 2,52 - 2,34 (m, 2H), 2,18 - 1,89 (m, 5H).

LCMS масса/заряд = 377,3 $[\text{M}/2 + 1]^+$.

Пример 17-1.

5-[3-[3-[4-[4-Амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]азетидин-1-ил]азетидин-1-ил]-2-[(3R)-2,6-диоксо-3-пиперидил]изоиндолин-1,3-дион (соединение 17-а)

5-[3-[3-[4-[4-Амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]азетидин-1-ил]азетидин-1-ил]-2-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]изоиндолин-1,3-дион (соединение 17-б)



Стадия 1. Получение соединений 17-а и 17-б

Соединения 17-а и 17-в отделяли и получали из соединения 17 посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии. Условия получения были следующими:

прибор и препаративная колонка: применяли Thar 200 для препаративной SFC (SFC-7) для получения жидкой фазы, модель препаративной колонки: ChiralCel OJ, 250 × 50 мм I.D., 10 мкм.

Способ получения: неочищенный продукт растворяли с помощью метанола/дихлорметана с получением раствора образца.

Система-подвижная фаза: sCO₂ (сверхкритический CO₂)/этанол, изократическое элюирование: sCO₂/этанол = 55/45.

Скорость потока: 200 мл/мин.

Способ анализа для соединений 17-а и 17-в.

Прибор: Agilent HPLC1260.

Хроматографическая колонка: Daicel CHIRALPAK IC.

Параметры: 4,6 мм × 250 мм, 5 мкм.

Подвижная фаза А: 20 mM раствора бикарбоната аммония (регулирование pH до 9,0 диэтиламино).

Подвижная фаза В: ацетонитрил.

Температура колонки: 35°C.

Скорость потока: 0,8 мл/мин.

Длина волны: 264 нм.

Программа элюирования: подвижная фаза А: В = 20: 80, эквивалентное элюирование в течение 50 мин.

Время удерживания соединения 17-а: 32,234 мин;

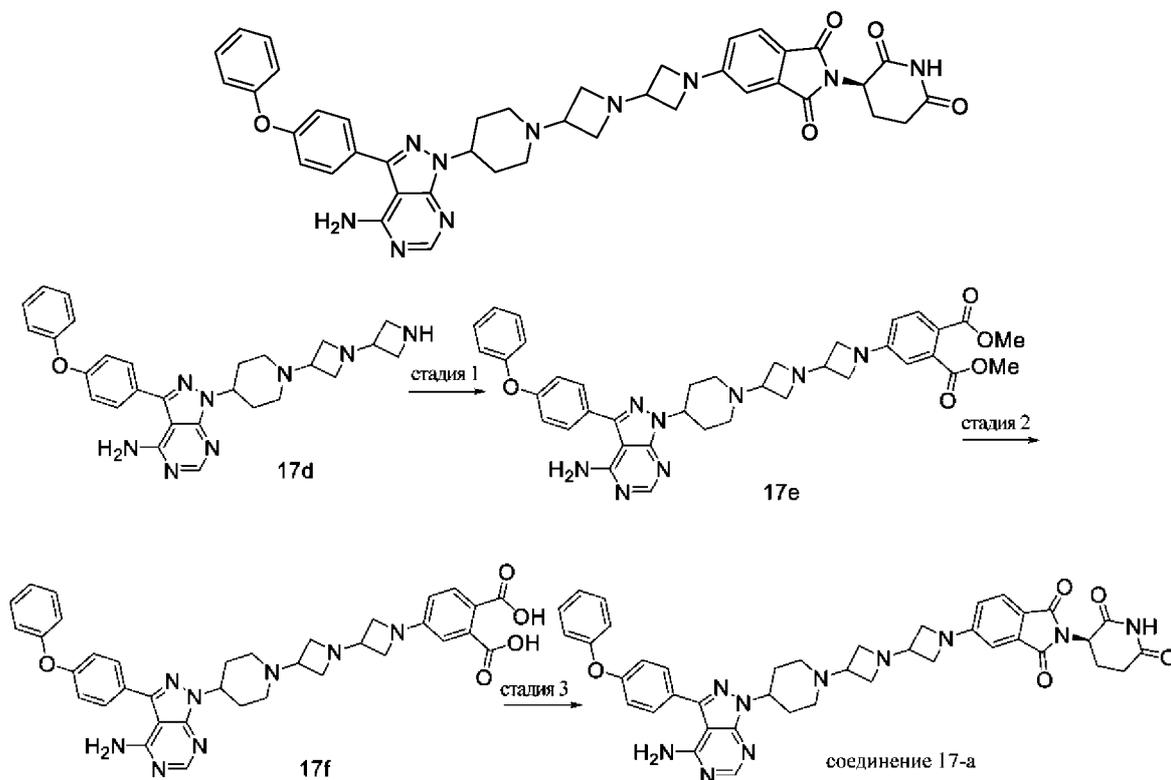
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,04 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,69 - 7,60 (m, 3H), 7,42 - 7,34 (m, 2H), 7,21 - 7,11 (m, 3H), 7,11 - 7,05 (m, 2H), 6,78 (d, 1H), 6,52 (dd, 1H), 5,63 (brs, 2H), 4,92 (dd, 1H), 4,85 - 4,72 (m, 1H), 4,09 - 3,98 (m, 2H), 3,93 - 3,82 (m, 2H), 3,74 - 3,64 (m, 1H), 3,61 - 3,50 (m, 2H), 3,16 - 3,01 (m, 3H), 2,99 - 2,64 (m, 5H), 2,52 - 2,34 (m, 2H), 2,17 - 1,95 (m, 5H).

Время удерживания соединения 17-в: 36,797 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,37 (s, 1H), 7,68 - 7,57 (m, 3H), 7,43 - 7,33 (m, 2H), 7,20 - 7,10 (m, 3H), 7,10 - 7,04 (m, 2H), 6,78 (d, 1H), 6,52 (dd, 1H), 5,71 (brs, 2H), 4,92 (dd, 1H), 4,84 - 4,72 (m, 1H), 4,08 - 3,98 (m, 2H), 3,91 - 3,82 (m, 2H), 3,76 - 3,64 (m, 1H), 3,60 - 3,50 (m, 2H), 3,16 - 3,01 (m, 3H), 2,98 - 2,62 (m, 5H), 2,51 - 2,34 (m, 2H), 2,17 - 1,97 (m, 5H).

Пример 17-а.

5-[3-[3-[4-[4-Амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-

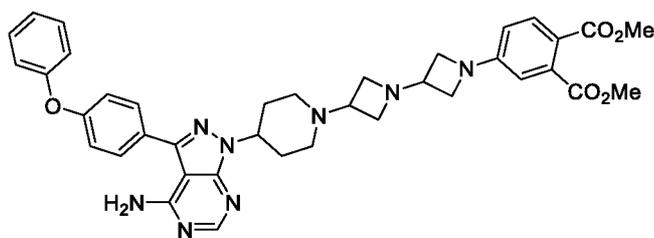
пиперидил]азетидин-1-ил]азетидин-1-ил]-2-[(3R)-2,6-диоксо-3-пиперидил]изоиндолин-1,3-дион (соединение 17-а)



5

Стадия 1.

Диметил-4-(3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-[1,3'-биазетидин]-1'-ил)фталат (17e)



10

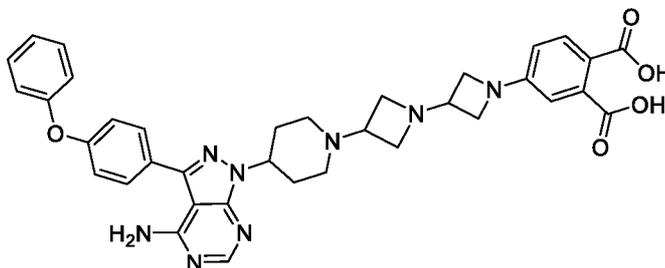
1-[1-[1-(Азетидин-3-ил)азетидин-3-ил]-4-пиперидил]-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (17d) (83 г, 0,167 моль) растворяли в 400 мл DMSO и добавляли диметил-4-фторфталат (40 г, 0,188 моль) (см. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 2659-2662 для получения информации о способе синтеза) и DIPEA (43,17 г, 0,334 моль), реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 5 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и посредством добавления 4 л воды осаждали желтое твердое вещество, которое отфильтровывали с отсасыванием и высушивали с получением неочищенного продукта 4-(3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)[1,3'-биазетидин]-1'-ил)фталата (17e) (120 г).

15

LC-MS масса/заряд = 689.3 [M+1]⁺.

Стадия 2.

4-(3-(4-(4-Амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-[1,3'-биазетидин]-1'-ил)фталевая кислота (17f)

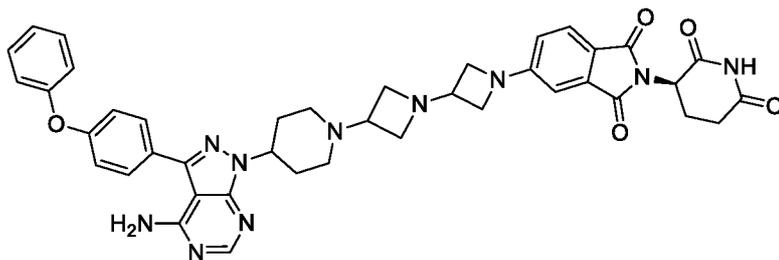


5 Вышеуказанный неочищенный продукт 4-(3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)[1,3'-биазетидин]-1'-ил)фталат (17e) (120 г) растворяли в 400 мл 1,4-диоксана и добавляли 300 мл метанола и 200 мл раствора гидроксида натрия с концентрацией 5 моль/л и реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 1 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении для удаления большей части метанола и 1,4-диоксана, к оставшейся части добавляли 1 л воды и экстрагировали с помощью 1 л смешанного растворителя дихлорметана/метанола (об./об.) = 9: 1. Водную фазу отделяли (регулируя pH водной фазы до 5,0 с помощью уксусной кислоты) и затем экстрагировали с помощью 1 л смешанного растворителя дихлорметана/метанола (об./об.) =9: 1. Органическую фазу отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта 4-(3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-[1,3'-биазетидин]-1'-ил)фталевой кислоты (17f) (93 г).

LCMS масса/заряд = 661,3 [M+1]⁺.

20 Стадия 3.

5-[3-[3-[4-[4-Амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]азетидин-1-ил]азетидин-1-ил]-2-[(3R)-2,6-диоксо-3-пиперидил]изоиндолин-1,3-дион (соединение 17-а)



25 Вышеуказанный неочищенный продукт 4-(3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-

пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-[1,3'-биазетидин]-1'-ил)фталевою кислоту (17f) (40,0 г) растворяли в 200 мл N,N-диметилформамида и добавляли N-метилимидазол (7,20 г, 87,7 ммоль), затем добавляли гексафторфосфат тетраметилхлормочевины (20,0 г, 71,3 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин., добавляли 200 мл безводного метанола и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и к остатку добавляли 500 мл воды и суспендировали в течение 1 ч., и отфильтровывали с отсасыванием при пониженном давлении. Осадок на фильтре промывали с помощью 100 мл воды один раз, собирали и высушивали с получением неочищенного продукта (40 г). Неочищенный продукт (28,0 г) растворяли в 175 мл N,N-диметилформамида и добавляли диизопропилэтиламин (8,03 г, 62,1 ммоль), затем добавляли НАТУ (18,9 г, 49,7 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. и последовательно добавляли (R)-3-аминопиперидин-2,6-дион гидрохлорид (8,90 г, 54,1 ммоль) (см. *Heterocycles* **2015**, *91*, 764-781 для получения информации о способе синтеза) и диизопропилэтиламин (8,03 г, 62,1 ммоль) и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционный раствор медленно по каплям добавляли к 700 мл воды во время перемешивания и отфильтровывали с отсасыванием при пониженном давлении. Осадок на фильтре промывали с помощью 50 мл воды, собирали, растворяли в 300 мл смешанного растворителя метанола и дихлорметана (об./об.) = 1: 9, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем к остатку добавляли 350 мл дихлорметана и диизопропилэтиламин (8,03 г, 62,1 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. К реакционному раствору добавляли 100 мл воды и 100 мл дихлорметана. Проводили разделение жидкости и органический слой промывали с помощью 100 мл насыщенного раствора хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100: 0-93: 7) с получением 5-[3-[3-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]азетидин-1-ил]азетидин-1-ил]-2-[(3R)-2,6-диоксо-3-пиперидил]изоиндолин-1,3-диона (соединение 17-а) (16,0 г, выход за три стадии, рассчитанный для соединения 17d: 42%, э. и. = 96%).

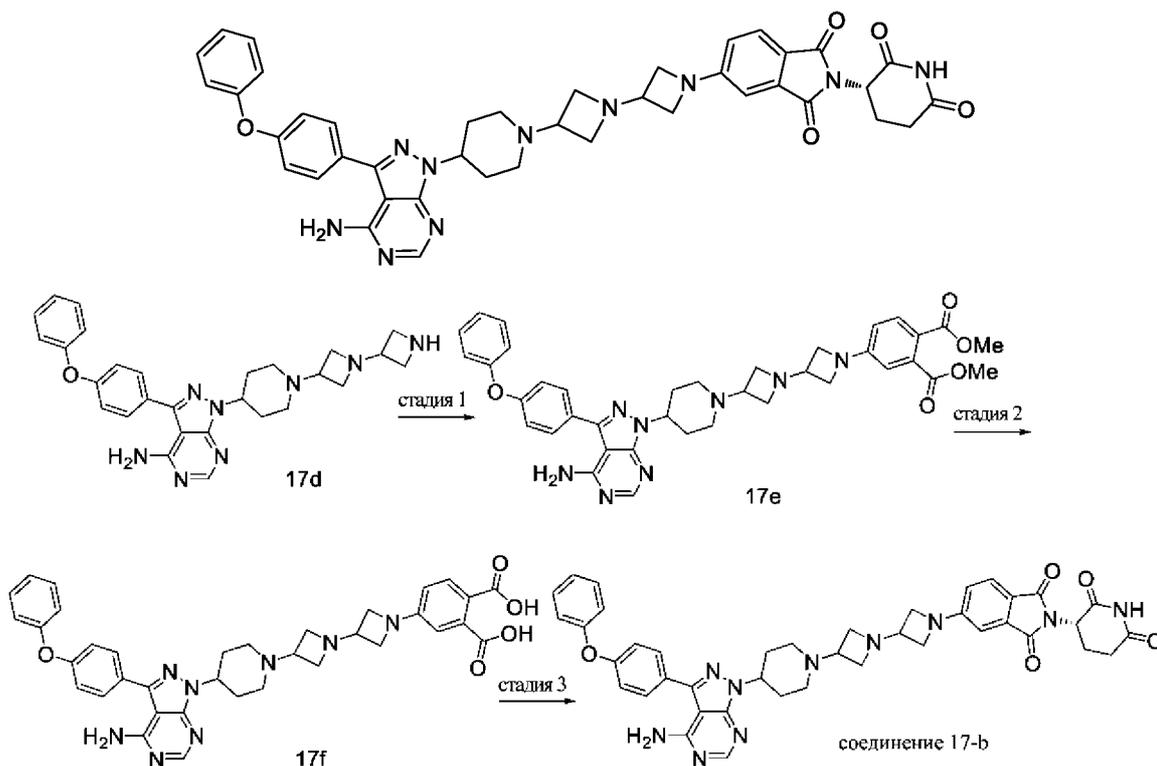
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,04 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,69 - 7,60 (m, 3H), 7,42 - 7,34 (m, 2H), 7,21 - 7,11 (m, 3H), 7,11 - 7,05 (m, 2H), 6,78 (d, 1H), 6,52 (dd, 1H), 5,63 (brs, 2H), 4,92 (dd, 1H), 4,85 - 4,72 (m, 1H), 4,09 - 3,98 (m, 2H), 3,93 - 3,82 (m, 2H), 3,74 - 3,64 (m, 1H), 3,61 - 3,50

(m, 2H), 3,16 - 3,01 (m, 3H), 2,99 - 2,64 (m, 5H), 2,52 - 2,34 (m, 2H), 2,17 - 1,95 (m, 5H).

LCMS масса/заряд = 753,3 [M+1]⁺.

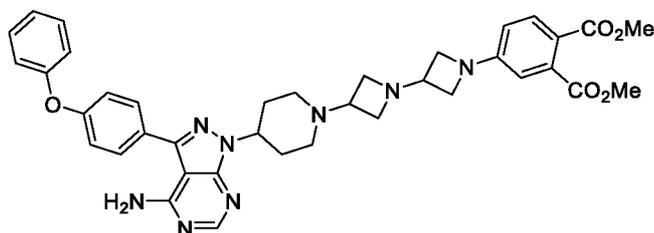
Пример 17-b.

5-⁵[3-[3-[4-[4-Амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]азетидин-1-ил]азетидин-1-ил]-2-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]изоиндолин-1,3-дион (соединение 17-b)



Стадия 1.

10 Диметил-4-(3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-[1,3'-биазетидин]-1'-ил)фталат (17e)



15 1-[1-[1-(Азетидин-3-ил)азетидин-3-ил]-4-пиперидил]-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (17d) (83 г, 0,167 моль) растворяли в 400 мл DMSO и добавляли диметил-4-фторфталат (40 г, 0,188 моль) (см. *Beilstein J. Org. Chem.* 2017, 13, 2659-2662 для получения информации о способе синтеза) и DIPEA (43,17 г, 0,334 моль), реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 5 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и посредством добавления 4 л воды осаждали желтое

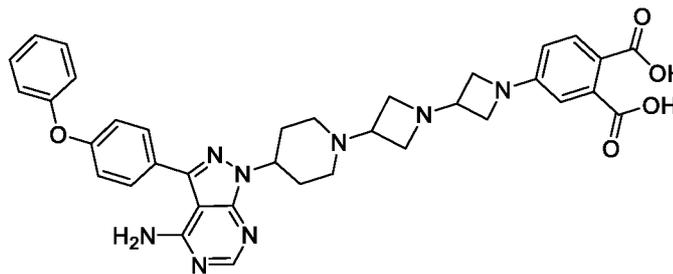
твердое вещество, которое отфильтровывали с отсасыванием и высушивали с получением неочищенного продукта 4-(3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)[1,3'-биазетидин]-1'-ил)фталата (17e) (120 г).

LC-MS масса/заряд = 689,3 [M+1]⁺.

5

Стадия 2.

4-(3-(4-(4-Амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-[1,3'-биазетидин]-1'-ил)фталевая кислота (17f)



10

Вышеуказанный неочищенный продукт 4-(3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)[1,3'-биазетидин]-1'-ил)фталат (17e) (120 г) растворяли в 400 мл 1,4-диоксана и добавляли 300 мл метанола и 200 мл раствора гидроксида натрия с концентрацией 5 моль/л и реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 1 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении для удаления большей части метанола и 1,4-диоксана, к оставшейся части добавляли 1 л воды и экстрагировали с помощью 1 л смешанного растворителя дихлорметана/метанола (об./об.) = 9: 1. Водную фазу отделяли (регулируя pH водной фазы до 5,0 с помощью уксусной кислоты) и затем экстрагировали с помощью 1 л смешанного растворителя дихлорметана/метанола (об./об.) =9: 1. Органическую фазу отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта 4-(3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-[1,3'-биазетидин]-1'-ил)фталевой кислоты (17f) (93 г).

15

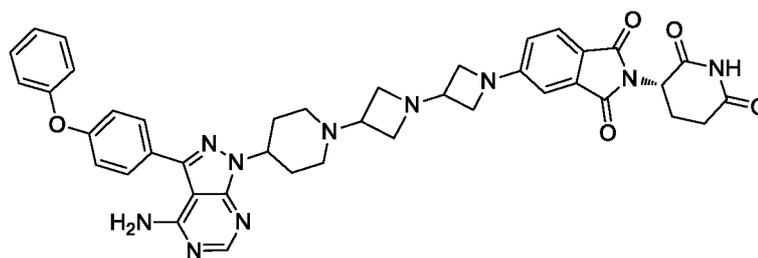
20

LCMS масса/заряд = 661,3 [M+1]⁺.

Стадия 3.

25

5-[3-[3-[4-[4-Амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]азетидин-1-ил]азетидин-1-ил]-2-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]изоиндолин-1,3-дион (соединение 17-b)



Вышеуказанный неочищенный продукт 4-(3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-
 пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-[1,3'-биазетидин]-1'-ил)фталевою
 кислоту (17f) (40,0 г) растворяли в 200 мл N,N-диметилформамида и добавляли N-
 метилимидазол (7,20 г, 87,7 ммоль), затем добавляли гексафторфосфат
 5 тетраметилхлормочевины (20,0 г, 71,3 ммоль), смесь перемешивали при комнатной
 температуре в течение 30 мин., добавляли 200 мл безводного метанола и перемешивали при
 комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционный раствор концентрировали при
 пониженном давлении и к остатку добавляли 500 мл воды и суспендировали в течение 1 ч.,
 10 и отфильтровывали с отсасыванием при пониженном давлении. Осадок на фильтре
 промывали с помощью 100 мл воды один раз, собирали и высушивали с получением
 неочищенного продукта (40 г). Неочищенный продукт (40,0 г) растворяли в 200 мл N,N-
 диметилформамида и добавляли диизопропилэтиламин (11,5 г, 89,0 ммоль), затем
 добавляли НАГУ (27,0 г, 71,0 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в
 течение 30 мин. и последовательно добавляли (S)-3-аминопиперидин-2,6-дион гидрохлорид
 15 (12,7 г, 77,2 ммоль) (см. *Heterocycles* 2015, 91, 764-781 для получения информации о способе
 синтеза) и диизопропилэтиламин (11,5 г, 89,0 ммоль) и перемешивание продолжали при
 комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционный раствор медленно по каплям
 добавляли к 800 мл воды во время перемешивания и отфильтровывали с отсасыванием при
 20 пониженном давлении. Осадок на фильтре промывали с помощью 100 мл воды, собирали,
 растворяли в 600 мл смешанного растворителя метанола и дихлорметана (об./об.) = 1: 9,
 высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном
 давлении, затем к остатку добавляли 400 мл дихлорметана и диизопропилэтиламин (11,5 г,
 89,0 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. К
 25 реакционному раствору добавляли 100 мл воды и 100 мл дихлорметана. Проводили
 разделение жидкости и органический слой промывали с помощью 100 мл насыщенного
 раствора хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали
 при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством
 колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100: 0-93: 7) с
 30 получением 5-[3-[3-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-ил]-1-ил]-1-ил]фталевою

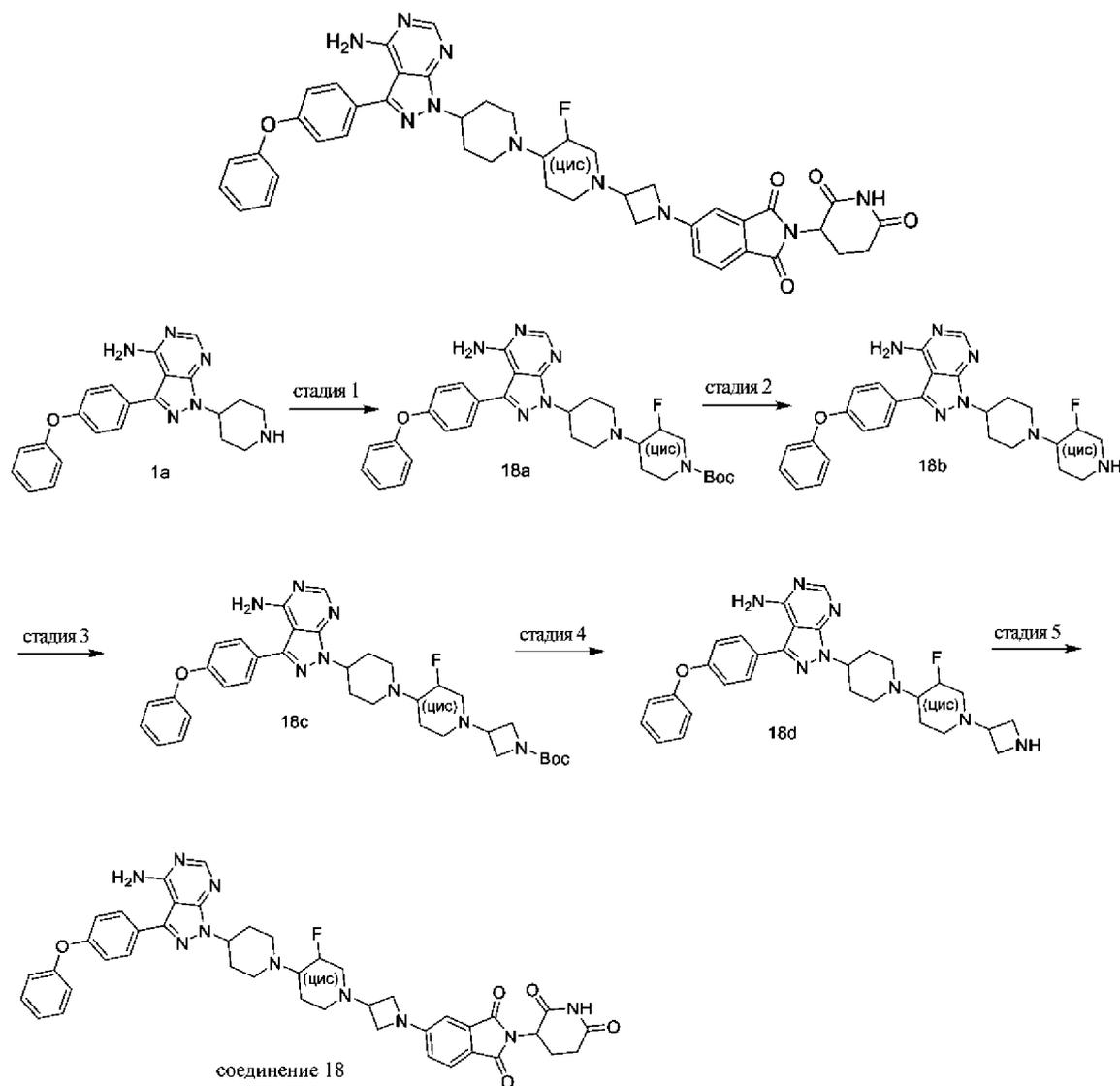
пиперидил]азетидин-1-ил]азетидин-1-ил]-2-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]изоиндолин-1,3-диона (соединение 17-b) (20,0 г, выход за три стадии, рассчитанный для соединения 17d: 37%, э. и. = 93%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,37 (s, 1H), 7,68 - 7,57 (m, 3H), 7,43 - 7,33 (m, 2H), 7,20 - 7,10 (m, 3H), 7,10 - 7,04 (m, 2H), 6,78 (d, 1H), 6,52 (dd, 1H), 5,71 (brs, 2H), 4,92 (dd, 1H), 4,84 - 4,72 (m, 1H), 4,08 - 3,98 (m, 2H), 3,91 - 3,82 (m, 2H), 3,76 - 3,64 (m, 1H), 3,60 - 3,50 (m, 2H), 3,16 - 3,01 (m, 3H), 2,98 - 2,62 (m, 5H), 2,51 - 2,34 (m, 2H), 2,17 - 1,97 (m, 5H).

LCMS масса/заряд = 753,3 [M+1]⁺.

Пример 18.

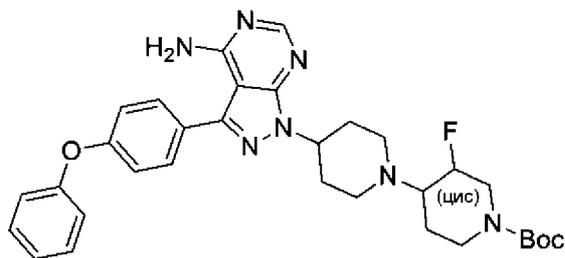
10 Трифторацетат *цис*-5-(3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3'-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)азетидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 18)



15

Стадия 1.

цис-трет-Бутил-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3'-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (18a)



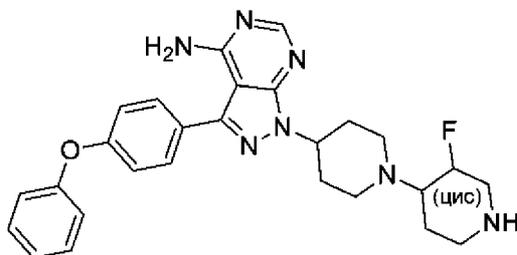
3-(4-Феноксифенил)-1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (1a)

5 (см. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 9625-9638 для получения информации о способе синтеза) (1,5 г, 3,88 ммоль) растворяли в 10 мл DMSO и 50 мл DCE и добавляли *N*-Boc-3-фтор-4-пиперидон (2,1 г, 9,70 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут и затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (4,1 г, 19,40 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционному раствору медленно по каплям
10 добавляли 80 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и смешанный раствор экстрагировали с помощью 100 мл дихлорметана. Органическую фазу промывали с помощью 50 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством
15 колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 20: 1) с получением *цис*-трет-бутил-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3'-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1-карбоксилата (18a) (980 мг, выход: 43%).

LC-MS масса/заряд = 588,3 [M+1]⁺.

Стадия 2.

Трифторацетат *цис*-1-(3'-фтор-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-
20 пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (18b)



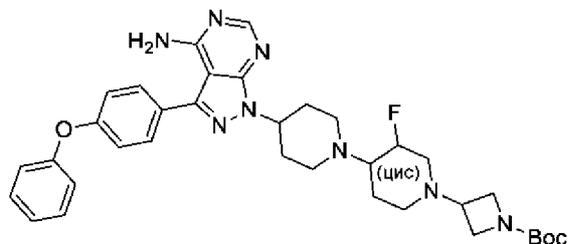
цис-трет-Бутил-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-
3'-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1-карбоксилат (18a) (0,5 г, 0,85 ммоль) растворяли в 50 мл DCM
и добавляли 10 мл трифторуксусной кислоты, смесь перемешивали при комнатной
25 температуре в течение 4 ч. Реакционную систему непосредственно концентрировали при пониженном давлении с получением трифторацетата *цис*-1-(3'-фтор-[1,4'-бипиперидин]-4-

ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (18b) (0,60 г).

LCMS масса/заряд = 488,5 [M+1]⁺.

Стадия 3.

5 *цис*-трет-Бутил-3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3'-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)азетидин-1-карбоксилат (18с)

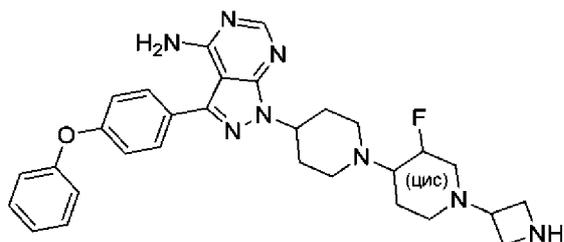


Трифторацетат *цис*-1-(3'-фтор-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин трифторацетат (18b) (540 мг) растворяли в 15 мл 1,2-дихлорэтана и 2 мл DMSO и добавляли трет-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилат (564 мг, 3,30 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Добавляли триацетоксиборогидрид натрия (1,4 г, 6,60 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционному раствор медленно по каплям добавляли 80 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и смешанный раствор экстрагировали с помощью 50 мл DCM. Органическую фазу промывали с помощью 50 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 20: 1) с получением *цис*-трет-бутил 3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3'-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)азетидин-1-карбоксилата (18с) (290 мг).

20 LCMS масса/заряд = 643,3 [M+1]⁺.

Стадия 4.

Трифторацетат *цис*-1-(1'-(азетидин-3-ил)-3'-фтор-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (18d)



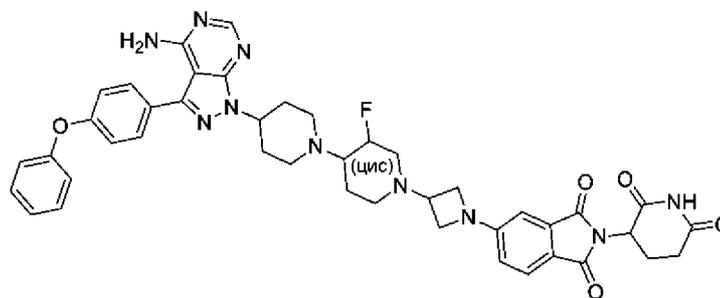
25 *цис*-трет-Бутил-3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3'-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)азетидин-1-карбоксилат (18с) (290 мг, 0,45 ммоль)

растворяли в 10 мл DCM и добавляли 2 мл трифторуксусной кислоты, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную систему непосредственно концентрировали при пониженном давлении с получением трифторацетата *цис*-1-(1'-азетидин-3-ил)-3'-фтор-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (18d) (0,30 г).

LCMS масса/заряд = 543,5 [M+1]⁺.

Стадия 5.

Трифторацетат *цис*-5-(3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3'-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)азетидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 18)



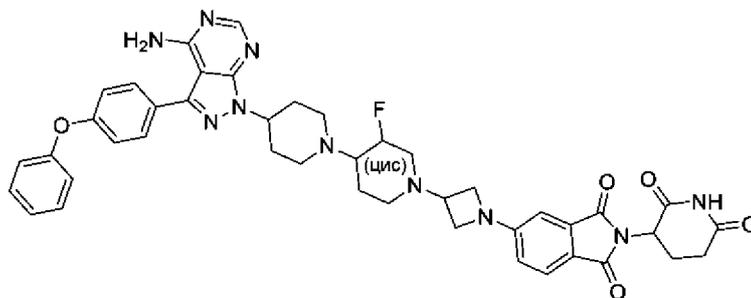
Трифторацетат *цис*-1-(1'-(азетидин-3-ил)-3'-фтор-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (18d) (0,3 г) растворяли в 8,5 мл DMSO и добавляли 1,5 мл DIPEA и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (см. WO 2017197056 для получения информации о способе синтеза) (250 мг, 0,90 ммоль), смесь перемешивали при 80°C в течение 5 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли 10 мл воды и экстрагировали с помощью 50 мл этилацетата. Органическую фазу промывали с помощью 50 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 20: 1) с получением трифторацетата *цис*-5-(3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3'-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)азетидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 18) (80 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,05 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,71 - 7,61 (m, 3H), 7,47 - 7,39 (m, 2H), 7,22 - 7,08 (m, 5H), 6,82 - 6,78 (m, 1H), 6,66 (dd, 1H), 5,11 - 4,92 (m, 2H), 4,71 - 4,58 (m, 1H), 4,15 - 4,05 (m, 2H), 3,92 - 3,77 (m, 2H), 3,45 - 3,36 (m, 1H), 3,17 - 3,02 (m, 3H), 2,99 - 2,82 (m, 2H), 2,64 - 2,53 (m, 3H), 2,47 - 2,39 (m, 2H), 2,23 - 1,97 (m, 5H), 1,96 - 1,79 (m, 3H), 1,75 - 1,64 (m, 1H).

LCMS масса/заряд = 799,3 [M+1]⁺.

Пример 18-1.

цис-5-(3-(4-(4-Амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3'-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)азетидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 18-1**)



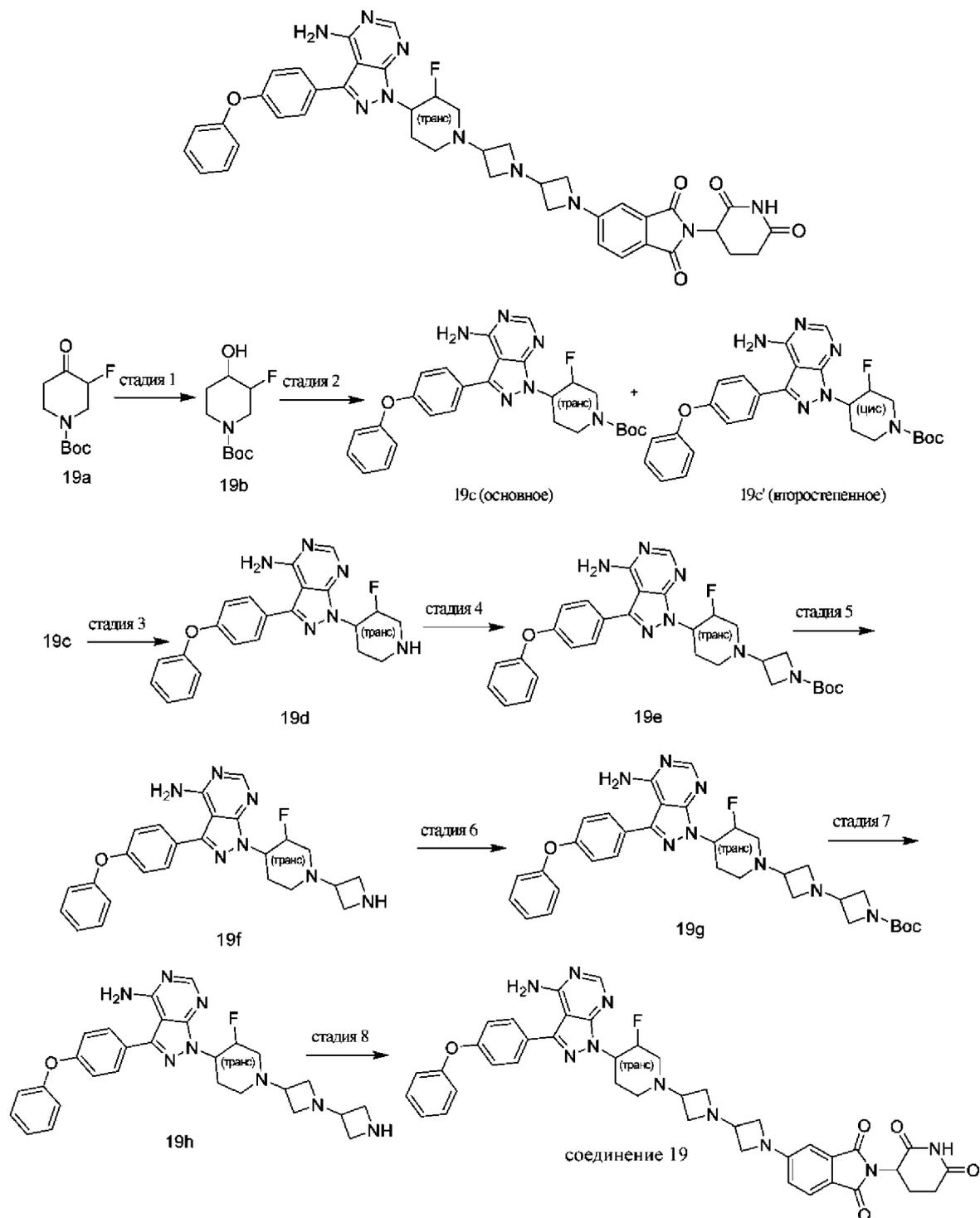
Соединение 18 (50 мг) растворяли в 10 мл концентрированного водного раствора аммиака с массовой долей 28%, смешанный раствор экстрагировали с помощью DCM (12 мл × 3). Органическую фазу объединяли и промывали концентрированным водным раствором аммиака с массовой долей 28% (12 мл × 3), органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли 10 мл петролейного эфира и суспендировали в течение 0,5 ч и взвесь фильтровали с получением свободного основания *цис*-5-(3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3'-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)азетидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (**соединение 18-1**) (35 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,16 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,69 - 7,59 (m, 3H), 7,43 - 7,34 (m, 2H), 7,21 - 7,03 (m, 5H), 6,78 (d, 1H), 6,52 (dd, 1H), 5,72 (brs, 2H), 5,20 - 4,97 (m, 1H), 4,96 - 4,88 (m, 1H), 4,87 - 4,73 (m, 1H), 4,16 - 4,04 (m, 2H), 4,00 - 3,85 (m, 2H), 3,52 - 3,43 (m, 1H), 3,36 - 3,13 (m, 3H), 3,10 - 3,00 (m, 1H), 2,95 - 2,62 (m, 5H), 2,59 - 2,35 (m, 3H), 2,25 - 2,00 (m, 6H), 1,89 - 1,79 (m, 1H).

LCMS масса/заряд = 799,3 [M+1]⁺.

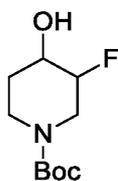
Пример 19.

Трифторацетат *транс*-5-(3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фторпиперидин-1-ил)-[1,3'-биазетидин]-1'-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (**соединение 19**)



Стадия 1.

5 трет-Бутил-3-фтор-4-гидропиперидин-1-карбоксилат (19b)



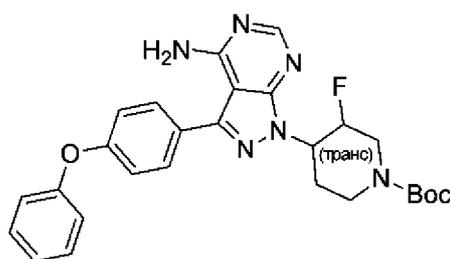
трет-Бутил-3-фтор-4-пиперидон-карбоксилат (19a) (6,51 г, 30,0 ммоль) растворяли в 80

мл безводного метанола и медленно порциями добавляли борогидрид натрия (2,28 г, 60,0 ммоль) при комнатной температуре. После завершения добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционный раствор гасили с помощью 150 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью 100 мл дихлорметана. Органическую фазу промывали с помощью 100 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 2: 1) с получением смеси цис- и транс-изомеров трет-бутил-3-фтор-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (19b) (5,7 г, *цис/транс* = 2,5: 1, выход: 87%).

LC-MS масса/заряд = 220,1 [M+1]⁺.

Стадия 2.

транс-трет-Бутил-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фторпиперидин-1-карбоксилат (19c)

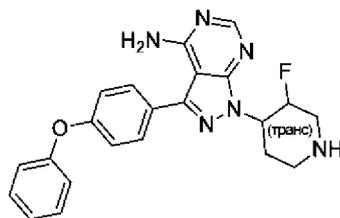


Смесь цис- и транс-изомеров трет-бутил-3-фтор-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (19b) (*цис/транс* = 2,5: 1) (1,0 г, 4,56 ммоль) и 3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (1,15 г, 3,80 ммоль) растворяли в 40 мл THF и добавляли трифенилфосфин (1,5 г, 5,72 ммоль). DIAD (1,15 г, 5,69 ммоль) медленно по каплям добавляли в атмосфере азота. После завершения добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции к системе медленно добавляли 50 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, смешанный раствор экстрагировали с помощью 100 мл дихлорметана. Органическую фазу промывали с помощью 100 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 15: 1) с получением *транс*-трет-бутил-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фторпиперидин-1-карбоксилата (19c) (0,8 г, выход: 35%).

LCMS масса/заряд = 505,4 [M+1]⁺.

Стадия 3.

Трифторацетат *транс*-1-(3-фторпиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (19d)

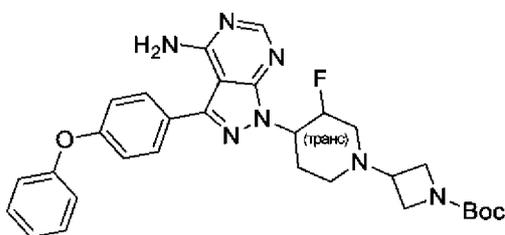


5 *транс*-трет-Бутил-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фторпиперидин-1-карбоксилат (19с) (800 мг, 1,59 ммоль) растворяли в 20 мл DCM и добавляли 5 мл трифторуксусной кислоты, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакции систему непосредственно концентрировали при пониженном давлении с получением трифторацетата *транс*-1-(3-фторпиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (19d) 10 (0,90 г).

LCMS масса/заряд = 405,3 [M+1]⁺.

Стадия 4.

транс-трет-Бутил-3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фторпиперидин-1-ил)азетидин-1-карбоксилат (19е)



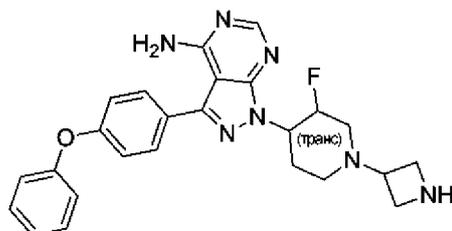
15 Трифторацетат *транс*-1-(3-фторпиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (19d) (0,8 г) растворяли в 35 мл DCE и 5 мл DMSO и добавляли трет-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилат (542 мг, 3,17 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, затем добавляли 20 триацетоксиборогидрид натрия (1,68 г, 7,92 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционный раствор медленно добавляли 30 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смешанный раствор экстрагировали с помощью 50 мл этилацетата. Органическую фазу промывали с помощью 50 мл воды, 25 высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 20: 1) с получением *транс*-трет-бутил-3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-

фторпиперидин-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (19e) (930 мг).

LCMS масса/заряд = 560,5 [M+1]⁺.

Стадия 5.

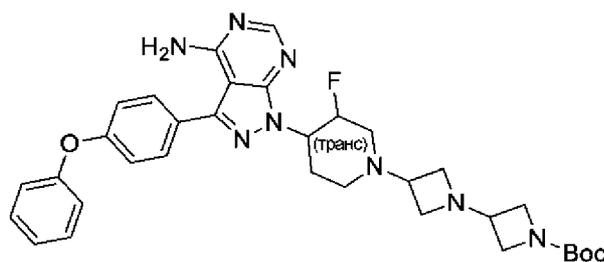
5 Трифторацетат *транс*-1-(1-(азетидин-3-ил)-3-фторпиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (19f)



10 *транс*-трет-Бутил-3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фторпиперидин-1-ил)азетидин-1-карбоксилат (19e) (500 мг, 0,89 ммоль) растворяли в 20 мл DCM и добавляли 5 мл трифторуксусной кислоты, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакции систему непосредственно концентрировали при пониженном давлении с получением трифторацетата *транс*-1-(1-

(азетидин-3-ил)-3-фторпиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-

15 d]пиримидин-4-амин (19f) (0,65 г).
LCMS масса/заряд = 460,3 [M+1]⁺.
Стадия 6.
транс-трет-Бутил-3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фторпиперидин-1-ил)-[1,3'-биазетидин]-1'-карбоксилат (19g)



20 Трифторацетат *транс*-1-(1-(азетидин-3-ил)-3-фторпиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (19f) (650 мг) растворяли в 25 мл DCE и 2 мл DMSO и добавляли трет-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилат (485 мг, 2,83 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (1,12 г, 5,28 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной системе медленно добавляли 60 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и смешанный раствор экстрагировали с

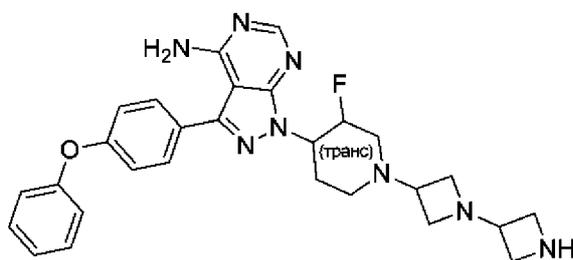
25 помощью 60 мл этилацетата. Органическую фазу промывали с помощью 50 мл воды,

высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 20: 1) с получением *транс*-трет-бутил-3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фторпиперидин-1-ил)-[1,3'-биазетидин]-1'-карбоксилата (19g) (450 мг).

LCMS масса/заряд = 615,6 [M+1]⁺.

Стадия 7.

Трифторацетат *транс*-1-(1-([1,3'-биазетидин]-3-ил)-3-фторпиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (19h)

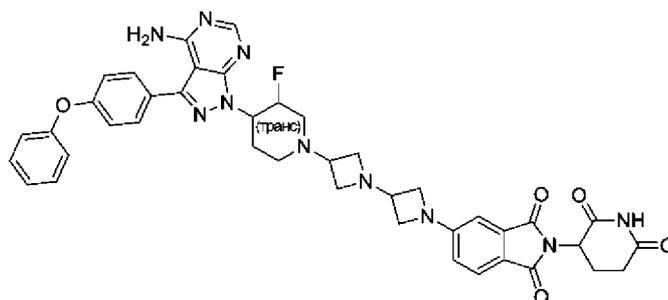


транс-трет-Бутил-3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фторпиперидин-1-ил)-[1,3'-биазетидин]-1'-карбоксилат (19g) (400 мг, 0,65 ммоль) растворяли в 20 мл DCM и добавляли 4 мл трифторуксусную кислоту, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную систему непосредственно концентрировали при пониженном давлении с получением трифторацетата *транс*-1-(1-([1,3'-биазетидин]-3-ил)-3-фторпиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (19h) (0,56 г).

LCMS масса/заряд = 515,5 [M+1]⁺.

Стадия 8.

Трифторацетат *транс*-5-(3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фторпиперидин-1-ил)-[1,3'-биазетидин]-1'-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 19)



Трифторацетат *транс*-1-(1-([1,3'-биазетидин]-3-ил)-3-фторпиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (19h) (0,5 г) растворяли в 25 мл

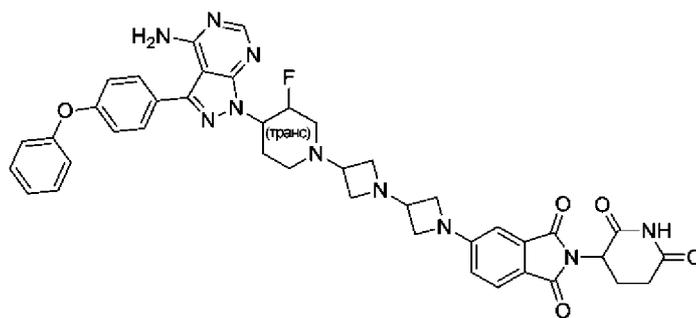
DMSO и добавляли 3 мл DIPEA и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (см. WO 2017197056 для получения информации о способе синтеза) (352 мг, 1,28 ммоль), реакционную смесь перемешивали с использованием внешней бани при 80°C в течение 5 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли 50 мл воды и экстрагировали с помощью 100 мл этилацетата. Органическую фазу промывали с помощью 100 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 20: 1) с получением трифторацетата *транс*-5-(3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фторпиперидин-1-ил)-[1,3'-биазетидин]-1'-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 19) (120 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,05 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,73 - 7,60 (m, 3H), 7,48 - 7,40 (m, 2H), 7,23 - 7,10 (m, 5H), 6,80 (d, 1H), 6,66 (dd, 1H), 5,25 - 5,00 (m, 2H), 4,88 - 4,75 (m, 1H), 4,12 - 4,00 (m, 2H), 3,89 - 3,78 (m, 2H), 3,75 - 3,62 (m, 1H), 3,54 - 3,39 (m, 2H), 3,28 - 2,96 (m, 4H), 2,95 - 2,77 (m, 2H), 2,64 - 2,53 (m, 2H), 2,30 - 2,08 (m, 3H), 2,07 - 1,92 (m, 2H).

LCMS масса/заряд = 771,3 [M+1]⁺.

Пример 19-1.

транс-5-(3-(4-(4-Амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фторпиперидин-1-ил)-[1,3'-биазетидин]-1'-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 19-1)



Соединение 19 (95 мг) растворяли в 17 мл концентрированного водного раствора аммиака с массовой долей 28%, смешанный раствор экстрагировали с помощью DCM (20 мл × 3). Органическую фазу объединяли и промывали концентрированным водным раствором аммиака с массовой долей 28% (20 мл × 3), органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли 17 мл петролейного эфира и суспендировали в течение 0,5 с и взвесь фильтровали с получением свободного основания *транс*-5-(3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фторпиперидин-1-ил)-[1,3'-

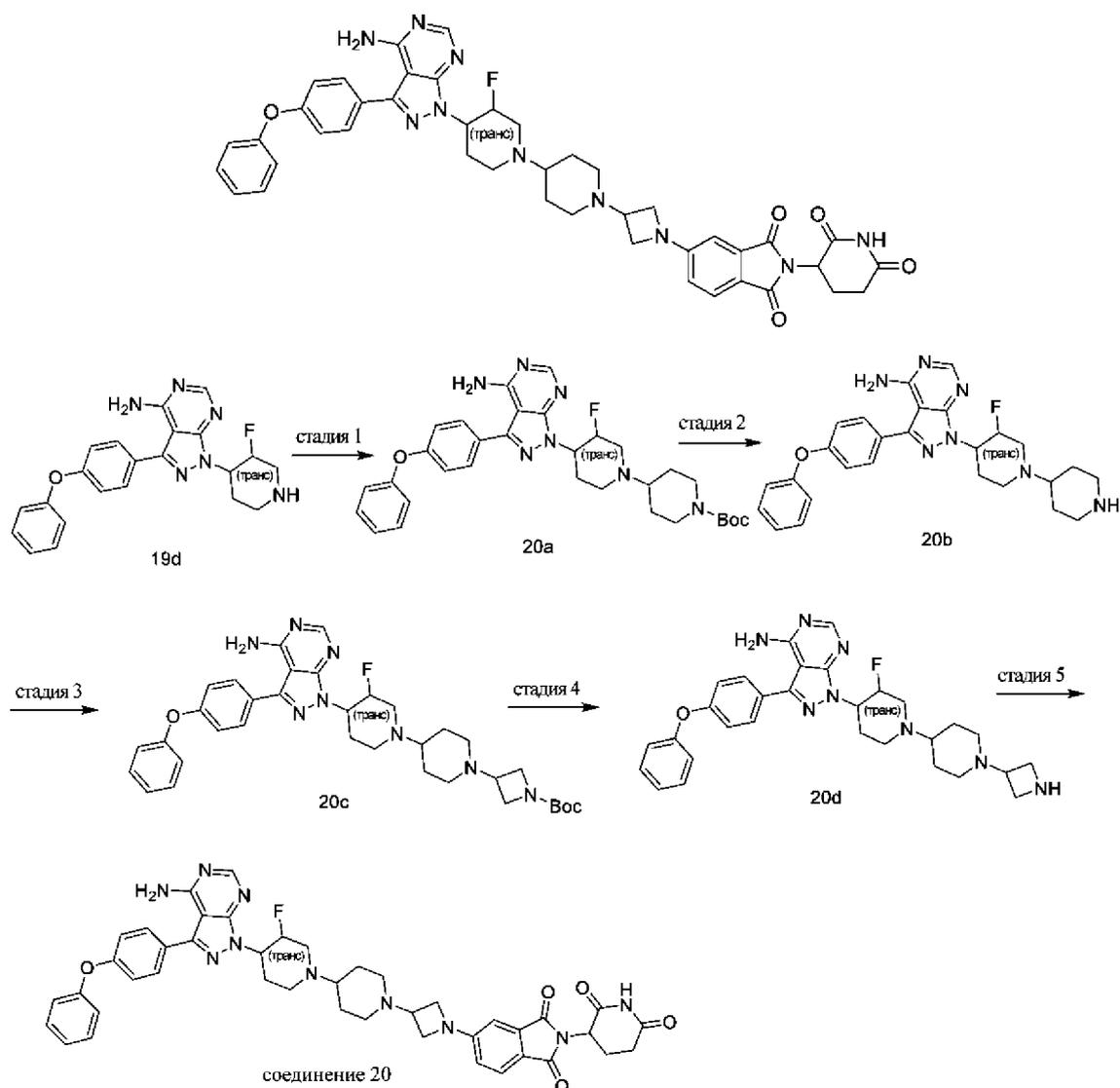
биазетидин]-1'-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 19-1) (80 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,30 (brs, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,69 - 7,61 (m, 3H), 7,43 - 7,35 (m, 2H), 7,21 - 7,04 (m, 5H), 6,79 (d, 1H), 6,53 (dd, 1H), 5,73 (brs, 2H), 5,36 - 5,13 (m, 1H), 4,97 - 4,83 (m, 2H), 4,11 - 4,00 (m, 2H), 3,94 - 3,84 (m, 2H), 3,76 - 3,56 (m, 3H), 3,30 - 3,05 (m, 4H), 2,93 - 2,64 (m, 4H), 2,54 - 2,39 (m, 1H), 2,23 - 2,02 (m, 4H).

LCMS масса/заряд = 771,3 $[\text{M}+1]^+$.

Пример 20.

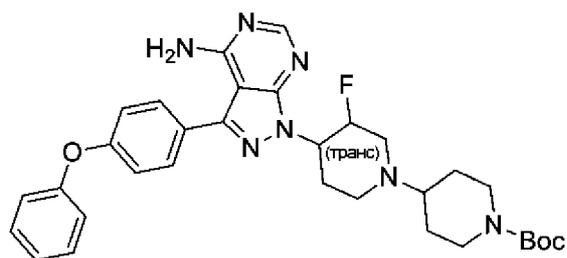
Трифторацетат *транс*-5-(3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)азетидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 20)



Стадия 1.

15 *транс*-трет-Бутил-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-

ил)-3-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (20а)

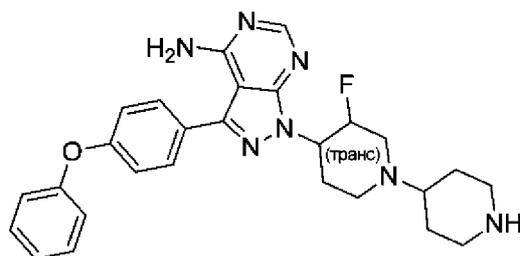


Трифторацетат *транс*-1-(3-фторпиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (19d) (520 мг) растворяли в 15 мл DCE и 2 мл DMSO и добавляли *N*-Boc-4-пиперидон (1,05 г, 5,27 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (1,12 г, 5,28 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной системе медленно добавляли 50 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и смешанный раствор экстрагировали с помощью 50 мл DCM. Органическую фазу промывали с помощью 50 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 20: 1) с получением *транс*-трет-бутил-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилата (20а) (500 мг).

LCMS масса/заряд = 588,4 [M+1]⁺.

Стадия 2.

Трифторацетат *транс*-1-(3-фтор-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (20b)

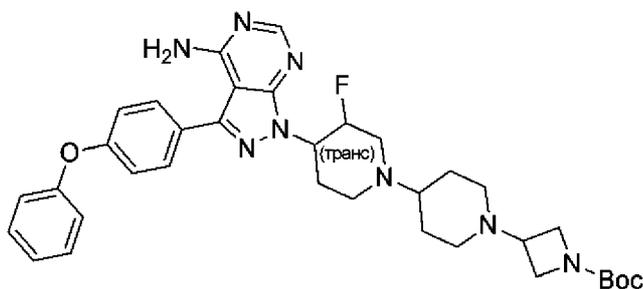


транс-трет-Бутил-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (20а) (500 мг, 0,85 ммоль) растворяли в 20 мл DCM и добавляли 5 мл трифторуксусной кислоты, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную систему непосредственно концентрировали при пониженном давлении с получением трифторацетата *транс*-1-(3-фтор-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (20b) (0,60 г).

LCMS масса/заряд = 488,3 [M+1]⁺.

Стадия 3.

транс-трет-Бутил-3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)азетидин-1-карбоксилат (20с)

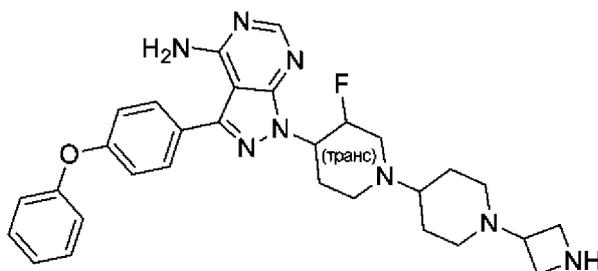


5 Трифторацетат *транс*-1-(3-фтор-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (20b) (600 мг) растворяли в 35 мл DCE и 2 мл DMSO и добавляли трет-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилат (727 мг, 4,25 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (900 мг, 4,25 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной
10 температуре в течение ночи. К реакционной системе медленно добавляли 80 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и смешанный раствор экстрагировали с помощью 50 мл DCM. Органическую фазу промывали с помощью 50 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на
15 силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 20: 1) с получением *транс*-трет-бутил-3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)азетидин-1-карбоксилата (20с) (550 мг).

LCMS масса/заряд = 643,4 [M+1]⁺.

Стадия 4.

20 Трифторацетат *транс*-1-(1'-(азетидин-3-ил)-3-фтор-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (20d)



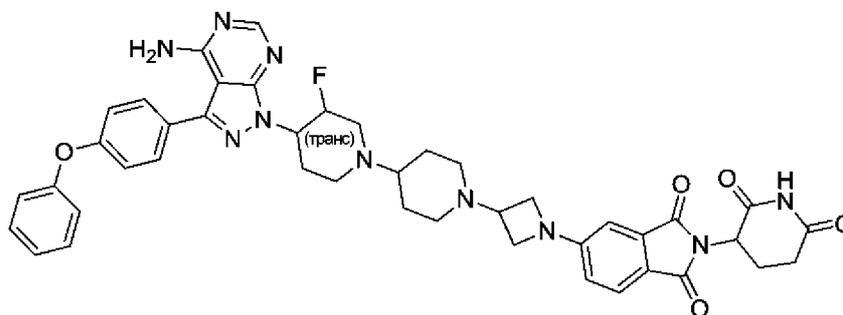
транс-трет-Бутил-3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)азетидин-1-карбоксилат (20с) (500 мг, 0,78 ммоль)
25 растворяли в 25 мл DCM и добавляли 5 мл трифторуксусной кислоты, смесь перемешивали

при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную систему непосредственно концентрировали при пониженном давлении с получением трифторацетата *транс*-1-(1'-(азетидин-3-ил)-3-фтор-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (20d) (0,55 г).

5 LCMS масса/заряд = 543,2 [M+1]⁺.

Стадия 5.

Трифторацетат *транс*-5-(3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)азетидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 20)



10

Трифторацетат *транс*-1-(1'-(азетидин-3-ил)-3-фтор-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (20d) (0,5 г) растворяли в 25 мл DMSO и добавляли 3 мл DIPEA и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (см. WO 2017197056 для получения информации о способе синтеза) (310 мг, 1,12 ммоль), реакционную смесь перемешивали с использованием внешней бани при 80°C в течение 5 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли 50 мл воды и экстрагировали с помощью 100 мл этилацетата. Органическую фазу промывали с помощью 100 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол = 15: 1-8: 1) с получением трифторацетата *транс*-5-(3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)азетидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 20) (120 мг).

15

20

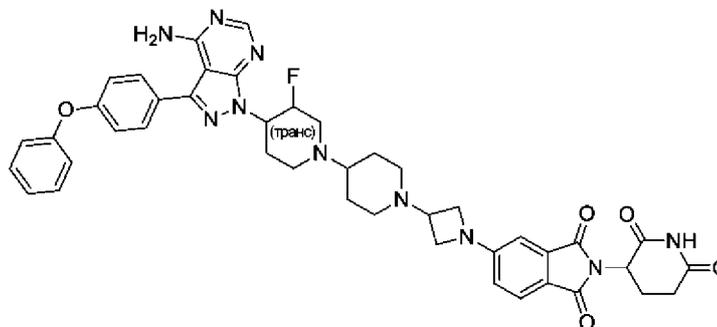
25

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,05 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,72 - 7,61 (m, 3H), 7,47 - 7,40 (m, 2H), 7,22 - 7,10 (m, 5H), 6,79 (d, 1H), 6,65 (dd, 1H), 5,19 - 4,94 (m, 2H), 4,83 - 4,70 (m, 1H), 4,15 - 4,05 (m, 2H), 3,89 - 3,76 (m, 2H), 3,41 - 3,34 (m, 1H), 3,00 - 2,81 (m, 4H), 2,63 - 2,52 (m, 2H), 2,49 - 2,32 (m, 4H), 2,24 - 2,10 (m, 1H), 2,07 - 1,94 (m, 2H), 1,94 - 1,82 (m, 2H), 1,82 - 1,70 (m, 2H), 1,57 - 1,41 (m, 2H).

LCMS масса/заряд = 799,3 [M+1]⁺.

Пример 20-1.

транс-5-(3-(4-(4-Амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)азетидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 20-1**)



5

Соединение 20 (90 мг) растворяли в 17 мл концентрированного водного раствора аммиака с массовой долей 28%, смешанный раствор экстрагировали с помощью DCM (20 мл × 3). Органическую фазу объединяли и промывали концентрированным водным раствором аммиака с массовой долей 28% (20 мл × 3), органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли 17 мл петролейного эфира и суспендировали в течение 0,5 ч и взвесь фильтровали с получением свободного основания *транс*-5-(3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)азетидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (**соединение 20-1**) (70 мг).

15

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,86 (brs, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,71 - 7,60 (m, 3H), 7,43 - 7,35 (m, 2H), 7,21 - 7,11 (m, 3H), 7,11 - 7,04 (m, 2H), 6,79 (d, 1H), 6,53 (dd, 1H), 5,78 (brs, 2H), 5,33 - 5,10 (m, 1H), 4,97 - 4,81 (m, 2H), 4,16 - 4,06 (m, 2H), 4,00 - 3,86 (m, 2H), 3,48 - 3,34 (m, 2H), 3,08 - 2,94 (m, 3H), 2,93 - 2,65 (m, 3H), 2,59 - 2,36 (m, 4H), 2,17 - 1,97 (m, 4H), 1,96 - 1,85 (m, 2H), 1,78 - 1,62 (m, 2H).

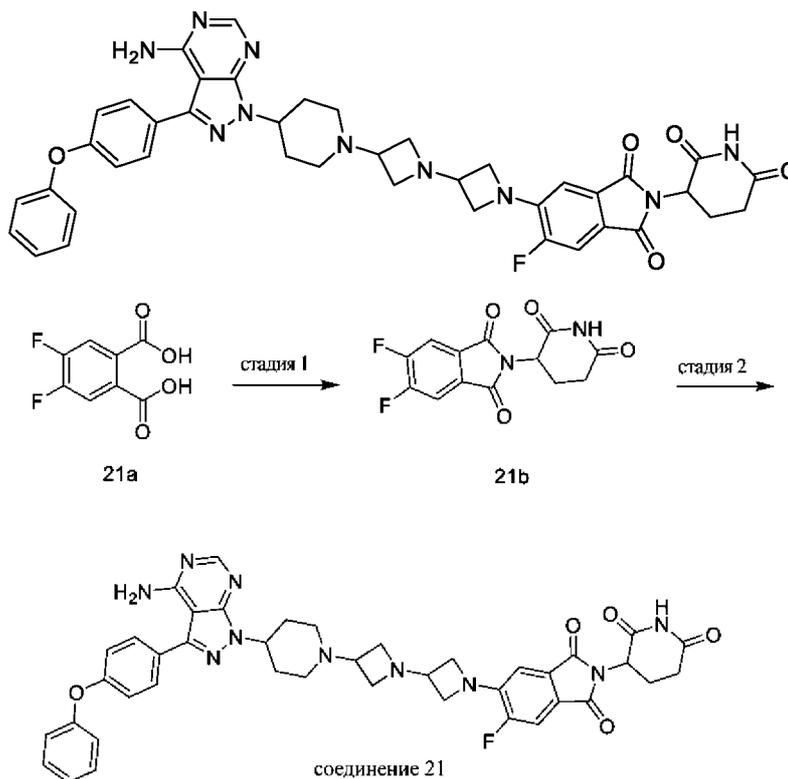
20

LCMS масса/заряд = 799,3 [M+1]⁺.

Пример 21.

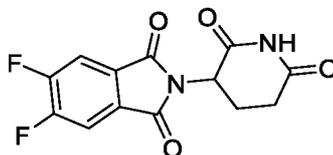
5-(3-(4-(4-Амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-[1,3'-биазетидин]-1'-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фторизоиндолин-1,3-дион (**соединение 21**)

25



Стадия 1.

2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-5,6-дифторизоиндолин-1,3-дион (21b)



5

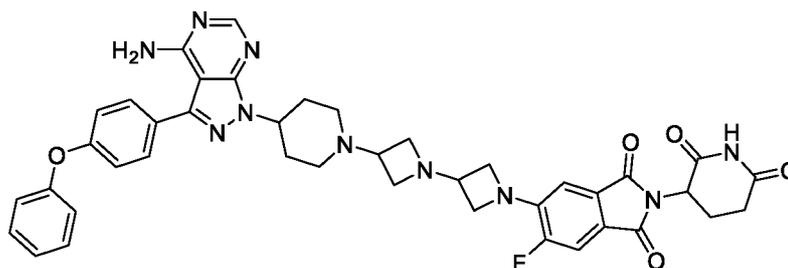
4,5-Дифторфталевою кислоту (21a) (500 мг, 2,47 ммоль) растворяли в 25 мл ацетонитрила и добавляли 3-аминопиперидин-2,6-дион гидрохлорид (0,41 г, 2,49 ммоль) и CDI (0,8 г, 4,94 ммоль), смесь нагревали с обратным холодильником во внешней бане и подвергали реакции в течение 4 ч. Реакционную систему непосредственно концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 2: 1) с получением 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5,6-дифторизоиндолин-1,3-диона (21b) (0,4 г, выход: 55,0%).

LCMS масса/заряд = 295,2 [M+1]⁺.

15

Стадия 2.

5-(3-(4-(4-Амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-[1,3'-биазетидин]-1'-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фторизоиндолин-1,3-дион (соединение 21)



1-[1-[1-(Азетидин-3-ил)азетидин-3-ил]-4-пиперидил]-3-(4-

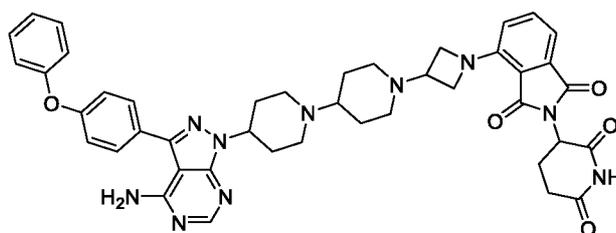
феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (17d) (0,25 г, 0,50 ммоль) растворяли в 10
 мл DMSO и добавляли 1 мл DIPEA и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5,6-дифторизоиндолин-
 1,3-дион (21b) (180 мг, 0,61 ммоль), смесь перемешивали с использованием внешней бани
 при 80°C в течение 5 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, гасили
 посредством добавления 50 мл воды и экстрагировали с помощью 100 мл этилацетата.
 Органическую фазу промывали с помощью 100 мл воды, высушивали над безводным
 сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный
 продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле
 (дихлорметан/метанол (об./об.) = 15: 1) с получением 5-(3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-
 1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-[1,3'-биазетидин]-1'-ил)-2-(2,6-
 диоксопиперидин-3-ил)-6-фторизоиндолин-1,3-диона (соединение 21) (100 мг, выход: 26%).

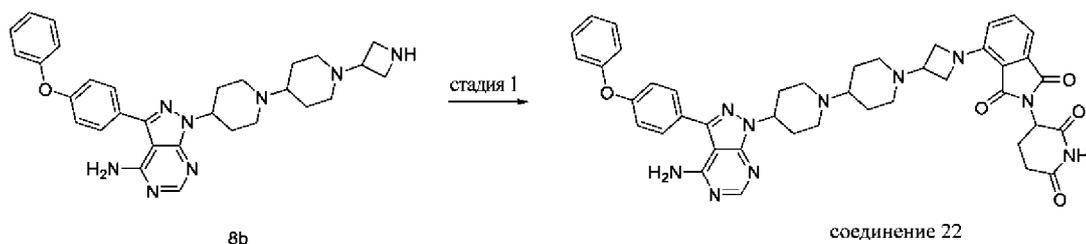
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,07 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 2H), 7,58 (d,
 1H), 7,48 - 7,40 (m, 2H), 7,22 - 7,09 (m, 5H), 6,92 (d, 1H), 5,06 (dd, 1H), 4,74 - 4,61 (m, 1H),
 4,24 - 4,14 (m, 2H), 4,00 - 3,88 (m, 2H), 3,66 - 3,55 (m, 1H), 3,49 - 3,39 (m, 2H), 3,08 - 2,78 (m,
 6H), 2,64 - 2,52 (m, 2H), 2,29 - 2,13 (m, 2H), 2,09 - 1,96 (m, 3H), 1,96 - 1,85 (m, 2H).

LCMS масса/заряд = 771,3 [M+1]⁺.

Пример 22.

4-[3-[4-[4-[4-Амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-
 пиперидил]-1-пиперидил]азетидин-1-ил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион
 (соединение 22)





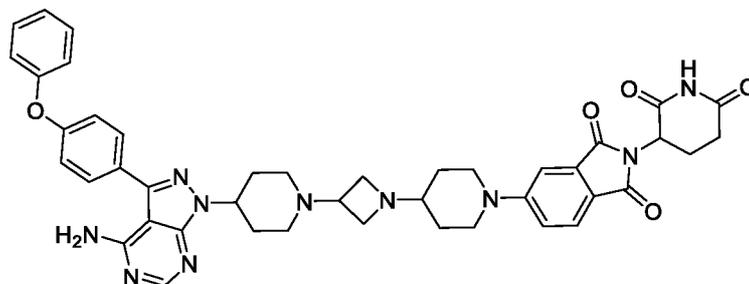
1-(1'-(Азетидин-3-ил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (8b) (0,12 г, 0,23 ммоль) растворяли в 3 мл DMSO и добавляли 0,2 мл DIPEA и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фторизоиндолин-1,3-дион (см. WO 2017197056 для получения информации о способе синтеза) (90 мг, 0,30 ммоль), смесь перемешивали с использованием внешней бани при 90°C в течение 5 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали с помощью 50 мл этилацетата. Органическую фазу промывали с помощью 50 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 20: 1) с получением 4-[3-[4-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]-1-пиперидил]азетидин-1-ил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 22) (58 мг, выход: 32%).

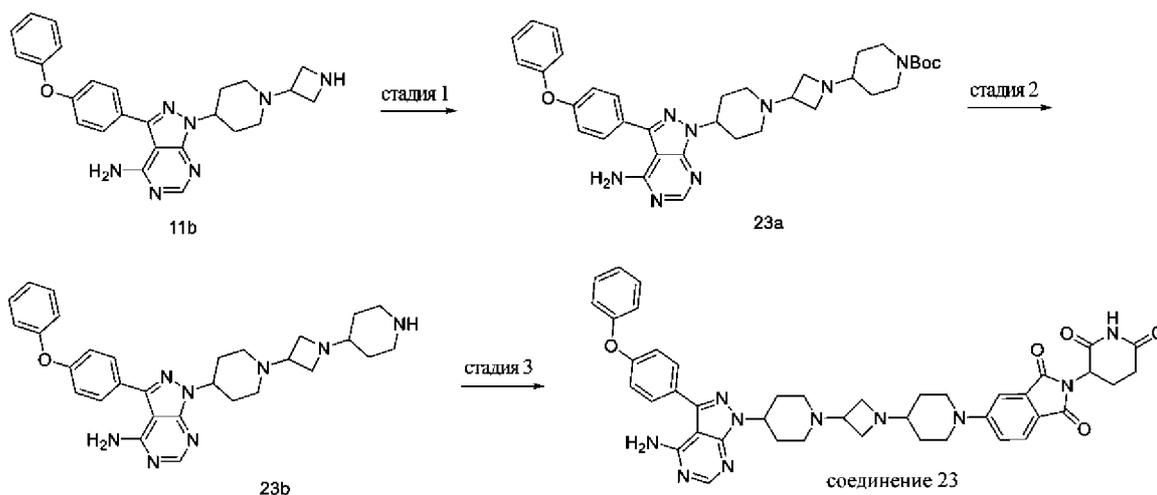
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,41 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,48 - 7,35 (m, 3H), 7,22 - 7,11 (m, 4H), 7,10 - 7,05 (m, 2H), 6,60 (d, 1H), 5,80 (brs, 2H), 4,92 (dd, 1H), 4,87 - 4,68 (m, 1H), 4,44 - 4,31 (m, 2H), 4,11 - 4,01 (m, 2H), 3,30 - 3,08 (m, 3H), 3,02 - 2,93 (m, 2H), 2,92 - 2,68 (m, 4H), 2,63 - 2,39 (m, 4H), 2,14 - 2,09 (m, 3H), 1,99 - 1,89 (m, 4H), 1,77 - 1,62 (m, 2H).

LCMS масса/заряд = 781,3 [M+1]⁺.

Пример 23.

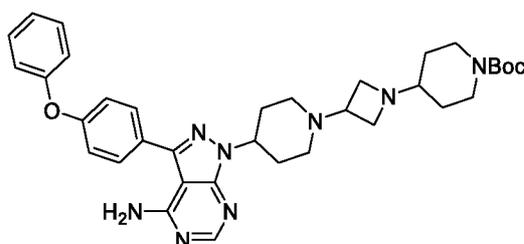
5-[4-[3-[4-[4-Амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]азетидин-1-ил]-1-пиперидил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 23)





Стадия 1.

трет-Бутил-4-[3-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]азетидин-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат (23a)



5

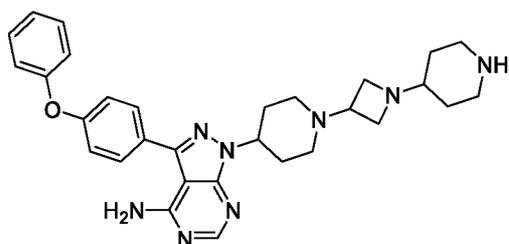
1-[1-(Азетидин-3-ил)-4-пиперидил]-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (11b) (0,12 г, 0,27 ммоль) растворяли в 5 мл DCE и добавляли трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (0,5 г, 3,0 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (0,6 г, 3,0 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционному раствору медленно по каплям добавляли 30 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и смешанный раствор экстрагировали с помощью 30 мл дихлорметана. Органическую фазу промывали с помощью 50 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 20: 1) с получением трет-бутил-4-[3-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]азетидин-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата (23a) (0,15 г, выход: 88%).

LC-MS масса/заряд = 625,3 [M+1]⁺.

20

Стадия 2.

3-(4-Феноксифенил)-1-[1-[1-(4-пиперидил)азетидин-3-ил]-4-пиперидил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (23b)

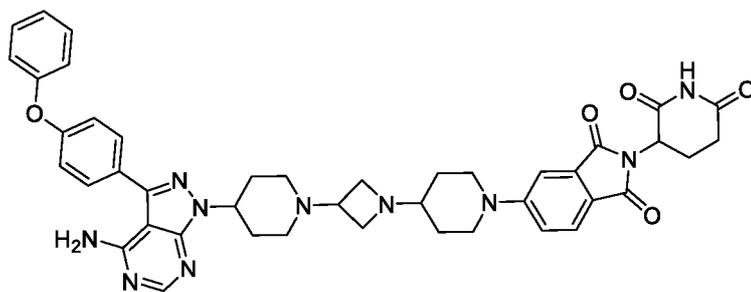


трет-Бутил-4-[3-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]азетидин-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат (23a) (0,15 г, 0,24 ммоль) растворяли в 5 мл DCM и добавляли 1,5 мл трифторуксусной кислоты, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. К реакционному раствору медленно по каплям добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия для регулирования pH до 9-10 и смешанный раствор экстрагировали с помощью 30 мл дихлорметана. Органическую фазу промывали с помощью 50 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(4-феноксифенил)-1-[1-[1-(4-пиперидил)азетидин-3-ил]-4-пиперидил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (23b) (0,12 г, выход: 95%).

LCMS масса/заряд = 525,3 [M+1]⁺.

Стадия 3.

5-[4-[3-[4-[4-Амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]азетидин-1-ил]-1-пиперидил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 23)



3-(4-Феноксифенил)-1-[1-[1-(4-пиперидил)азетидин-3-ил]-4-пиперидил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (23b) (0,12 г, 0,23 ммоль) растворяли в 3 мл DMSO и добавляли 0,4 мл DIPEA и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-диона (см. WO 2017197056 для получения информации о способе синтеза) (90 мг, 0,30 ммоль), смесь перемешивали с использованием внешней бани при 90°C в течение 5 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали с помощью 50 мл этилацетата. Органическую фазу промывали с помощью 50 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и

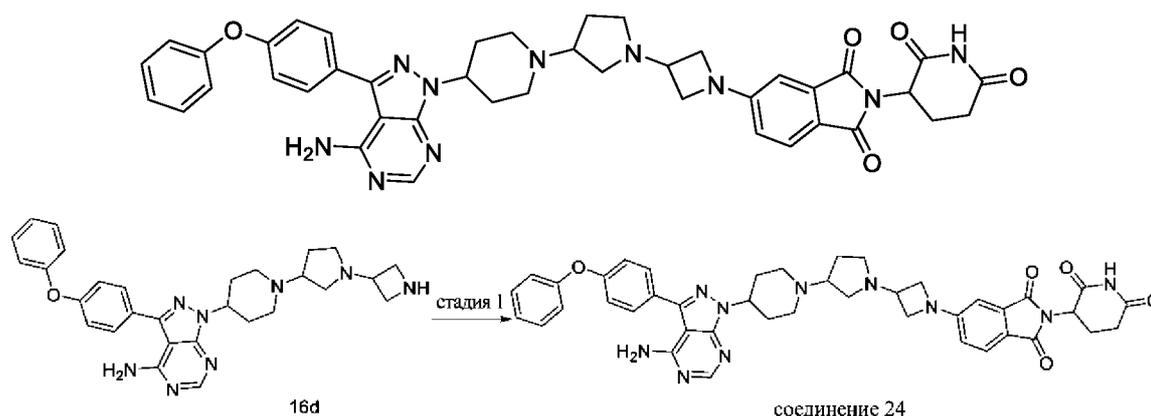
очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 20: 1) с получением 5-[4-[3-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]азетидин-1-ил]-1-пиперидил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 23) (6 мг, выход: 4%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,55 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 2H), 7,41 - 7,34 (m, 2H), 7,27 - 7,24 (m, 1H), 7,19 - 7,10 (m, 3H), 7,09 - 7,01 (m, 3H), 5,80 (brs, 2H), 4,92 (dd, 1H), 4,86 - 4,75 (m, 1H), 4,22 - 4,04 (m, 2H), 3,98 - 3,88 (m, 2H), 3,54 - 3,34 (m, 3H), 3,03 - 2,68 (m, 8H), 2,49 - 2,33 (m, 3H), 2,28 - 2,06 (m, 5H), 2,00 - 1,93 (m, 3H).

LCMS масса/заряд = 781,3 [M+1]⁺.

10 Пример 24.

5-[3-[3-[4-[4-Амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]пирролидин-1-ил]азетидин-1-ил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 24)



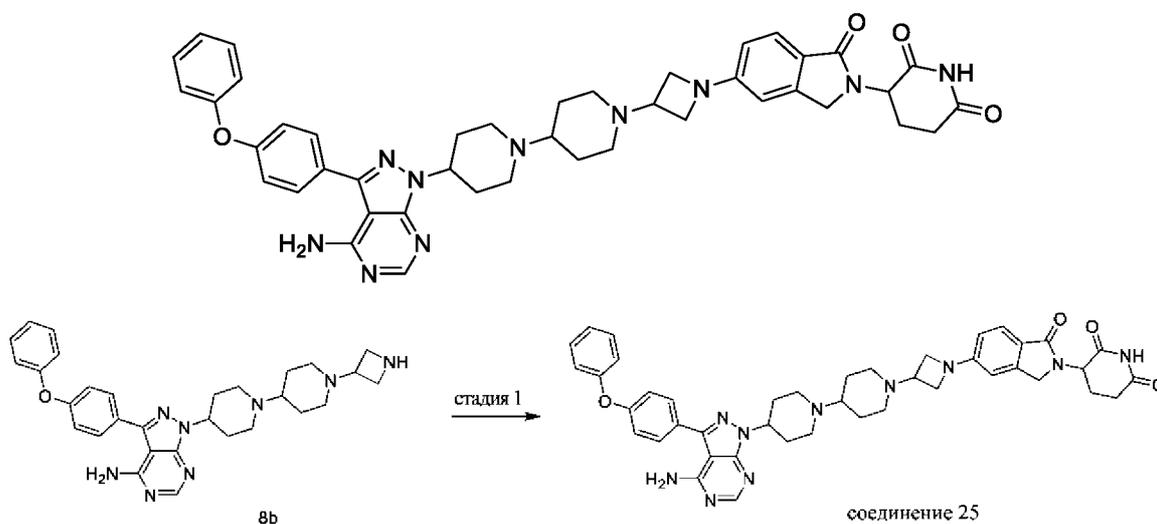
15 1-[1-[1-(Азетидин-3-ил)пирролидин-3-ил]-4-пиперидил]-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (16d) (0,1 г, 0,20 ммоль) растворяли в 3 мл DMSO и добавляли 0,2 мл DIPEA и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (см. WO 2017197056 для получения информации о способе синтеза) (75 мг, 0,27 ммоль), смесь перемешивали с использованием внешней бани при 90°C в течение 5 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, экстрагировали с помощью 50 мл этилацетата. Органическую фазу промывали с помощью 50 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 20: 1) с получением 5-[3-[3-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]пирролидин-1-ил]азетидин-1-ил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 24) (30 мг, выход: 20%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,75 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,67 - 7,62 (m, 3H), 7,43 - 7,36 (m, 2H), 7,21 - 7,12 (m, 3H), 7,11 - 7,07 (m, 2H), 6,79 (d, 1H), 6,52 (dd, 1H), 5,74 (brs, 2H), 4,93 (dd, 1H), 4,88 - 4,76 (m, 1H), 4,14 - 4,06 (m, 2H), 3,97 - 3,89 (m, 2H), 3,62 - 3,53 (m, 1H), 3,28 - 3,16 (m, 1H), 3,15 - 3,00 (m, 2H), 2,97 - 2,70 (m, 6H), 2,67 - 2,58 (m, 1H), 2,57 - 2,39 (m, 4H), 2,35 - 2,23 (m, 2H), 2,16 - 2,09 (m, 3H).

LCMS масса/заряд = 767,3 [M+1]⁺.

Пример 25.

3-[5-[3-[4-[4-[4-Амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]-1-пиперидил]азетидин-1-ил]-1-оксо-изоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-дион (соединение 25)



1-(1-(Азетидин-3-ил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (8b) (0,635 г, 1,21 ммоль) растворяли в 12 мл 1,4-диоксана и последовательно добавляли 3-(5-бром-1-оксо-изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (см. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 492–503 для получения информации о способе синтеза) (0,587 г, 1,82 ммоль) и карбонат цезия (1,17 г, 3,63 ммоль). Замещение азота проводили три раза и добавляли соль метансульфоновой кислоты и (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)(2-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладия (II) (RuPhos-Pd-G3) (0,300 г, 0,363 ммоль). После завершения добавления замещение азота проводили три раза и реакционную смесь перемешивали в закрытой пробирке при 100°C в течение 2 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли 20 мл дихлорметана и 10 мл воды. Проводили разделение жидкости, водный слой дополнительно экстрагировали с помощью 20 мл дихлорметана и органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной

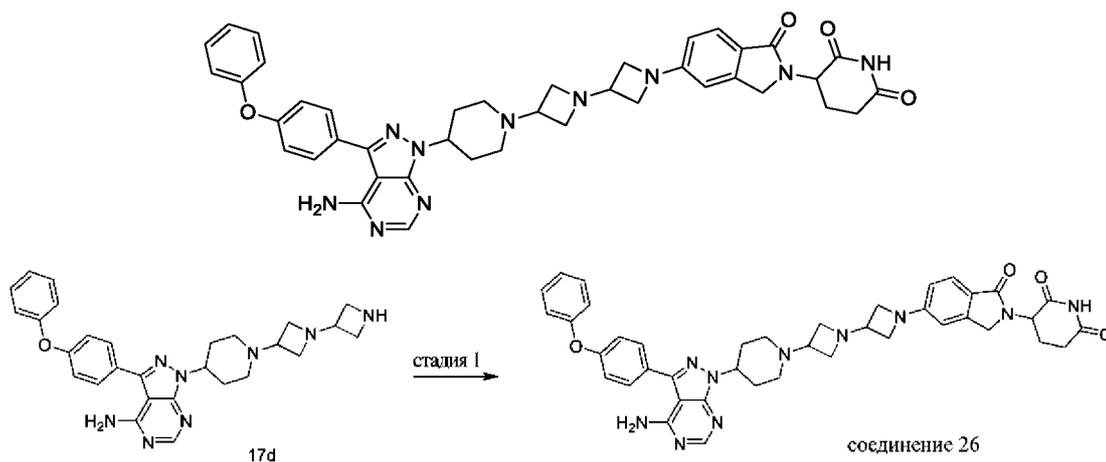
хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100: 0-19: 1) с получением 3-[5-[3-[4-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]-1-пиперидил]азетидин-1-ил]-1-оксо-изоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-диона (соединение 25) (0,045 г, выход 5%).

5 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,92 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,69 - 7,63 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,47 - 7,40 (m, 2H), 7,22 - 7,08 (m, 5H), 6,54 - 6,46 (m, 2H), 5,03 (dd, 1H), 4,80 - 4,62 (m, 1H), 4,25 (dd, 2H), 4,05 - 3,95 (m, 2H), 3,74 - 3,63 (m, 2H), 3,36 - 3,28 (m, 1H), 3,20 - 2,97 (m, 2H), 2,96 - 2,83 (m, 3H), 2,64 - 2,09 (m, 7H), 2,05 - 1,74 (m, 7H), 1,65 - 1,43 (m, 2H).

LCMS масса/заряд = 767,4 [M+1] $^+$.

10 **Пример 26.**

3-[5-[3-[3-[4-[4-Амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]азетидин-1-ил]азетидин-1-ил]-1-оксо-изоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-дион (соединение 26)



15 1-[1-[1-(Азетидин-3-ил)азетидин-3-ил]-4-пиперидил]-3-(4-

феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (17d) (0,600 г, 1,21 ммоль) растворяли в 12 мл 1,4-диоксана и последовательно добавляли 3-(5-бром-1-оксо-изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (см. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 492–503 для получения информации о способе синтеза) (0,586 г, 1,81 ммоль) и карбонат цезия (1,17 г, 3,63 ммоль). Замещение азота проводили три раза и добавляли соль метансульфонової кислоты и (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)(2-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладия (II) (RuPhos-Pd-G3) (0,300 г, 0,363 ммоль). После завершения добавления замещение азота проводили три раза и смесь перемешивали в закрытой пробирке при 100°C в течение 2 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли 20 мл дихлорметана и 10 мл воды. Проводили разделение жидкости, водный слой дополнительно экстрагировали с помощью 20 мл дихлорметана и органические слои

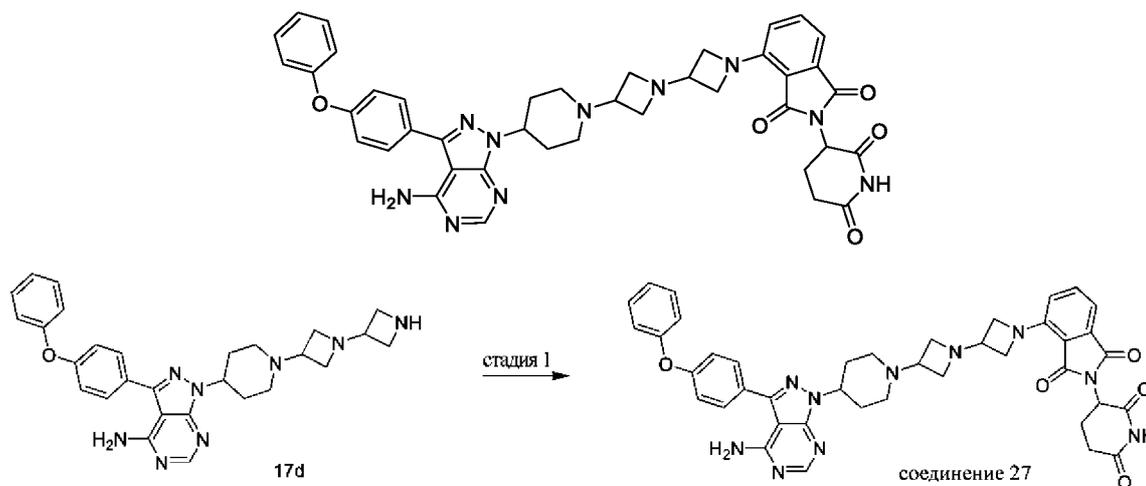
объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100: 0-19: 1) с получением 3-[5-[3-[3-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]азетидин-1-ил]азетидин-1-ил]-1-оксо-изоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-диона (соединение 26) (0,053 г, выход: 6%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,91 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 2H), 7,52 - 7,40 (m, 3H), 7,23 - 7,08 (m, 5H), 6,55 - 6,44 (m, 2H), 5,03 (dd, 1H), 4,72 - 4,61 (m, 1H), 4,24 (dd, 2H), 3,99 - 3,87 (m, 2H), 3,74 - 3,58 (m, 3H), 3,48 - 3,36 (m, 2H), 3,04 - 2,78 (m, 6H), 2,64 - 2,52 (m, 1H), 2,41 - 2,28 (m, 1H), 2,25 - 2,14 (m, 2H), 2,07 - 1,83 (m, 5H).

LCMS масса/заряд = 739,3 [M+1] $^+$.

Пример 27.

4-[3-[3-[4-[4-Амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]азетидин-1-ил]азетидин-1-ил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 27)



1-[1-[1-(Азетидин-3-ил)азетидин-3-ил]-4-пиперидил]-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (17d) (0,100 г, 0,201 ммоль) растворяли в 2 мл диметилсульфоксида и последовательно добавляли 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фторизоиндолин-1,3-дион (см. WO 2017197056 для получения информации о способе синтеза) (0,0667 г, 0,242 ммоль) и диизопропилэтиламин (0,130 г, 1,01 ммоль). После завершения реакцию проводили при 90°C в течение 2 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, к нему медленно по каплям добавляли 10 мл воды и фильтровали. Осадок на фильтре растворяли в 20 мл дихлорметана, затем промывали с помощью 5 мл насыщенного раствора хлорида натрия. Проводили разделение жидкости, осуществляли высушивание над безводным сульфатом натрия и концентрировали при

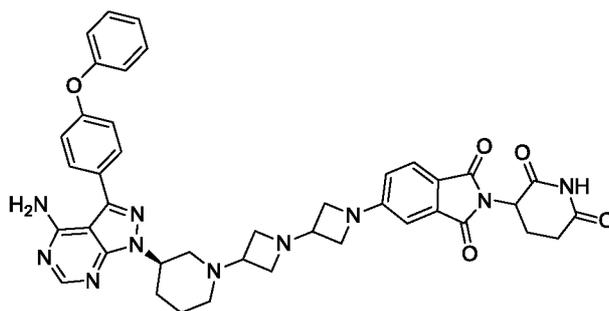
пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100: 0-19: 1) с получением 4-[3-[3-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]азетидин-1-ил]азетидин-1-ил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 27) (0,063 г, выход: 42%).

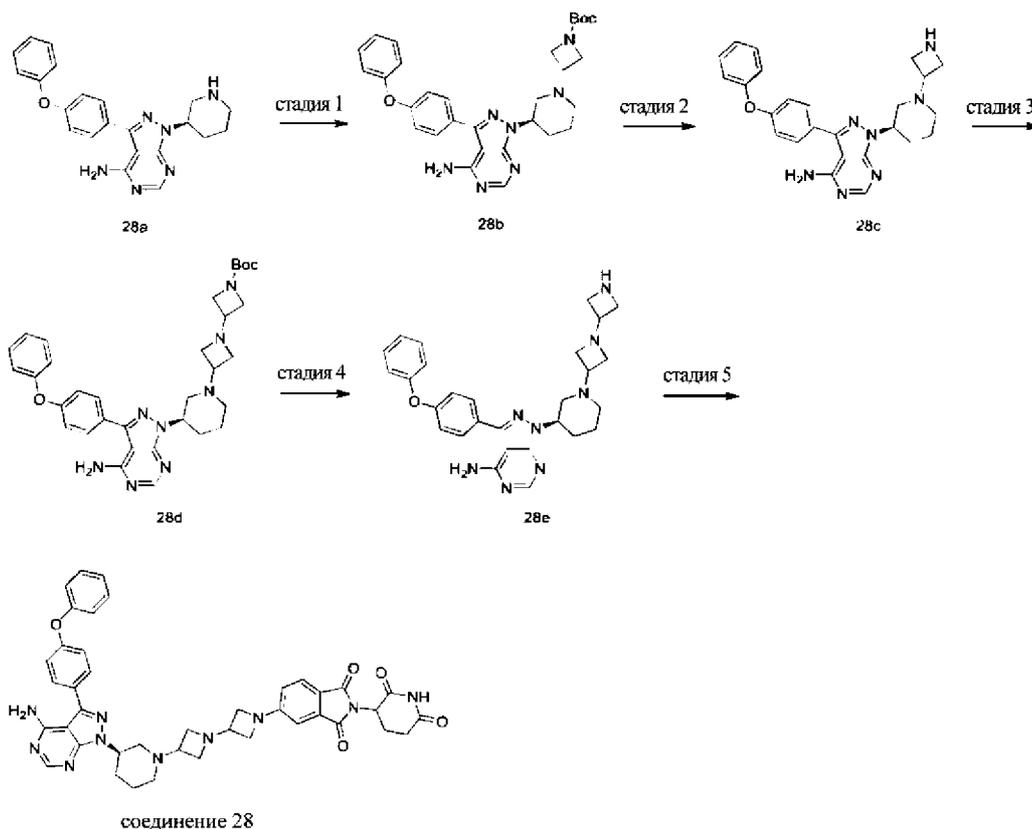
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,05 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,69 - 7,63 (m, 2H), 7,56 (dd, 1H), 7,47 - 7,40 (m, 2H), 7,23 - 7,08 (m, 6H), 6,79 (d, 1H), 5,05 (dd, 1H), 4,72 - 4,62 (m, 1H), 4,25 - 4,14 (m, 2H), 4,00 - 3,90 (m, 2H), 3,57 - 3,48 (m, 1H), 3,47 - 3,39 (m, 2H), 3,04 - 2,78 (m, 6H), 2,63 - 2,45 (m, 2H), 2,27 - 2,13 (m, 2H), 2,07 - 1,83 (m, 5H).

LCMS масса/заряд = 753,3 $[\text{M}+1]^+$.

Пример 28.

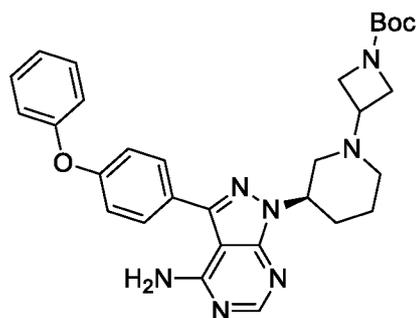
5-[3-[3-[(3R)-3-[4-Амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]азетидин-1-ил]азетидин-1-ил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 28)





Стадия 1.

трет-Бутил-3-[(3R)-3-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]азетидин-1-карбоксилат (28b)



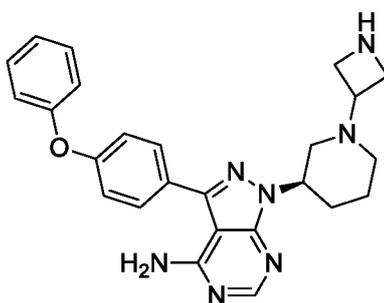
(R)-3-(4-Феноксифенил)-1-(пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (28a) (1,00 г, 2,59 ммоль) растворяли в 10 мл хлороформа и последовательно добавляли трет-бутил-3-оксазетидин-1-карбоксилат (0,665 г, 3,88 ммоль) и ледяную уксусную кислоту (0,311 г, 5,18 ммоль). После завершения добавления реакцию проводили при 70°C в течение 3 ч. и охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,10 г, 5,18 ммоль). После завершения добавления реакцию проводили при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции pH регулировали до 9-10 посредством добавления по каплям насыщенного раствора бикарбоната натрия.

Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100: 0-19: 1) с получением трет-бутил-3-[(3R)-3-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]азетидин-1-карбоксилата (28b) (0,600 г, выход: 43%).

LCMS масса/заряд = 542,2 [M+1]⁺.

Стадия 2.

1-[(3R)-1-(Азетидин-3-ил)-3-пиперидил]-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (28c)

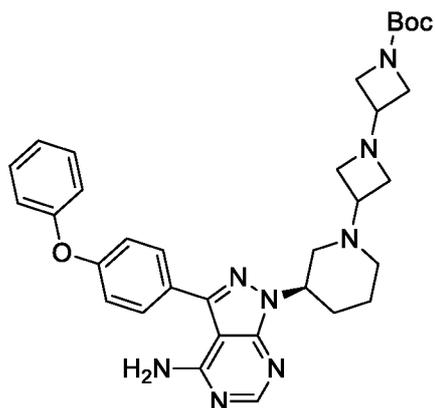


трет-Бутил-3-[(3R)-3-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]азетидин-1-карбоксилат (28b) (0,600 г, 1,11 ммоль) растворяли в 2 мл дихлорметана и добавляли 10 мл 4 н. раствора этилацетата хлороводорода, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, затем к остатку добавляли 20 мл дихлорметана и рН регулировали до 9-10 с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия. Проводили разделение жидкости, осуществляли высушивание над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-[(3R)-1-(азетидин-3-ил)-3-пиперидил]-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (28c) (0,450 г, выход: 92%).

LCMS масса/заряд = 442,2 [M+1]⁺.

Стадия 3.

трет-Бутил-3-[3-[(3R)-3-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]азетидин-1-ил]азетидин-1-карбоксилат (28d)

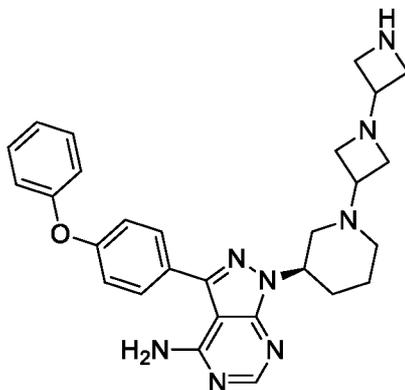


1-[(3R)-1-(Азетидин-3-ил)-3-пиперидил]-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-
d]пиримидин-4-амин (28с) (0,300 г, 0,680 ммоль) растворяли в 10 мл хлороформа, добавляли
трет-бутил-3-оксазетидин-1-карбоксилат (0,174 г, 1,02 ммоль) и ледяную уксусную
5 кислоту (0,0816 г, 1,36 ммоль). После завершения добавления реакцию проводили при 70°C
в течение 3 ч. и охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли
триацетоксиборогидрид натрия (0,288 г, 1,36 ммоль). После завершения добавления
реакцию проводили при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции
pH регулировали до 9-10 посредством добавления по каплям насыщенного раствора
10 бикарбоната натрия. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении,
затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии
на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100: 0-19: 1) с получением трет-бутил-3-[3-
[(3R)-3-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-
пиперидил]азетидин-1-ил]азетидин-1-карбоксилата (28d) (0,090 г, выход: 22%).

15 LCMS масса/заряд = 597,3 [M+1]⁺.

Стадия 4.

1-[(3R)-1-[1-(Азетидин-3-ил)азетидин-3-ил]-3-пиперидил]-3-(4-
феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (28e)



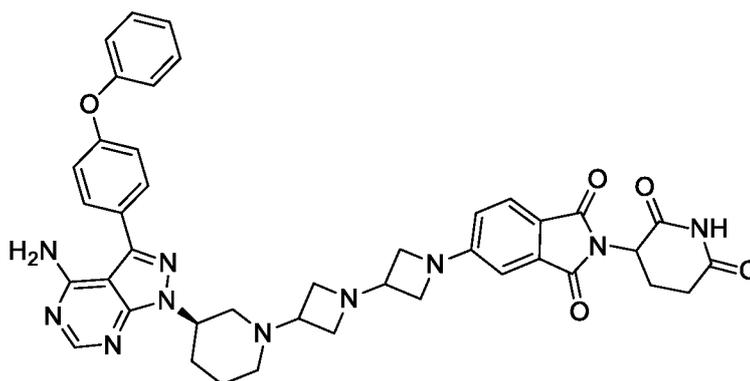
20 трет-Бутил-3-[3-[(3R)-3-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-

ил]-1-пиперидил]азетидин-1-ил]азетидин-1-карбоксилат (28d) (0,090 г, 0,15 ммоль) растворяли в 2 мл дихлорметана и добавляли 5 мл 4 н. раствора этилацетата хлороводорода, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, затем к остатку добавляли 20 мл дихлорметана и pH регулировали до 9-10 с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия. Проводили разделение жидкости, осуществляли высушивание над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-[(3R)-1-[1-(азетидин-3-ил)азетидин-3-ил]-3-пиперидил]-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (28e) (0,075 г).

LCMS масса/заряд = 497,3 [M+1]⁺.

Стадия 5.

5-[3-[3-[(3R)-3-[4-Амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]азетидин-1-ил]азетидин-1-ил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 28)



1-[(3R)-1-[1-(Азетидин-3-ил)азетидин-3-ил]-3-пиперидил]-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (28e) (0,075 г, 0,201 ммоль) растворяли в 2 мл диметилсульфоксида и добавляли 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (см. WO 2017197056 для получения информации о способе синтеза) (0,050 г, 0,066 ммоль) и диизопропилэтиламин (0,098 г, 0,76 ммоль). После завершения реакцию проводили при 90°C в течение 2 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, к нему медленно по каплям добавляли 10 мл воды и фильтровали. Осадок на фильтре растворяли в 20 мл дихлорметана, затем промывали с помощью 5 мл насыщенного раствора хлорида натрия. Проводили разделение жидкости, осуществляли высушивание над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100: 0-9: 1) с получением 5-[3-[3-[(3R)-3-[4-

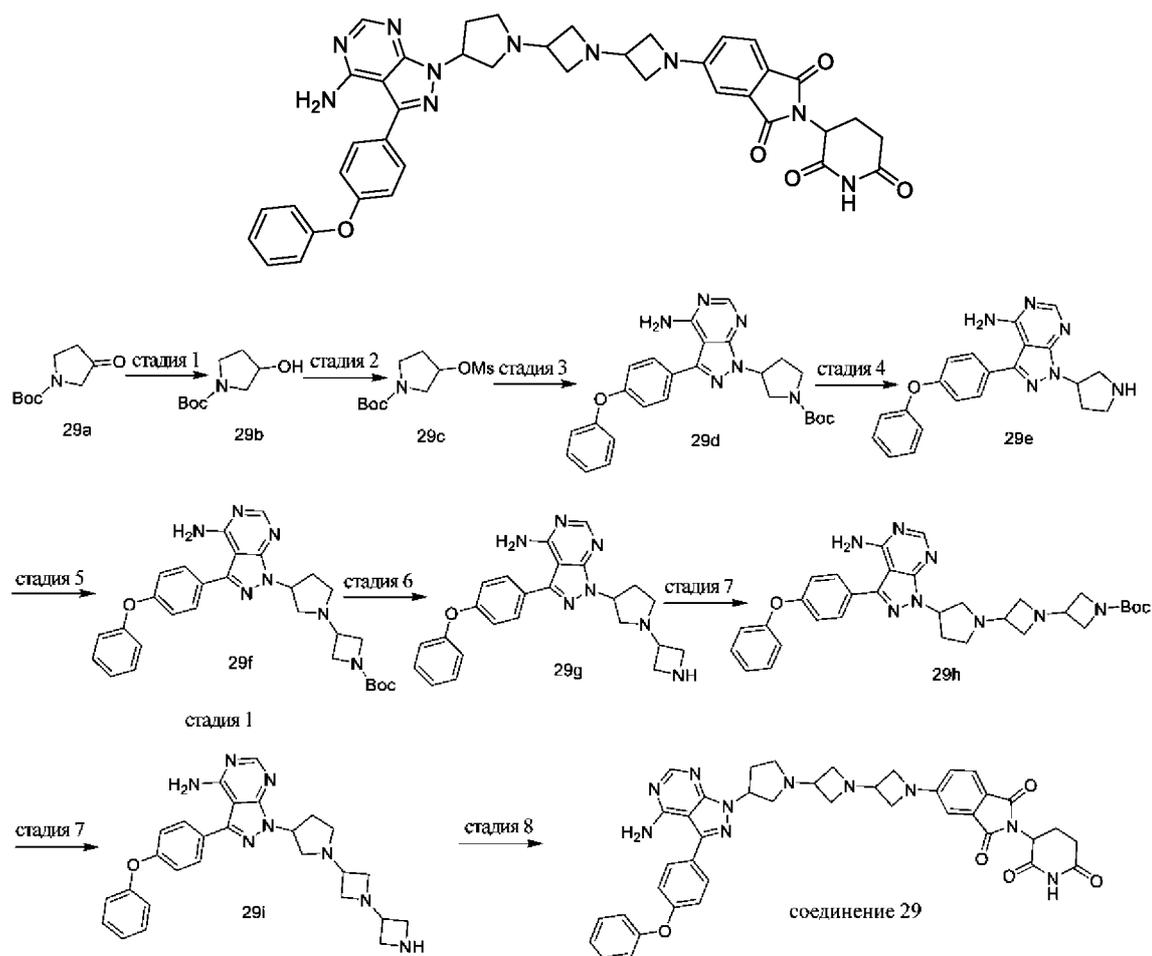
амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]азетидин-1-ил]азетидин-1-ил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 28) (0,050 г, выход: 44%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,04 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,68 - 7,59 (m, 3H), 7,47 - 7,39 (m, 2H), 7,22 - 7,09 (m, 5H), 6,77 (d, 1H), 6,64 (dd, 1H), 5,04 (dd, 1H), 4,83 - 4,72 (m, 1H), 4,06 - 3,98 (m, 2H), 3,82 - 3,73 (m, 2H), 3,66 - 3,56 (m, 1H), 3,45 - 3,32 (m, 2H), 3,06 - 2,72 (m, 6H), 2,63 - 2,45 (m, 2H), 2,37 - 2,27 (m, 1H), 2,07 - 1,95 (m, 3H), 1,90 - 1,78 (m, 2H), 1,72 - 1,58 (m, 1H).

LCMS масса/заряд = 753,4 $[\text{M}+1]^+$.

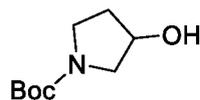
Пример 29.

Трифторацетат 5-(3-(3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)-[1,3'-биазетидин]-1'-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 29)



Стадия 1.

трет-Бутил 3-гидроксипирролидин-1-карбоксилат (29b)

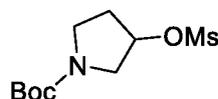


трет-Бутил-3-оксо-пирролидин-1-карбоксилат (29a) (5,56 г, 30,0 ммоль) растворяли в 80 мл безводного метанола и медленно порциями добавляли борогидрид натрия (2,28 г, 60,0 ммоль). После завершения добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. После завершения реакции реакцию смесь гасили посредством добавления 150 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью 200 мл DCM. Органическую фазу промывали с помощью 100 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 2: 1) с получением трет-бутил-3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата (29b) (4,7 г, выход: 84%).

LC-MS масса/заряд = 188,1 [M+1]⁺.

Стадия 2.

трет-Бутил-3-((метилсульфонил)окси)пирролидин-1-карбоксилат (29c)

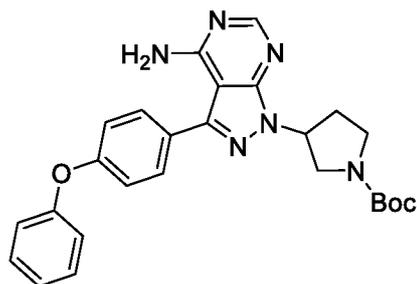


трет-Бутил-3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилат (29b) (1,0 г, 5,34 ммоль) растворяли в 30 мл дихлорметана и добавляли DIPEA (2,1 г, 16,25 ммоль), затем медленно по каплям добавляли MsCl (0,74 г, 6,41 ммоль) при комнатной температуре. После завершения добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К реакционному раствору добавляли 40 мл воды и полученный раствор экстрагировали с помощью 100 мл DCM. Органическую фазу промывали с помощью 100 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 5: 1) с получением трет-бутил-3-((метилсульфонил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (29c) (1,4 г, выход: 98%).

LC-MS масса/заряд = 266,2 [M+1]⁺.

Стадия 3.

трет-Бутил-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пирразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат (29d)

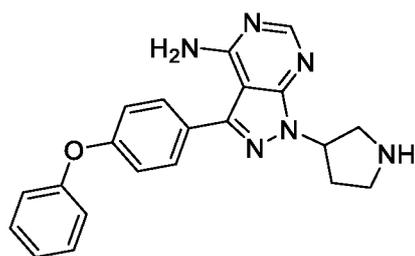


трет-Бутил-3-((метилсульфонил)окси)пирролидин-1-карбоксилат (29с) (1,0 г, 3,77 ммоль) и 3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (0,75 г, 2,48 ммоль) растворяли в 40 мл DMF и добавляли карбонат калия (1,24 г, 8,99 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли 50 мл воды и экстрагировали с помощью 100 мл этилацетата. Органическую фазу промывали с помощью 100 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 15: 1) с получением трет-бутил-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (29d) (0,91 г, выход: 78%).

LCMS масса/заряд = 473,4 [M+1]⁺.

Стадия 4.

Трифторацетат 3-(4-феноксифенил)-1-(пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (29e)

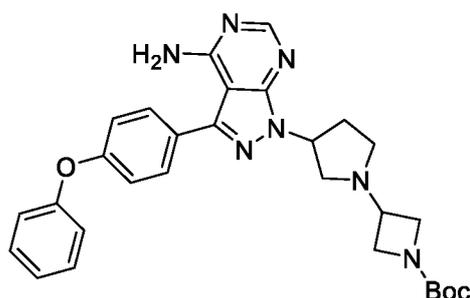


трет-Бутил-3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат (29d) (910 мг, 1,87 ммоль) растворяли в 20 мл DCM и добавляли 8 мл трифторуксусной кислоты, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную систему непосредственно концентрировали при пониженном давлении с получением трифторацетата 3-(4-феноксифенил)-1-(пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (29e) (1,1 г).

LCMS масса/заряд = 373,3 [M+1]⁺.

Стадия 5.

трет-Бутил-3-(3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)азетидин-1-карбоксилат (29f)

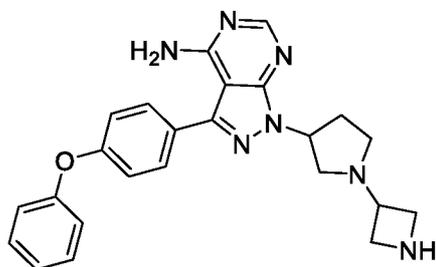


Трифторацетат 3-(4-феноксифенил)-1-(пирролидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (29e) (420 мг) растворяли в 15 мл DCE и 2 мл DMSO и добавляли Вос-азетидинон (253 мг, 1,48 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (628 мг, 2,96 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной системе медленно добавляли 30 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и полученный раствор экстрагировали с помощью 100 мл DCM. Органическую фазу промывали с помощью 100 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 20: 1) с получением трет-бутил-3-(3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (29f) (320 мг).

LCMS масса/заряд = 528,5 [M+1]⁺.

Стадия 6.

Трифторацетат 1-(1-(азетидин-3-ил)пирролидин-3-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (29g)



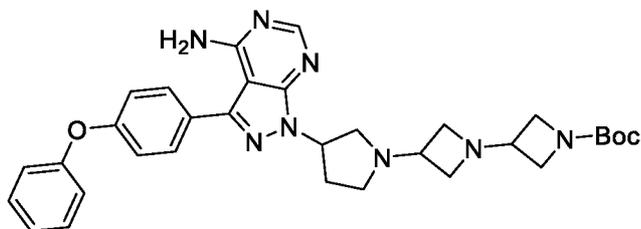
трет-Бутил-3-(3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)азетидин-1-карбоксилат (29f) (320 мг, 0,61 ммоль) растворяли в 20 мл DCM и добавляли 5 мл трифторуксусной кислоты, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную систему непосредственно концентрировали при пониженном давлении с получением трифторацетата 1-(1-(азетидин-3-ил)пирролидин-3-

ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (29g) (380 мг).

LCMS масса/заряд = 428,4 [M+1]⁺.

Стадия 7.

трет-Бутил-3-(3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)-[1,3'-биазетидин]-1'-карбоксилат (29h)

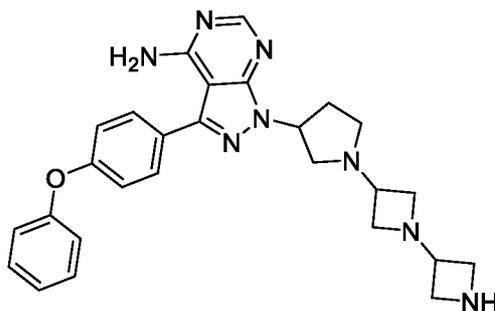


Трифторацетат 1-(1-(азетидин-3-ил)пирролидин-3-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (29g) (380 мг) растворяли в 15 мл DCE и 2 мл DMSO и добавляли Вос-азетидион (210 мг, 1,22 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (515 мг, 2,44 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной системе медленно добавляли 30 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и полученный раствор экстрагировали с помощью 100 мл DCM. Органическую фазу промывали с помощью 100 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 20: 1) с получением трет-бутил-3-(3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)-[1,3'-биазетидин]-1'-карбоксилата (29h) (300 мг).

LCMS масса/заряд = 583,6 [M+1]⁺.

Стадия 8.

Трифторацетат 1-(1-([1,3'-биазетидин]-3-ил)пирролидин-3-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (29i)



трет-Бутил-3-(3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-

ил)пирролидин-1-ил)-[1,3'-биазетидин]-1'-карбоксилат (29h) (300 мг, 0,51 ммоль) растворяли в 10 мл DCM и добавляли 5 мл трифторуксусной кислоты, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную систему непосредственно концентрировали при пониженном давлении с получением трифторацетата 1-(1-([1,3'-

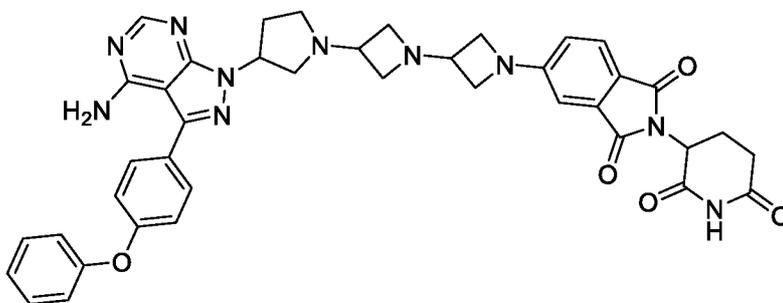
5 биазетидин]-3-ил)пирролидин-3-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (29i) (0,38 г).

LCMS масса/заряд = 483,4 [M+1]⁺.

Стадия 9.

Трифторацетат 5-(3-(3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)-[1,3'-биазетидин]-1'-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 29)

10



Трифторацетат 1-(1-([1,3'-биазетидин]-3-ил)пирролидин-3-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (29i) (0,38 г) растворяли в 25 мл DMSO и добавляли 3 мл DIPEA и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (см. WO 2017197056 для получения информации о способе синтеза) (211 мг, 0,77 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 5 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли 50 мл воды и экстрагировали с помощью 100 мл этилацетата. Органическую фазу промывали с помощью 50 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 15: 1-5: 1) с получением трифторацетата 5-(3-(3-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пирролидин-1-ил)-[1,3'-биазетидин]-1'-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (соединение

15

20

25

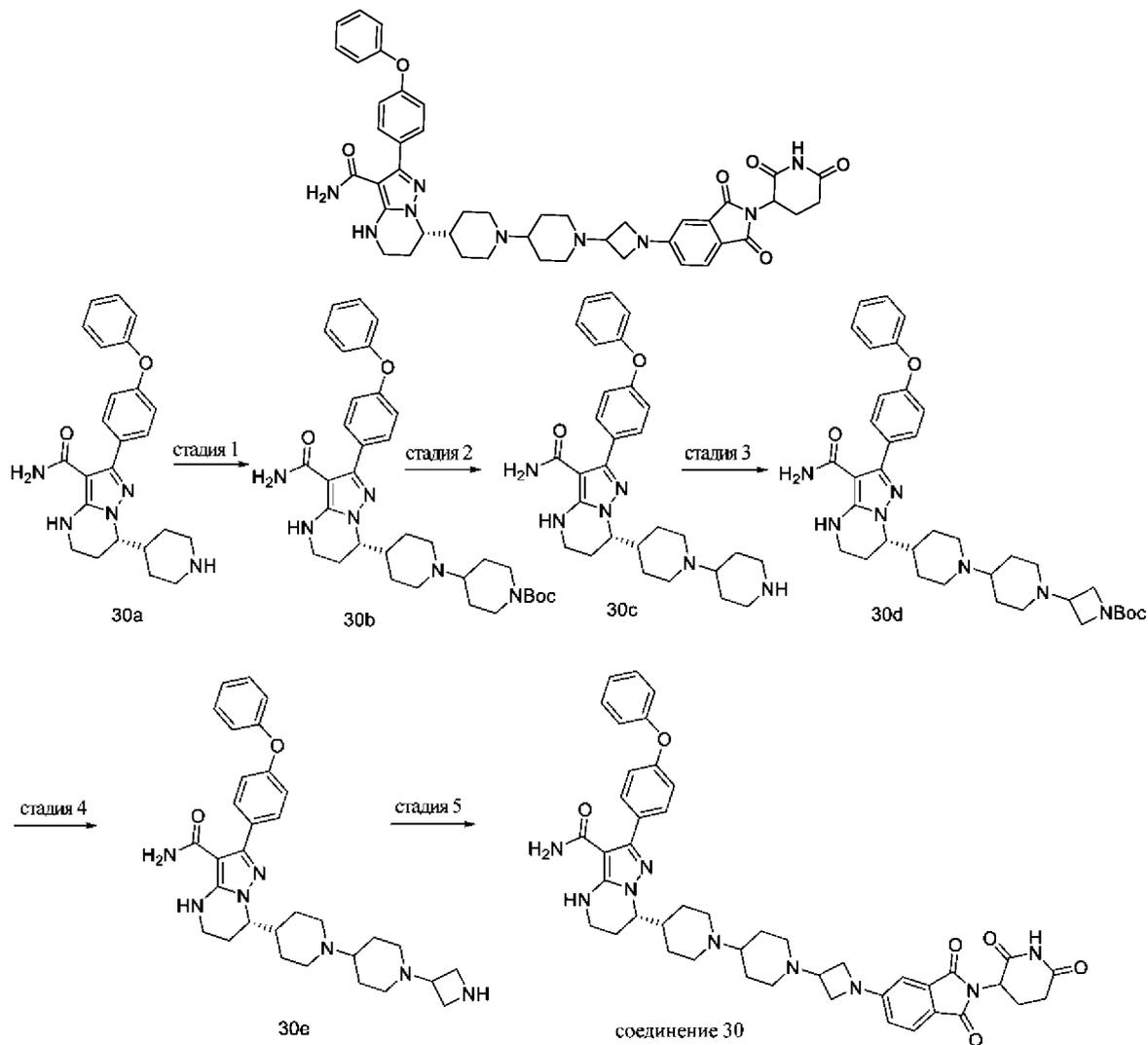
29) (130 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,06 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,78 - 7,57 (m, 3H), 7,49 - 7,35 (m, 2H), 7,27 - 7,05 (m, 5H), 6,78 (d, 1H), 6,64 (dd, 1H), 5,49 - 5,31 (m, 1H), 5,05 (dd, 1H), 4,14 - 3,97 (m, 2H), 3,87 - 3,76 (m, 2H), 3,71 - 3,61 (m, 1H), 3,53-3,39 (m, 3H), 3,23 - 3,06 (m, 3H), 2,96 - 2,70 (m, 4H), 2,65 - 2,45 (m, 2H), 2,41 - 2,24 (m, 2H), 2,07 - 1,95 (m, 1H).

LCMS масса/заряд = 739,3 [M+1]⁺.

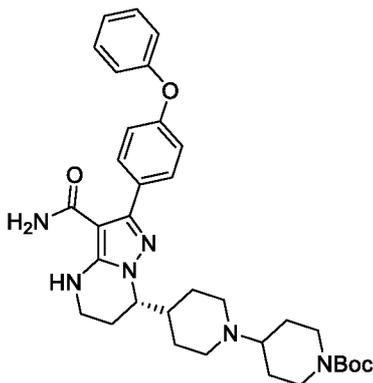
Пример 30.

Трифторацетат (7S)-7-[1-[1-[1-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]азетидин-3-ил]-4-пиперидил]-4-пиперидил]-2-(4-феноксифенил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид (соединение 30)



Стадия 1.

трет-Бутил-4-[4-[(7S)-3-карбамоил-2-(4-феноксифенил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-1-пиперидил]пиперидин-1-карбоксилат (30b)

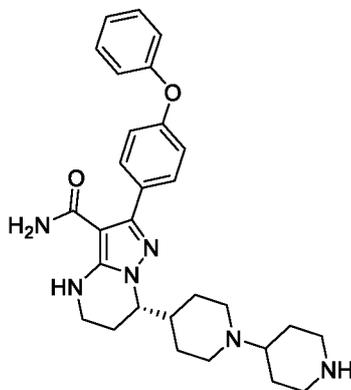


(S)-2-(4-Феноксифенил)-7-(пиперидин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-
а]пиримидин-3-карбоксамид (30а) (95% э. и.) (см. WO 2018033853 для получения
информации о способе синтеза) (0,2 г, 0,48 ммоль) и трет-бутил-4-оксопиперидин-1-
карбоксилат (0,57 г, 2,87 ммоль) растворяли в 20 мл хлороформа и добавляли уксусную
5 кислоту (0,14 г, 2,4 ммоль), затем добавляли 1 г молекулярного сита размером 4 Å и 1 г
безводного сульфата натрия. Смесь нагревали до 65°C и перемешивали в течение 2 ч.,
добавляли триацетоксиборогидрид натрия (0,61 г, 2,87 ммоль) и перемешивание
продолжали при данной температуре в течение ночи. Реакционный раствор фильтровали и
10 фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли и очищали
посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 50:
1-7: 1) с получением трет-бутил-4-[4-[(7S)-3-карбамоил-2-(4-феноксифенил)-4,5,6,7-
тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-1-пиперидил]пиперидин-1-карбоксилата (30b)
(0,2 г, выход: 69%).

LCMS масса/заряд = 601,3 [M+1]⁺.

Стадия 2.

(7S)-2-(4-Феноксифенил)-7-[1-(4-пиперидил)-4-пиперидил]-4,5,6,7-
тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид (30с)



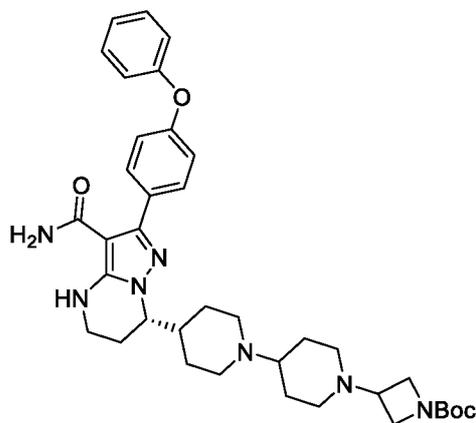
трет-Бутил-4-[4-[(7S)-3-карбамоил-2-(4-феноксифенил)-4,5,6,7-
тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-1-пиперидил]пиперидин-1-карбоксилат (30b)

(0,2 г, 0,33 ммоль) растворяли в 5 мл дихлорметана и добавляли 5 мл трифторуксусной кислоты, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли из реакционного раствора при пониженном давлении и добавляли смешанный раствор, состоящий из 20 мл дихлорметана и 2 мл этанола. Полученный раствор промывали с помощью 50 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, водную фазу дополнительно экстрагировали с помощью смешанного раствора, состоящего из 20 мл дихлорметана и 2 мл этанола, и органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением (7S)-2-(4-феноксифенил)-7-[1-(4-пиперидил)-4-пиперидил]-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид (30с) (0,16 г, выход: 96%).

LCMS масса/заряд = 501,3 [M+1]⁺.

Стадия 3.

трет-Бутил-3-[4-[4-[(7S)-3-карбамоил-2-(4-феноксифенил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-1-пиперидил]-1-пиперидил]азетидин-1-карбоксилат (30d)



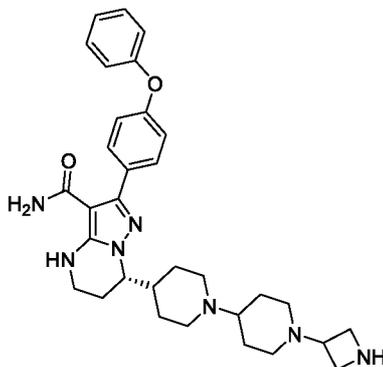
(7S)-2-(4-Феноксифенил)-7-[1-(4-пиперидил)-4-пиперидил]-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид (30с) (0,14 г, 0,28 ммоль) и трет-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилат (0,24 г, 1,4 ммоль) растворяли в 20 мл хлороформа и добавляли уксусную кислоту (0,08 г, 1,4 ммоль), затем добавляли 1 г молекулярного сита размером 4 Å и 1 г безводного сульфата натрия и смесь нагревали до 65°C и перемешивали в течение 2 ч. Добавляли триацетоксиборогидрид натрия (0,3 г, 1,4 ммоль) и перемешивание продолжали при данной температуре в течение ночи. Реакционный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 50:1-7: 1) с получением трет-бутил-3-[4-[4-[(7S)-3-карбамоил-2-(4-феноксифенил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-1-пиперидил]-1-пиперидил]азетидин-1-

карбоксилата (30d) (0,1 г, выход: 55%).

LCMS масса/заряд = 656,4 [M+1]⁺.

Стадия 4.

Трифторацетат (7S)-7-[1-[1-(азетидин-3-ил)-4-пиперидил]-4-пиперидил]-2-(4-феноксифенил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид (30e)

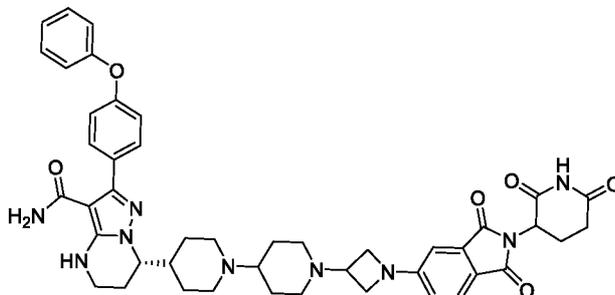


трет-Бутил-3-[4-[4-[(7S)-3-карбамоил-2-(4-феноксифенил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-1-пиперидил]-1-пиперидил]азетидин-1-карбоксилат (30d) (0,1 г, 0,15 ммоль) растворяли в 2 мл дихлорметана и добавляли 2 мл трифторуксусной кислоты, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли из реакционного раствора при пониженном давлении с получением трифторацетата (7S)-7-[1-[1-(азетидин-3-ил)-4-пиперидил]-4-пиперидил]-2-(4-феноксифенил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид (30e) (0,12 г).

LCMS масса/заряд = 556,3 [M+1]⁺.

Стадия 5.

Трифторацетат (7S)-7-[1-[1-[1-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]азетидин-3-ил]-4-пиперидил]-4-пиперидил]-2-(4-феноксифенил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид (соединение 30)



Трифторацетат (7S)-7-[1-[1-(азетидин-3-ил)-4-пиперидил]-4-пиперидил]-2-(4-феноксифенил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид (30e) (0,12 г) растворяли в 3 мл DMSO и добавляли 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (см. WO 2017197056 для получения информации о способе синтеза) (0,04 г, 0,16

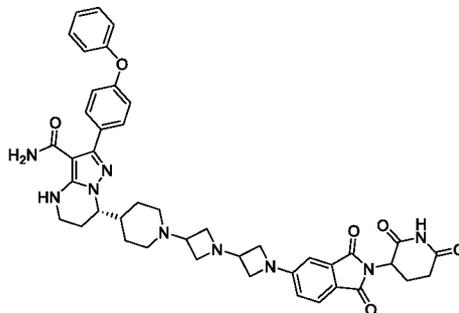
ммоль) и триэтиламин (0,07 г, 0,67 ммоль), смесь нагревали до 120°C и перемешивали в течение 4 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли 10 мл воды и 20 мл этилацетата и экстрагировали, затем растворитель удаляли из органического слоя при пониженном давлении и остаток отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 50: 1-10: 1) с получением трифторацетата (7S)-7-[1-[1-[1-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]азетидин-3-ил]-4-пиперидил]-4-пиперидил]-2-(4-феноксифенил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид (соединение 30) (45 мг).

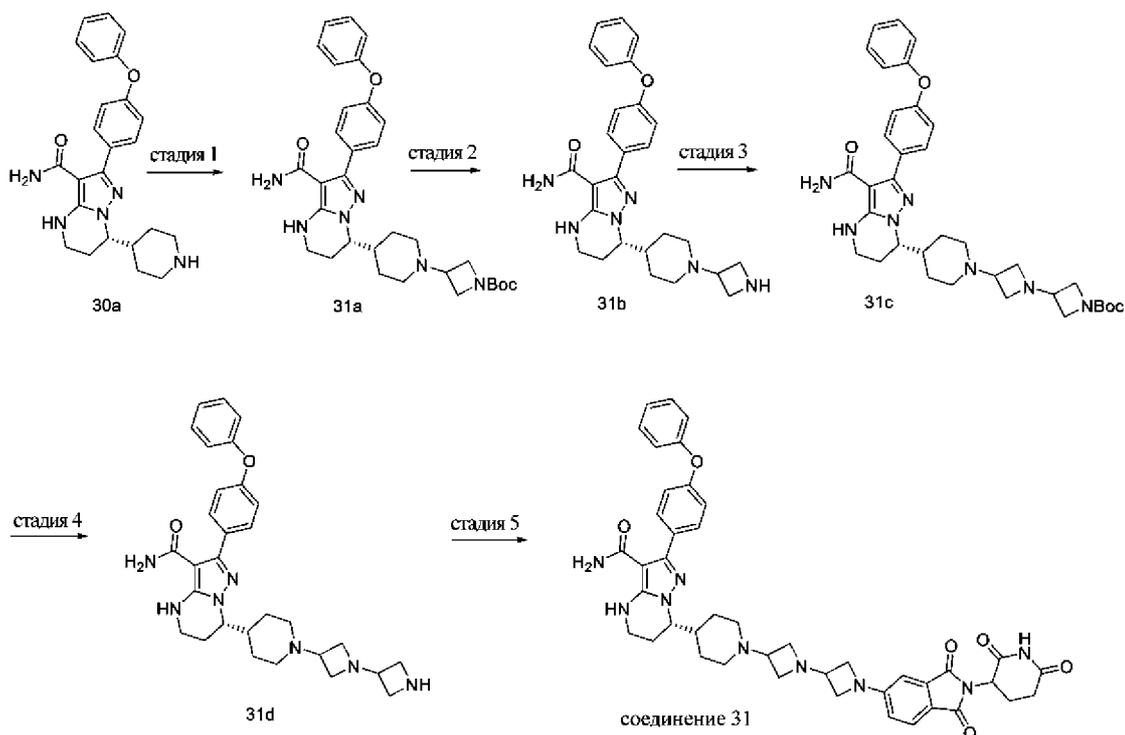
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,05 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,45 - 7,38 (m, 2H), 7,21 - 7,14 (m, 1H), 7,12 - 7,02 (m, 4H), 6,78 (d, 1H), 6,72 - 6,61 (m, 2H), 5,05 (dd, 1H), 4,16 - 3,96 (m, 3H), 3,87 - 3,73 (m, 2H), 3,35 - 3,28 (m, 1H), 2,97 - 2,78 (m, 3H), 2,58 - 2,52 (m, 1H), 2,10 - 1,73 (m, 8H), 1,72 - 1,45 (m, 4H).

LCMS масса/заряд = 812,4 [M+1]⁺.

Пример 31.

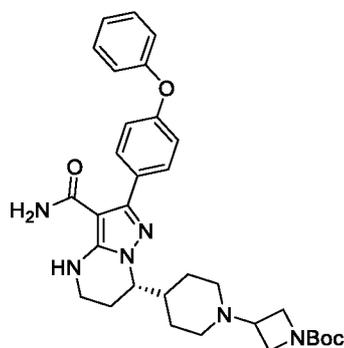
Трифторацетат (7S)-7-[1-[1-[1-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]азетидин-3-ил]азетидин-3-ил]-4-пиперидил]-2-(4-феноксифенил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид (соединение 31)





Стадия 1.

трет-Бутил-3-[4-[(7S)-3-карбамоил-2-(4-феноксифенил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-1-пиперидил]азетидин-1-карбоксилата (31a)



5

(S)-2-(4-Феноксифенил)-7-(пиперидин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид (30a) (95% э. и.) (см. WO 2018033853 для получения информации о способе синтеза) (0,2 г, 0,48 ммоль) и трет-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилат (0,41 г, 2,40 ммоль) растворяли в 20 мл хлороформа и добавляли уксусную кислоту (0,14 г, 2,4 ммоль), затем добавляли 1 г молекулярного сита размером 4 Å и 1 г безводного сульфата натрия. Смесь нагревали до 65°C и перемешивали в течение 2 ч., добавляли триацетоксиборогидрид натрия (0,61 г, 2,87 ммоль) и перемешивание продолжали при данной температуре в течение ночи. Реакционный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 50:

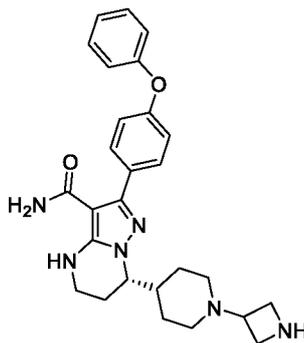
15

1-7: 1) с получением трет-бутил-3-[4-[(7S)-3-карбамоил-2-(4-феноксифенил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-1-пиперидил]азетидин-1-карбоксилата (31a) (0,25 г, выход: 91%).

LCMS масса/заряд = 573,4 [M+1]⁺.

5 Стадия 2.

(7S)-7-[1-(Азетидин-3-ил)-4-пиперидил]-2-(4-феноксифенил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид (31b)



трет-Бутил-3-[4-[(7S)-3-карбамоил-2-(4-феноксифенил)-4,5,6,7-

10 тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-1-пиперидил]азетидин-1-карбоксилат (31a)

(0,25 г, 0,44 ммоль) растворяли в 5 мл дихлорметана и добавляли 5 мл трифторуксусной кислоты, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель

удаляли из реакционного раствора при пониженном давлении и добавляли смешанный раствор, состоящий из 20 мл дихлорметана и 2 мл этанола. Полученный раствор промывали

15 с помощью 50 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, водную фазу дополнительный экстрагировали с помощью смешанного раствора, состоящего из 20 мл дихлорметана и 2 мл этанола, и органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и

концентрировали при пониженном давлении с получением (7S)-7-[1-(азетидин-3-ил)-4-пиперидил]-2-(4-феноксифенил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-

20 карбоксамид (31b) (0,19 г, выход: 92%).

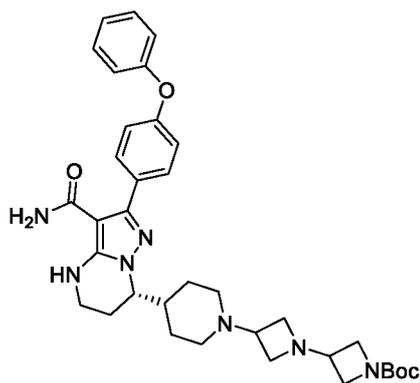
LCMS масса/заряд = 473,4 [M+1]⁺.

Стадия 3.

трет-Бутил-3-[3-[4-[(7S)-3-карбамоил-2-(4-феноксифенил)-4,5,6,7-

тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-1-пиперидил]азетидин-1-ил]азетидин-1-

25 карбоксилат (31c)



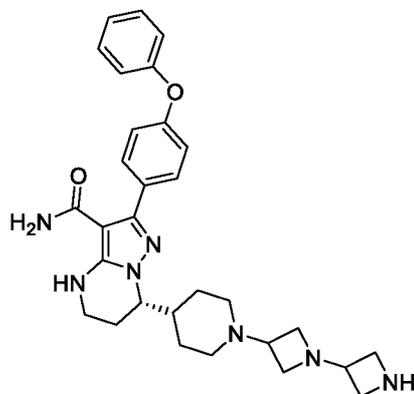
(7S)-7-[1-(Азетидин-3-ил)-4-пиперидил]-2-(4-феноксифенил)-4,5,6,7-

тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид (31b) (0,19 г, 0,40 ммоль) и трет-бутил
 3-оксоазетидин-1-карбоксилат (0,34 г, 2,01 ммоль) растворяли в 20 мл хлороформа и
 добавляли уксусную кислоту (0,12 г, 2,01 ммоль), затем добавляли 1 г молекулярного сита
 размером 4 Å и 1 г безводного сульфата натрия и смесь нагревали до 65°C и перемешивали
 в течение 2 ч. Добавляли триацетоксиборогидрид натрия (0,43 г, 2,01 ммоль) и
 перемешивание продолжали при данной температуре в течение ночи. Реакционный раствор
 фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли и
 очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол
 (об./об.) = 50: 1-7: 1) с получением трет-бутил-3-[3-[4-[(7S)-3-карбамоил-2-(4-
 феноксифенил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-1-пиперидил]азетидин-
 1-ил]азетидин-1-карбоксилата (31с) (0,14 г, выход: 46%).

LCMS масса/заряд = 628,3 [M+1]⁺.

Стадия 4.

(7S)-7-[1-[1-(Азетидин-3-ил)азетидин-3-ил]-4-пиперидил]-2-(4-феноксифенил)-
 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид (31d)



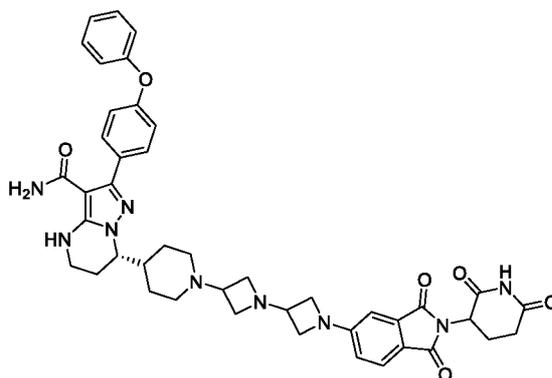
трет-Бутил-3-[3-[4-[(7S)-3-карбамоил-2-(4-феноксифенил)-4,5,6,7-
 тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-1-пиперидил]азетидин-1-ил]азетидин-1-
 карбоксилат (31с) (0,14 г, 0,22 ммоль) растворяли в 5 мл дихлорметана и добавляли 5 мл

трифторуксусной кислоты, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли из реакционного раствора при пониженном давлении и добавляли смешанный раствор, состоящий из 20 мл дихлорметана и 2 мл этанола. Полученный раствор промывали с помощью 50 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, водную фазу дополнительно экстрагировали с помощью смешанного раствора, состоящего из 20 мл дихлорметана и 2 мл этанола, и органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением (7S)-7-[1-[1-(азетидин-3-ил)азетидин-3-ил]-4-пиперидил]-2-(4-феноксифенил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид (31d) (0,10 г, выход: 85%).

LCMS масса/заряд = 528,3 [M+1]⁺.

Стадия 5.

Трифторацетат (7S)-7-[1-[1-[1-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]азетидин-3-ил]азетидин-3-ил]-4-пиперидил]-2-(4-феноксифенил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид (соединение 31)



(7S)-7-[1-[1-(Азетидин-3-ил)азетидин-3-ил]-4-пиперидил]-2-(4-феноксифенил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид (31d) (0,03 г, 0,057 ммоль) растворяли в 3 мл DMSO и добавляли 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (см. WO 2017197056 для получения информации о способе синтеза) (0,019 г, 0,068 ммоль) и триэтиламин (0,022 г, 0,17 ммоль), смесь нагревали до 120°C и перемешивали в течение 4 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли 10 мл воды и экстрагировали с помощью 20 мл этилацетата. Растворитель удаляли из органического слоя при пониженном давлении и остаток подвергали преп. HPLC (прибор и препаративная колонка: применяли Glison GX-281 для получения жидкой фазы, модель препаративной колонки: Sunfire C18, 5 мкм, внутренний диаметр × длина = 30 мм×150 мм). Способ получения. Неочищенный продукт растворяли с помощью метанола и диметилсульфоксида и фильтровали через фильтровальную мембрану с размером пор 0,45 мкм с получением раствора образца. Система-подвижная фаза: ацетонитрил/вода

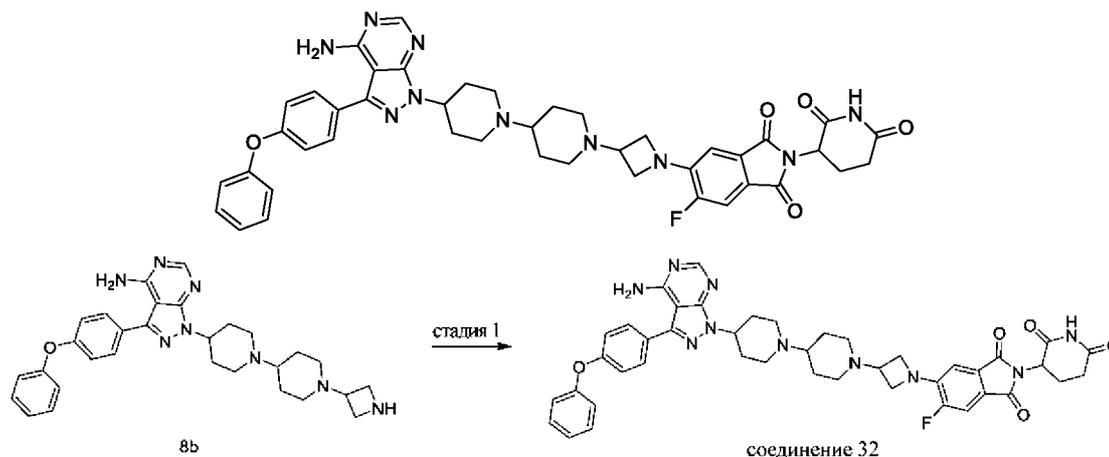
(содержащая 0,1% TFA). Способ градиентного элюирования: градиентное элюирование ацетонитрилом от 5% до 60% (время элюирования: 15 мин.), реакционную систему лиофилизировали с получением трифторацетата (7S)-7-[1-[1-[1-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]азетидин-3-ил]азетидин-3-ил]-4-пиперидил]-2-(4-феноксифенил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида (соединение 31) (15 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,05 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,53 - 7,47 (m, 2H), 7,45 - 7,38 (m, 2H), 7,21 - 7,14 (m, 1H), 7,13 - 6,98 (m, 4H), 6,96 - 6,44 (m, 3H), 5,06 (dd, 1H), 4,22 - 3,60 (m, 11H), 3,45 - 3,26 (m, 4H), 2,97 - 2,64 (m, 3H), 2,63 - 2,45 (m, 2H), 2,34 - 2,15 (m, 1H), 2,12 - 1,50 (m, 7H).

LCMS масса/заряд = 784,3 [M+1] $^+$.

Пример 32.

5-(3-(4-(4-Амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)азетидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фторизоиндолин-1,3-дион (соединение 32)



1-(1'-(Азетидин-3-ил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (8b) (290 мг, 0,55 ммоль) растворяли в 10 мл DMSO и добавляли 1 мл DIPEA и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5,6-дифторизоиндолин-1,3-диона (21b) (150 мг, 0,51 ммоль), смесь перемешивали с использованием внешней бани при 80°C в течение 5 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли 50 мл воды и экстрагировали с помощью 100 мл этилацетата. Органическую фазу промывали с помощью 50 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 15: 1) с получением 5-(3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-

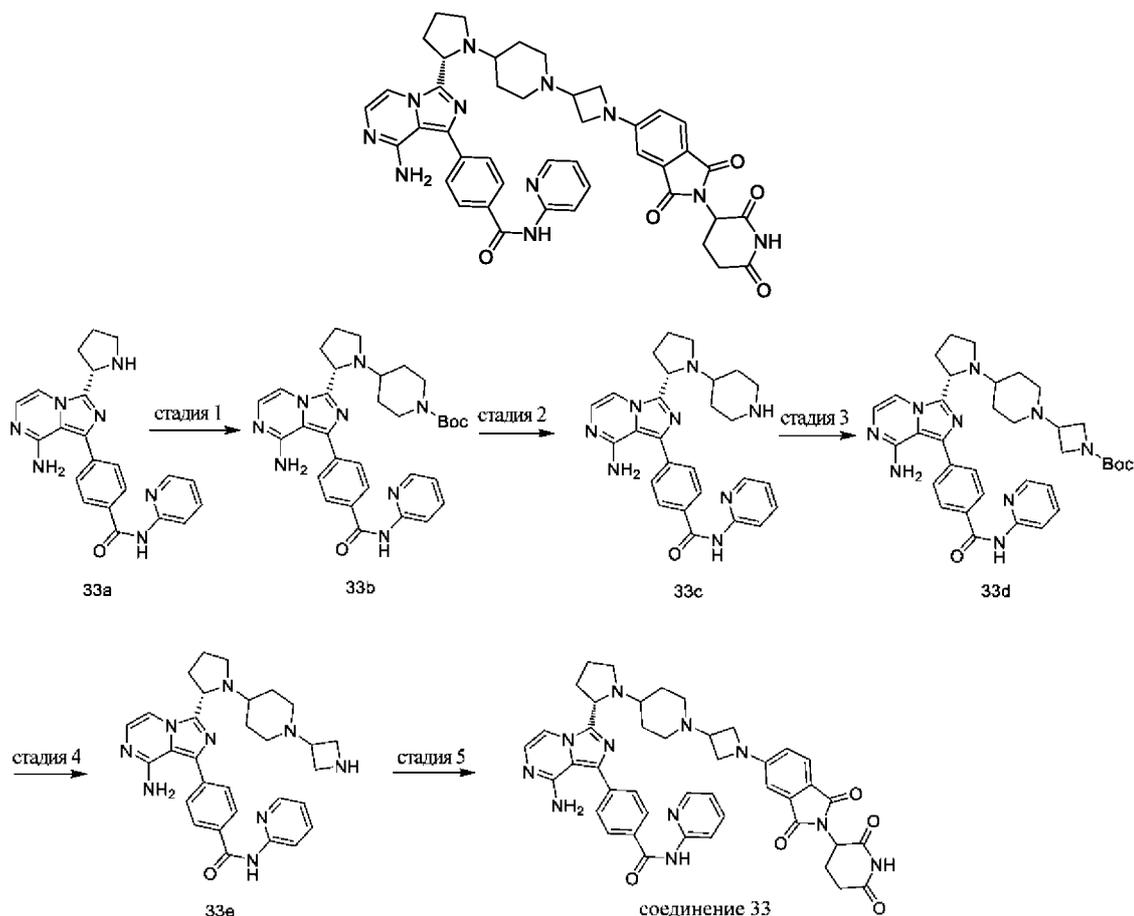
[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)азетидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фторизоиндолин-1,3-диона (соединение 32) (150 мг, выход: 34%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,06 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 2H), 7,23 - 7,09 (m, 5H), 6,92 (d, 1H), 5,07 (dd, 1H), 4,69 - 4,57 (m, 1H), 4,28 - 4,18 (m, 2H), 4,02 - 3,90 (m, 2H), 3,30 - 3,21 (m, 1H), 3,07 - 2,96 (m, 2H), 2,94 - 2,80 (m, 3H), 2,69 - 2,52 (m, 2H), 2,41 - 2,27 (m, 3H), 2,24 - 2,08 (m, 2H), 2,07 - 1,96 (m, 1H), 1,96 - 1,70 (m, 6H), 1,56 - 1,39 (m, 2H).

LCMS масса/заряд = 799,3 $[\text{M}+1]^+$.

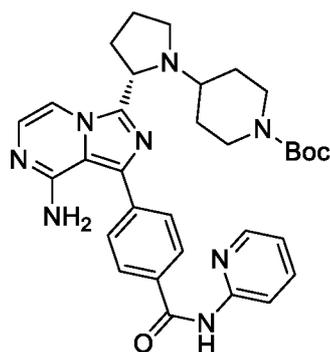
Пример 33.

10 4-[8-Амино-3-[(2S)-1-[1-[1-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]азетидин-3-ил]-4-пиперидил]пирролидин-2-ил]имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил]-N-(2-пиридил)бензамид (соединение 33)



15 Стадия 1.

трет-Бутил-4-[(2S)-2-[8-амино-1-[4-(2-пиридилкарбамоил)фенил]имидазо[1,5-а]пиазин-3-ил]пирролидин-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат (33b)

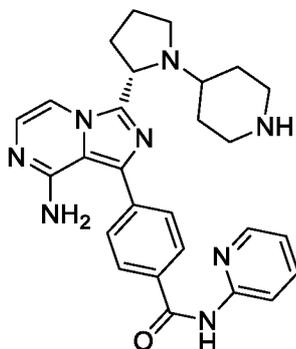


(S)-4-(8-Амино-3-(пирролидин-2-ил)имидазо[1,5-а]пирозин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид (33а) (0,500 г, 1,25 ммоль) растворяли в 5 мл 1,2-дихлорэтана и добавляли *N*-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидон (0,374 г, 1,88 ммоль) и ледяную уксусную кислоту (0,150 г, 2,50 ммоль). После завершения добавления реакцию проводили при 65°C в течение 3 ч., охлаждали до комнатной температуры и добавляли триацетоксиборогидрид натрия (0,531 г, 2,50 ммоль). После завершения добавления реакцию проводили при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной системе добавляли по каплям насыщенный раствор бикарбоната натрия для регулирования рН до 9-10 и раствор концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100: 0-19: 1) с получением трет-бутил-4-[(2S)-2-[8-амино-1-[4-(2-пиридилкарбамоил)фенил]имидазо[1,5-а]пирозин-3-ил]пирролидин-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата (33b) (0,340 г, выход: 47%).

LCMS масса/заряд = 583,3 [M+1]⁺.

Стадия 2.

4-[8-Амино-3-[(2S)-1-(4-пиперидил)пирролидин-2-ил]имидазо[1,5-а]пирозин-1-ил]-N-(2-пиридил)бензамид (33с)



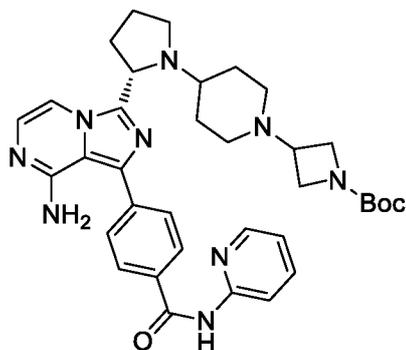
трет-Бутил-4-[(2S)-2-[8-амино-1-[4-(2-пиридилкарбамоил)фенил]имидазо[1,5-а]пирозин-3-ил]пирролидин-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат (33b) (0,340 г, 0,583 ммоль) растворяли в 2 мл дихлорметана и добавляли 5 мл 4 н. раствора диоксана хлороводорода, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционный раствор

концентрировали при пониженном давлении и затем к остатку добавляли 20 мл дихлорметана. рН регулировали до 9-10 с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия. Проводили разделение жидкости и органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 19: 0-1: 1) с получением 4-[8-амино-3-[(2S)-1-(4-пиперидил)пирролидин-2-ил]имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил]-N-(2-пиридил)бензамида (33с) (0,206 г, выход: 73%).

LCMS масса/заряд = 483,3 [M+1]⁺.

Стадия 3.

трет-Бутил-3-[4-[(2S)-2-[8-амино-1-[4-(2-пиридилкарбамоил)фенил]имидазо[1,5-а]пиазин-3-ил]пирролидин-1-ил]-1-пиперидил]азетидин-1-карбоксилат (33d)

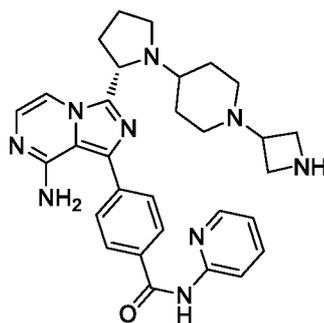


4-[8-Амино-3-[(2S)-1-(4-пиперидил)пирролидин-2-ил]имидазо[1,5-а]пиазин-1-ил]-N-(2-пиридил)бензамид (33с) (0,200 г, 0,414 ммоль) растворяли в 5 мл 1,2-дихлорэтана и добавляли 2 мл диметилсульфоксида, затем добавляли трет-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилат (0,106 г, 0,622 ммоль) и ледяную уксусную кислоту (0,0498 г, 0,829 ммоль). После завершения добавления реакцию проводили при 65°C в течение 3 ч., охлаждали до комнатной температуры и добавляли триацетоксиборогидрид натрия (0,176 г, 0,829 ммоль). После завершения добавления реакцию проводили при комнатной температуре в течение 2 ч. К реакционной системе добавляли по каплям насыщенный раствор бикарбоната натрия для регулирования рН до 9-10 и раствор концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100: 0-19: 1) с получением трет-бутил-3-[4-[(2S)-2-[8-амино-1-[4-(2-пиридилкарбамоил)фенил]имидазо[1,5-а]пиазин-3-ил]пирролидин-1-ил]-1-пиперидил]азетидин-1-карбоксилата (33d) (0,090 г, выход: 34%).

Стадия 4.

4-[8-Амино-3-[(2S)-1-[1-(азетидин-3-ил)-4-пиперидил]пирролидин-2-ил]имидазо[1,5-

а]пиразин-1-ил]-N-(2-пиридил)бензамид (33e)

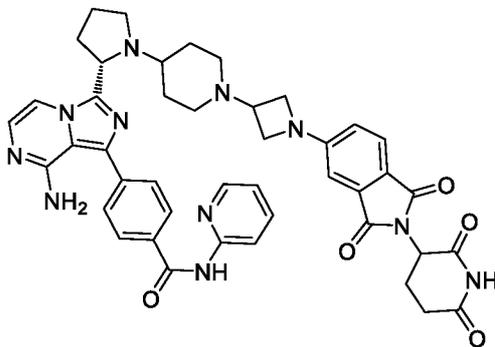


трет-Бутил-3-[4-[(2S)-2-[8-амино-1-[4-(2-пиридилкарбамоил)фенил]имидазо[1,5-
а]пиразин-3-ил]пирролидин-1-ил]-1-пиперидил]азетидин-1-карбоксилат (33d) (0,090 г, 0,14
5 ммоль) растворяли в 2 мл дихлорметана и добавляли 5 мл 4 н. раствора диоксана
хлороводорода и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч.
Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и затем к остатку
добавляли 20 мл дихлорметана. pH регулировали до 9-10 с помощью насыщенного раствора
бикарбоната натрия. Проводили разделение жидкости и органический слой высушивали над
10 безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением
4-[8-амино-3-[(2S)-1-[1-(азетидин-3-ил)-4-пиперидил]пирролидин-2-ил]имидазо[1,5-
а]пиразин-1-ил]-N-(2-пиридил)бензамида (33e) (0,076 г, выход: > 99%).

LCMS масса/заряд = 538,3 [M+1]⁺.

Стадия 5.

15 4-[8-Амино-3-[(2S)-1-[1-[1-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-
ил]азетидин-3-ил]-4-пиперидил]пирролидин-2-ил]имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил]-N-(2-
пиридил)бензамид (соединение 33)



20 4-[8-Амино-3-[(2S)-1-[1-(азетидин-3-ил)-4-пиперидил]пирролидин-2-ил]имидазо[1,5-
а]пиразин-1-ил]-N-(2-пиридил)бензамид (33e) (0,076 г, 0,141 ммоль) растворяли в 2 мл
диметилсульфоксида и добавляли 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-
дион (см. WO 2017197056 для получения информации о способе синтеза) (0,0468 г, 0,170
ммоль) и диизопропилэтиламин (0,0913 г, 0,707 ммоль). После завершения реакцию

проводили при 90°C в течение 2 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, к нему медленно по каплям добавляли 10 мл воды и фильтровали. Осадок на фильтре растворяли в 20 мл дихлорметана, затем промывали с помощью 5 мл насыщенного раствора хлорида натрия. Проводили разделение жидкости и органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100: 0-19: 1) с получением 4-[8-амино-3-[(2S)-1-[1-[1-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]азетидин-3-ил]-4-пиперидил]пирролидин-2-ил]имидазо[1,5-а]пиразин-1-ил]-N-(2-пиперидил)бензамида (соединение 33) (0,055 г, выход: 49%).

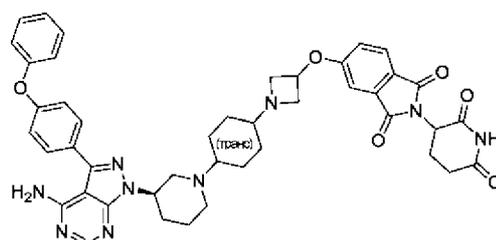
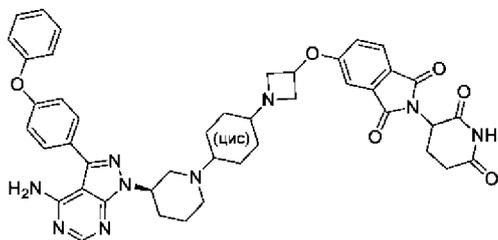
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,53 - 8,37 (m, 2H), 8,20 - 7,98 (m, 3H), 7,83 - 7,75 (m, 1H), 7,73 - 7,56 (m, 2H), 7,51 - 7,38 (m, 1H), 7,29 - 7,21 (m, 1H), 7,16 - 7,05 (m, 2H), 6,80 - 6,71 (m, 1H), 6,48 - 6,40 (m, 1H), 5,50 (brs, 2H), 4,99 - 4,89 (m, 1H), 4,53 - 4,41 (m, 1H), 4,13 - 4,02 (m, 1H), 3,99 - 3,83 (m, 1H), 3,82 - 3,32 (m, 4H), 2,97 - 2,58 (m, 6H), 2,56 - 2,30 (m, 2H), 2,25 - 1,55 (m, 11H).

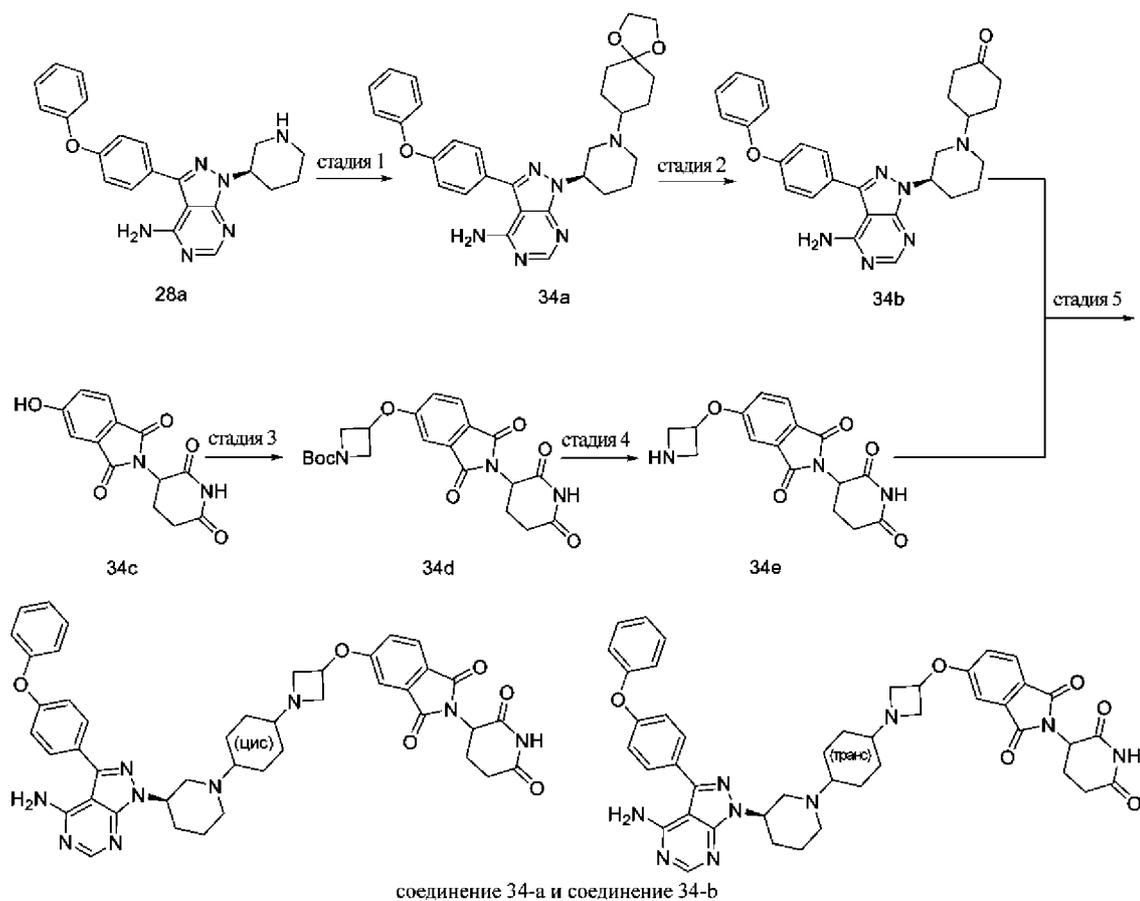
LCMS масса/заряд = 794,3 [M+1]⁺.

Пример 34.

5-[1-[4-[(3R)-3-[4-Амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]циклогексил]азетидин-3-ил]окси-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 34-а)

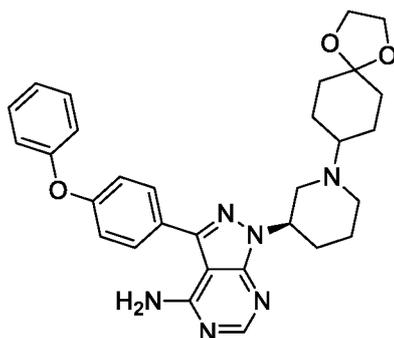
5-[1-[4-[(3R)-3-[4-Амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]циклогексил]азетидин-3-ил]окси-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 34-б)





Стадия 1.

1-[(3R)-1-(1,4-Диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-пиперидил]-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (34а)



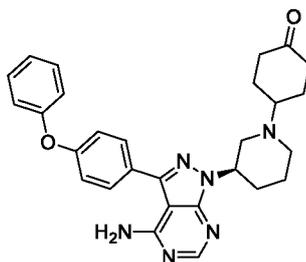
(R)-3-(4-Феноксифенил)-1-(пиперидин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (28а) (1,00 г, 2,59 ммоль) растворяли в 10 мл хлороформа и добавляли 1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-он (0,606 г, 3,88 ммоль) и ледяную уксусную кислоту (0,311 г, 5,18 ммоль). После завершения добавления реакцию проводили при 70°C в течение 3 ч., затем охлаждали до комнатной температуры и добавляли триацетоксиборогидрид натрия (1,10 г, 5,18 ммоль). После завершения добавления реакцию проводили при комнатной температуре в течение 2 ч. К реакционной системе добавляли по каплям насыщенный раствор бикарбоната натрия для регулирования pH до 9-10 и раствор концентрировали при

пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100: 0-19: 1) с получением 1-[(3R)-1-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-пиперидил]-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (34a) (0,530 г, выход: 39%).

5 LCMS масса/заряд = 527,3 [M+1]⁺.

Стадия 2.

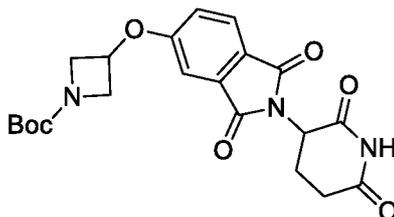
4-[(3R)-3-[4-Амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]циклогексанон (34b)



10 1-[(3R)-1-(1,4-Диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-пиперидил]-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (34a) (0,530 г, 1,01 ммоль) растворяли в 5 мл тетрагидрофурана и добавляли 5 мл 4 н. водного раствора хлористоводородной кислоты, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционный раствор концентрировали и затем к остатку добавляли 20 мл дихлорметана. рН регулировали до 9-
15 10 с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия. Проводили разделение жидкости, водный слой дополнительно экстрагировали с помощью 20 мл дихлорметана и органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-[(3R)-3-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]циклогексанона (34b) (0,480
20 г, выход: 99%).

Стадия 3.

трет-Бутил-3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]оксиазетидин-1-карбоксилат (34d)

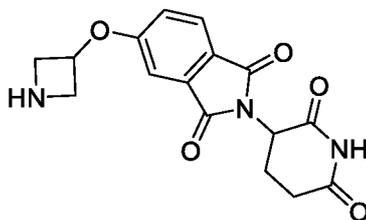


25 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-5-гидроксил-изоиндолин-1,3-дион (34c) (см. US20180099940 для получения информации о способе синтеза) (1,00 г, 3,65 ммоль)

растворяли в 10 мл DMF и добавляли трет-бутил-3-((метилсульфонил)окси)азетидин-1-карбоксилат (1,01 г, 4,01 ммоль) и карбонат цезия (2,38 г, 7,29 ммоль). После завершения добавления реакцию проводили при 110°C в условиях микроволнового излучения в течение 2 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли 20 мл воды и 50 мл этилацетата. Проводили разделение жидкости, водный слой дополнительно экстрагировали с помощью 20 мл этилацетата и органические слои объединяли. Органическую фазу промывали с помощью 20 мл насыщенного хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 4: 1-1: 1) с получением трет-бутил-3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]оксиазетидин-1-карбоксилата (34d) (0,670 г, выход: 43%).

Стадия 4.

5-(Азетидин-3-илокси)-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион гидрохлорид (34e)



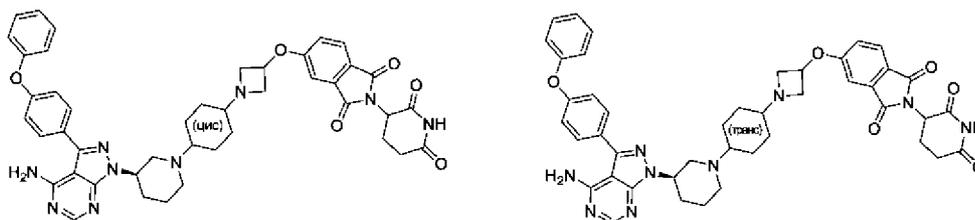
трет-Бутил-3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил]оксиазетидин-1-карбоксилат (34d) (0,670 г, 1,56 ммоль) растворяли в 2 мл дихлорметана и добавляли 10 мл 2 н. раствора этилацетата хлороводорода, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор фильтровали и осадок на фильтре собирали и высушивали с получением гидрохлорида 5-(азетидин-3-илокси)-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (34e) (0,484 г).

LCMS масса/заряд = 330,1 [M+1]⁺.

Стадия 5.

5-[1-[4-[(3R)-3-[4-Амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]циклогексил]азетидин-3-ил]окси-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 34-a)

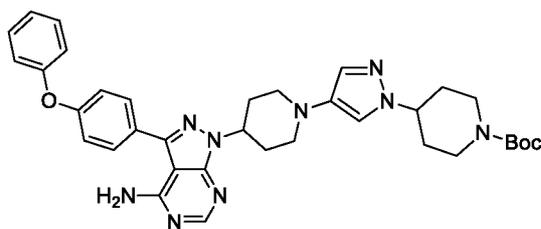
5-[1-[4-[(3R)-3-[4-Амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]циклогексил]азетидин-3-ил]окси-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 34-b)



Гидрохлорид 5-(азетидин-3-илокси)-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (34e) (0,066 г) растворяли в 2 мл безводного метанола и добавляли твердый бикарбонат натрия (0,020 г, 0,24 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут и фильтровали, осадок на фильтре промывали с помощью 1 мл метанола и фильтрат объединяли и концентрировали, затем остаток растворяли в 2 мл хлороформа. Добавляли 0,5 мл DMSO, ледяную уксусную кислоту (0,022 г, 0,36 ммоль) и 4-[(3R)-3-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]циклогексанон (34b) (0,13 г, 0,27 ммоль). После завершения добавления реакцию перемешивали при 70°C в течение 5 ч. и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли триацетоксиборогидрид натрия (0,077 г, 0,36 ммоль) и реакцию проводили при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной системе добавляли по каплям насыщенный раствор бикарбоната натрия для регулирования pH до 9-10 и добавляли 20 мл дихлорметана. Проводили разделение жидкости, водный слой дополнительно один раз экстрагировали с помощью 10 мл дихлорметана и органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100: 0-6: 1) с получением двух чистых продуктов, 5-[1-[4-[(3R)-3-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]циклогексил]азетидин-3-ил]окси-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 34-а) (23 мг) и 5-[1-[4-[(3R)-3-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]циклогексил]азетидин-3-ил]окси-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 34-б) (25 мг).

Соединение 34-а: (хроматографический растворитель: дихлорметан/метанол = 10: 1, значение $R_f = 0,45$)

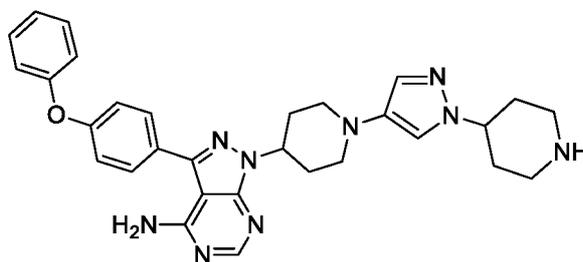
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,79 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,67 - 7,61 (m, 2H), 7,42 - 7,34 (m, 2H), 7,21 - 7,12 (m, 4H), 7,11 - 7,05 (m, 3H), 5,64 (brs, 2H), 5,54 - 5,37 (m, 1H), 4,95 (dd, 1H), 4,88 - 4,79 (m, 1H), 3,89 - 3,77 (m, 2H), 3,54 - 3,40 (m, 1H), 3,36 - 3,15 (m, 2H), 3,12 - 3,01 (m, 2H), 2,95 - 2,65 (m, 5H), 2,46 - 2,40 (m, 1H), 2,28 - 2,09 (m, 4H), 2,06 - 1,95 (m, 3H), 1,92 - 1,72 (m, 5H), 1,49 - 1,44 (m, 1H).



трет-Бутил-4-(4-йодпиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (0,500 г, 1,33 ммоль)
 растворяли в 2 мл диметилсульфоксида и последовательно добавляли 3-(4-феноксифенил)-
 1-(пиперидин-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (1a) (см. *J. Med. Chem.* **2015**, 58,
 9625-9638 для получения информации о способе синтеза) (0,615 г, 1,59 ммоль), L-пролин
 (0,0610 г, 0,530 ммоль) и карбонат калия (0,550 г, 3,98 ммоль). Замещение азота проводили
 три раза и добавляли йодид меди (0,0505 г, 0,265 ммоль). После завершения добавления
 смесь нагревали до 100°C и подвергали реакции в течение 5 ч. Реакционный раствор
 охлаждали до комнатной температуры и добавляли 5 мл воды и 10 мл этилацетата.
 Проводили разделение жидкости, водный слой дополнительно экстрагировали с помощью
 10 мл этилацетата и органические слои объединяли. Органическую фазу промывали с
 помощью 10 мл насыщенного хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом
 натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт
 отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле
 (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100: 0-19: 1) с получением трет-бутил-4-[4-[4-[4-амино-
 3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]пиразол-1-
 ил]пиперидин-1-карбоксилата (35a) (0,0730 г, выход: 9%).

Стадия 2.

3-(4-Феноксифенил)-1-[1-[1-(4-пиперидил)пиразол-4-ил]-4-пиперидил]пиразоло[3,4-
 d]пиримидин-4-амин (35b)

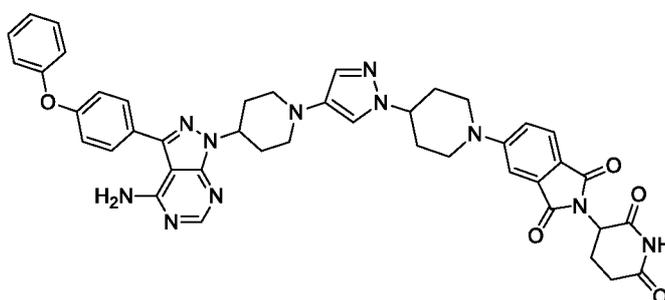


трет-Бутил-4-[4-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-
 1-пиперидил]пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат (35a) (0,0730 г, 0,115 ммоль)
 растворяли в 2 мл дихлорметана и добавляли 5 мл 4 н. раствора этилацетата хлороводорода,
 смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор
 концентрировали, затем к неочищенному продукту добавляли 20 мл дихлорметана и рН

регулировали до 9-10 с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия. Проводили разделение жидкости, органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(4-феноксифенил)-1-[1-[1-(4-пиперидил)пиразол-4-ил]-4-пиперидил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (35b) (0,0615 г, выход: > 99%).

Стадия 3.

5-[4-[4-[4-[4-Амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]пиразол-1-ил]-1-пиперидил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 35)



3-(4-Феноксифенил)-1-[1-[1-(4-пиперидил)пиразол-4-ил]-4-пиперидил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (35b) (0,0600 г, 0,112 ммоль) растворяли в 2 мл диметилсульфоксида и добавляли 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (см. WO 2017197056 для получения информации о способе синтеза) (0,0402 г, 0,146 ммоль) и диизопропилэтиламин (0,0724 г, 0,560 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли 10 мл воды и фильтровали. Осадок на фильтре растворяли с помощью 20 мл дихлорметана, затем промывали с помощью 5 мл насыщенного хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100: 0-92: 8) с получением 5-[4-[4-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]пиразол-1-ил]-1-пиперидил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 35) (0,0350 г, выход: 40%).

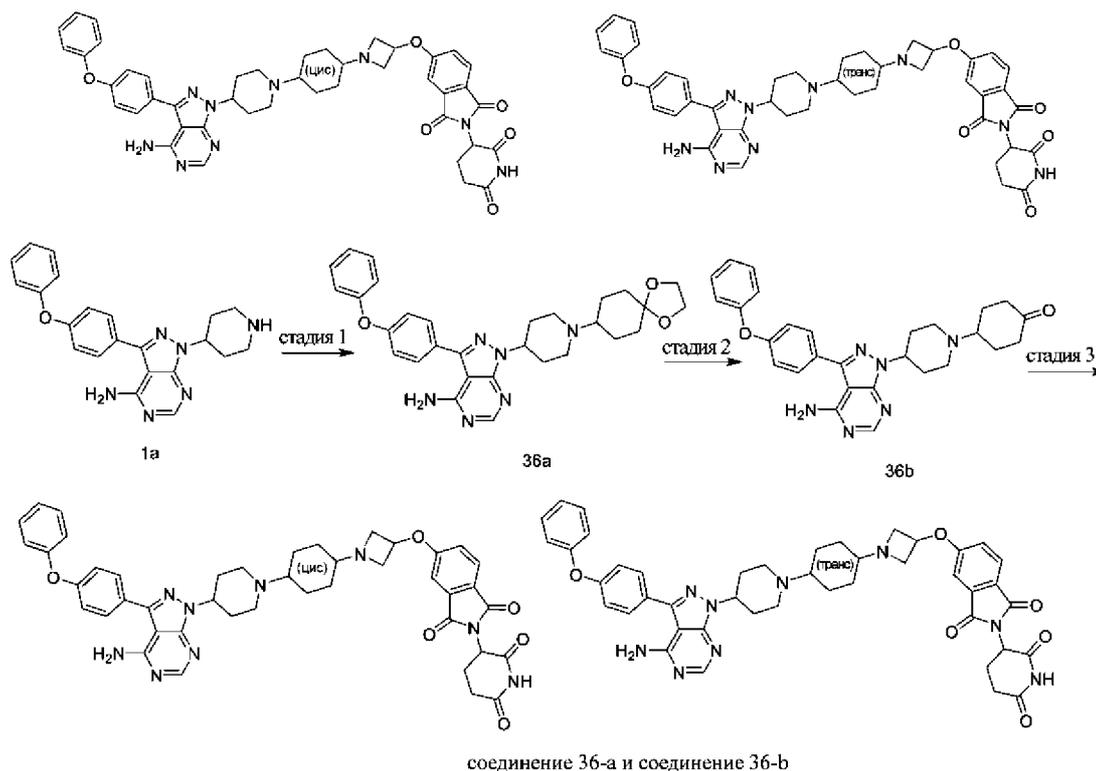
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,36 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,73 - 7,69 (m, 1H), 7,68 - 7,60 (m, 2H), 7,43 - 7,36 (m, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,29 - 7,26 (m, 2H), 7,21 - 7,05 (m, 6H), 6,15 (brs, 2H), 4,99 - 4,83 (m, 2H), 4,36 - 4,28 (m, 1H), 4,12 - 4,02 (m, 2H), 3,58 - 3,49 (m, 2H), 3,23 - 3,12 (m, 2H), 2,95 - 2,67 (m, 5H), 2,63 - 2,50 (m, 2H), 2,30 - 2,21 (m, 2H), 2,18 - 2,05 (m, 5H).

LCMS масса/заряд = 792,3 [M+1]⁺.

Пример 36.

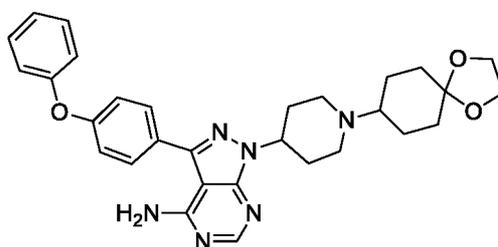
5-[1-[4-[4-[4-Амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]циклогексил]азетидин-3-ил]окси-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 36-а**)

5 Трифторацетат 5-[1-[4-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]циклогексил]азетидин-3-ил]окси-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (**соединение 36-б**)



10 Стадия 1.

1-[1-(1,4-Диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-4-пиперидил]-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (36а)



15 3-(4-Феноксифенил)-1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (1а)
(см. *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 9625-9638 для получения информации о способе синтеза) (1,00 г, 2,59 ммоль) растворяли в 5 мл 1,2-дихлорэтана и добавляли 1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-он (0,606 г, 3,88 ммоль) и ледяную уксусную кислоту (0,311 г, 5,18 ммоль). После завершения добавления реакцию смесь перемешивали при 65°C в течение 3 ч., затем

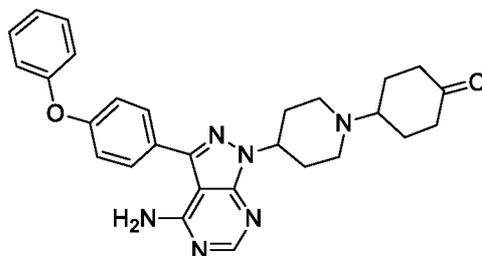
охлаждали до комнатной температуры и добавляли триацетоксиборогидрид натрия (1,10 г, 5,18 ммоль). После завершения добавления реакцию проводили при комнатной температуре в течение 2 ч. К реакционному раствору добавляли по каплям насыщенный раствор бикарбоната натрия для регулирования pH до 9-10 и раствор концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100: 0-19: 1) с получением

1-[1-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-4-пиперидил]-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (36a) (0,800 г, выход: 59%).

LCMS масса/заряд = 527,3 [M+1]⁺.

Стадия 2.

4-[4-[4-Амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]циклогексанон (36b)



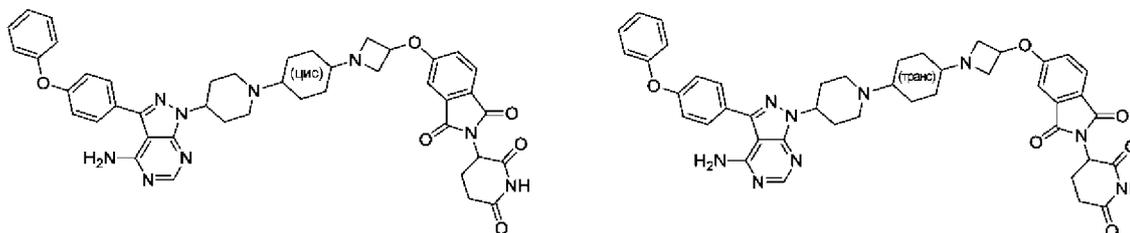
1-[1-(1,4-Диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-4-пиперидил]-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (36a) (0,800 г, 1,52 ммоль) растворяли в 10 мл тетрагидрофурана и добавляли 10 мл 4 н. водного раствора хлористоводородной кислоты, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционный раствор концентрировали и к остатку добавляли 20 мл дихлорметана. pH регулировали до 9-10 с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия. Водную фазу дополнительно экстрагировали с помощью 20 мл дихлорметана и органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 19: 1-9: 1) с получением 4-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]циклогексанона (36b) (0,600 г, выход: 82%).

LCMS масса/заряд = 483,3 [M+1]⁺.

Стадия 3.

5-[1-[4-[4-[4-Амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]циклогексил]азетидин-3-ил]окси-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 36-а)

Трифторацетат 5-[1-[4-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]циклогексил]азетидин-3-ил]окси-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 36-b)



5 Гидрохлорид 5-(азетидин-3-илокси)-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (34e) (0,056 г, 0,15 ммоль) растворяли в 2 мл безводного метанола и добавляли твердый бикарбонат натрия (0,017 г, 0,20 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут и фильтровали, осадок на фильтре промывали с помощью 1 мл метанола и фильтрат объединяли и концентрировали, затем остаток растворяли в 2 мл хлороформа.

10 Последовательно добавлял 0,5 мл DMSO, ледяную уксусную кислоту (0,018 г, 0,30 ммоль) и 4-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]циклогексанон (36b) (0,11 г, 0,23 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 5 ч. и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли триацетоксиборогидрид натрия (0,064 г, 0,30 ммоль) и реакцию

15 проводили при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной системе добавляли по каплям насыщенный раствор бикарбоната натрия для регулирования pH до 9-10 и добавляли 20 мл дихлорметана. Проводили разделение жидкости, водный слой дополнительно один раз экстрагировали с помощью 10 мл дихлорметана и органические

20 слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100: 0-6: 1) с получением чистого продукта 5-[1-[4-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-

25 d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]циклогексил]азетидин-3-ил]окси-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 36-a) (0,020 г) и другого неочищенного продукта в виде изомера. Неочищенный продукт подвергали преп. HPLC (прибор и препаративная колонка: применяли Glison GX-281 для получения жидкой фазы, модель препаративной колонки: Sunfire C18, 5 мкм, внутренний диаметр × длина = 30 мм×150 мм). Способ получения. Неочищенный продукт растворяли с помощью метанола и диметилсульфоксида и фильтровали через фильтровальную мембрану с размером пор 0,45

30 мкм с получением раствора образца. Система-подвижная фаза: ацетонитрил/вода

(содержащая 0,1% TFA). Способ градиентного элюирования: градиентное элюирование ацетонитрилом в концентрации от 5% до концентрации 60% (время элюирования: 15 мин.),

реакционную систему лиофилизировали с получением чистого продукта трифторацетата 5-[1-[4-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]циклогексил]азетидин-3-ил]окси-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 36-b) (7 мг).

Соединение 36-а: (хроматографический растворитель: дихлорметан/метанол = 10: 1, значение Rf = 0,45)

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,09 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,89 - 7,83 (m, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,47 - 7,41 (m, 2H), 7,33 - 7,28 (m, 2H), 7,23 - 7,10 (m, 5H), 5,16 - 5,00 (m, 3H), 3,87 - 3,75 (m, 2H), 3,58 - 3,39 (m, 4H), 3,22 - 3,05 (m, 3H), 2,95 - 2,84 (m, 1H), 2,68 - 2,53 (m, 3H), 2,46 - 2,40 (m, 1H), 2,26 - 2,14 (m, 2H), 2,09 - 1,95 (m, 2H), 1,84 - 1,68 (m, 5H), 1,49 - 1,37 (m, 3H).

LCMS масса/заряд = 796,3 [M+1]⁺.

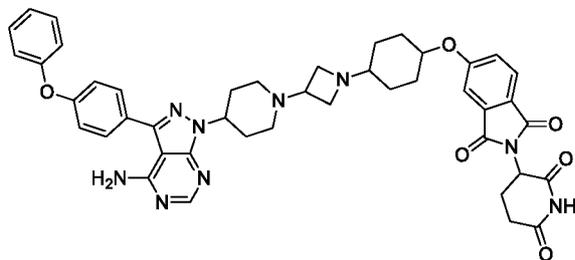
Соединение 36-б: (хроматографический растворитель: дихлорметан/метанол = 10: 1, значение Rf = 0,35)

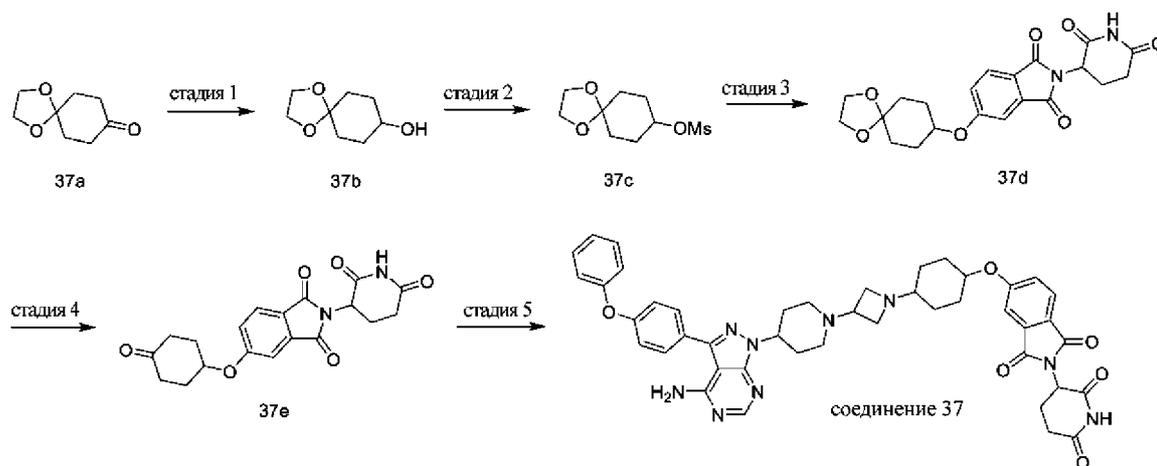
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,11 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,74 - 7,61 (m, 2H), 7,50 - 7,32 (m, 4H), 7,26 - 7,09 (m, 5H), 5,38 - 5,29 (m, 1H), 5,18 - 5,05 (m, 2H), 4,78 - 4,63 (m, 2H), 4,43 - 4,24 (m, 2H), 3,66 - 3,56 (m, 2H), 3,28 - 3,21 (m, 3H), 2,95 - 2,84 (m, 1H), 2,68 - 2,54 (m, 2H), 2,29 - 1,94 (m, 8H), 1,60 - 1,45 (m, 2H), 1,36 - 1,22 (m, 4H).

LCMS масса/заряд = 796,2 [M+1]⁺.

Пример 37.

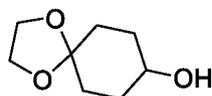
5-[4-[3-[4-[4-Амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]азетидин-1-ил]циклогексокси]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 37)





Стадия 1.

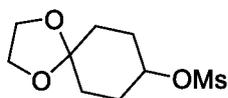
1,4-Диоксаспиро[4.5]декан-8-ол (37b)



5 1,4-Диоксаспиро[4.5]декан-8-он (37a) (1,00 г, 6,40 ммоль) растворяли в 10 мл безводного метанола и медленно добавляли борогидрид натрия (0,484 г, 12,8 ммоль). После завершения добавления реакцию проводили при комнатной температуре в течение 20 минут. К реакционной системе медленно по каплям добавляли 20 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония и полученный раствор экстрагировали дихлорметаном
10 (30 мл × 2). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ола (37b) (0,800 г, выход: 79%).

Стадия 2.

1,4-Диоксаспиро[4.5]декан-8-илметансульфонат (37c)

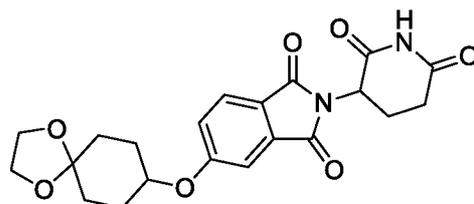


15 1,4-Диоксаспиро[4.5]декан-8-ол (37b) (0,800 г, 5,06 ммоль) растворяли в 10 мл дихлорметана и добавляли триэтиламин (1,28 г, 12,6 ммоль) и смесь охлаждали до 0°C на ледяной бане и затем медленно добавляли метансульфонилхлорид (1,16 г, 10,1 ммоль). После завершения добавления смесь медленно нагревали до комнатной температуры и подвергали реакции в течение 2 ч. К реакционной системе добавляли 20 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и 20 мл дихлорметана. Проводили разделение жидкости и органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли и очищали посредством
20

колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1: 4-3: 7) с получением 1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-илметансульфоната (37с) (0,640 г, выход: 54%).

Стадия 3.

5 5-(1,4-Диоксаспиро[4.5]декан-8-илокси)-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (37d)

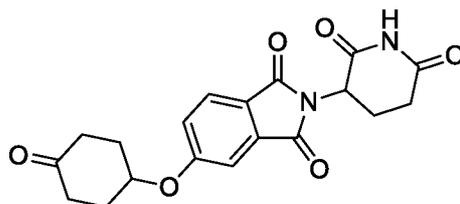


2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-5-гидроксиизоиндолин-1,3-дион (34с) (см. US20180099940 для получения информации о способе синтеза) (0,0500 г, 0,182 ммоль) растворяли в 2 мл DMF и добавляли 1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-илметансульфонат (37с) (0,0474 г, 0,201 ммоль) и карбонат цезия (0,119 г, 0,365 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 110°C в условиях микроволнового излучения в течение 2 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли 20 мл воды и 50 мл этилацетата. Проводили разделение жидкости, водный слой дополнительно экстрагировали с помощью 20 мл этилацетата и органические слои объединяли. Органическую фазу промывали с помощью 20 мл насыщенного хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1: 4-1: 1) с получением 5-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-илокси)-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (37d) (0,0240 г, выход: 32%).

LCMS масса/заряд = 415,1 [M+1]⁺.

Стадия 4.

2-(2,6-Диоксо-3-пиперидил)-5-(4-оксоциклогексокси)изоиндолин-1,3-дион (37е)



25

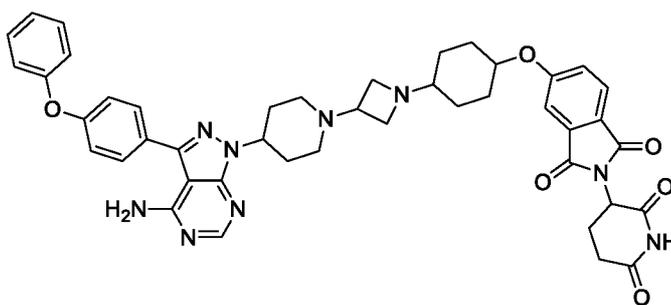
5-(1,4-Диоксаспиро[4.5]декан-8-илокси)-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (37d) (0,024 г, 0,058 ммоль) растворяли в 5 мл тетрагидрофурана и добавляли 5 мл 4 н.

водного раствора хлористоводородной кислоты, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционный раствор концентрировали и к неочищенному продукту добавляли 20 мл дихлорметана. рН регулировали до 9-10 с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия. Проводили разделение жидкости, водный слой дополнительно экстрагировали с помощью 20 мл дихлорметана и органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-(4-оксоциклогексокси)изоиндолин-1,3-диона (37e) (0,021 г, выход: > 99%).

LCMS масса/заряд = 371,1 [M+1]⁺.

Стадия 5.

5-[4-[3-[4-[4-Амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]азетидин-1-ил]циклогексокси]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 37)



1-[1-(Азетидин-3-ил)-4-пиперидил]-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (17b) (0,025 г, 0,057 ммоль) растворяли в 2 мл хлороформа и добавляли ледяную уксусную кислоту (0,0068 г, 0,11 ммоль) и 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-(4-оксоциклогексокси)изоиндолин-1,3-дион (37e) (0,021 г, 0,057 ммоль). После завершения добавления реакцию перемешивали при 70°C в течение 5 ч. и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли триацетоксиборогидрид натрия (0,024 г, 0,11 ммоль) и реакцию проводили при комнатной температуре в течение ночи. К реакционному раствору добавляли по каплям насыщенный раствор бикарбоната натрия для регулирования рН до 9-10 и добавляли 20 мл дихлорметана. Проводили разделение жидкости, водную фазу дополнительно экстрагировали с помощью 10 мл дихлорметана и органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100: 0-6: 1) с получением 5-[4-[3-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]азетидин-1-ил]циклогексокси]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-

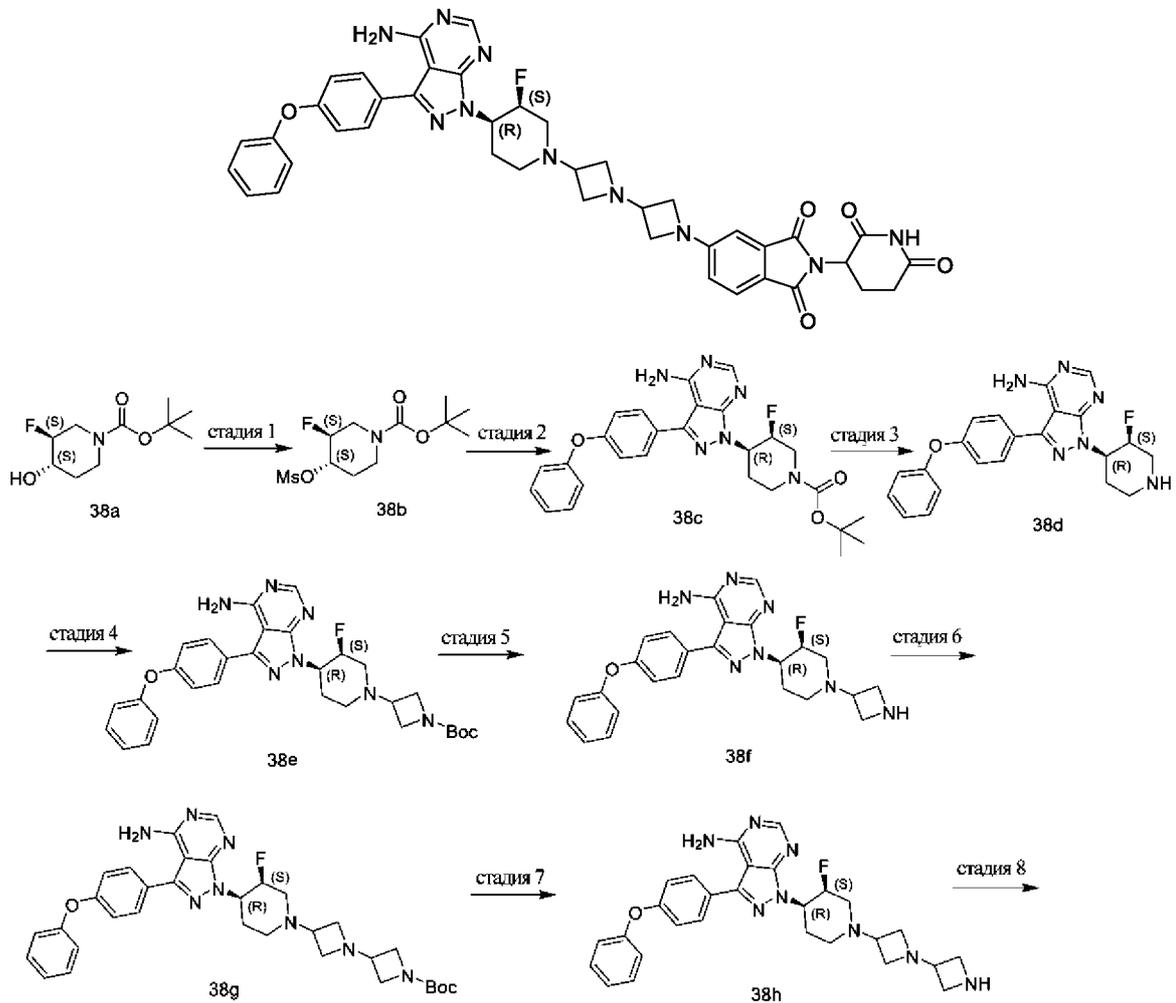
диона (соединение 37) (0,020 г, выход: 44%).

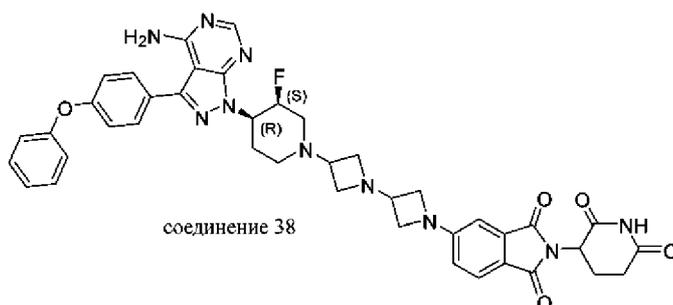
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,09 (s, 1H), 8,26 - 8,20 (m, 1H), 7,86 - 7,77 (m, 1H), 7,69 - 7,63 (m, 2H), 7,50 - 7,39 (m, 3H), 7,38 - 7,32 (m, 1H), 7,23 - 7,08 (m, 5H), 5,15 - 5,07 (m, 1H), 4,81 - 4,59 (m, 2H), 3,60 - 3,39 (m, 3H), 2,95 - 2,81 (m, 4H), 2,64 - 2,53 (m, 2H), 2,26 - 2,11 (m, 3H), 2,10 - 1,73 (m, 9H), 1,70 - 1,36 (m, 5H).

LCMS масса/заряд = 796,3 $[\text{M}+1]^+$.

Пример 38.

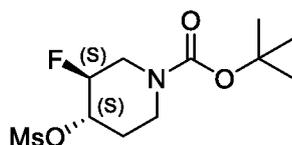
5-[3-[3-[(3S,4R)-4-[4-Амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-3-фтор-1-пиперидил]азетидин-1-ил]азетидин-1-ил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 38)





Стадия 1.

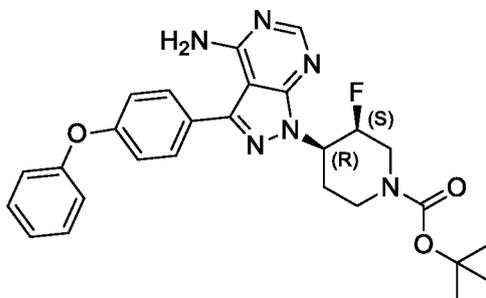
трет-Бутил-(3S,4S)-3-фтор-4-метилсульфонилоксипиперидин-1-карбоксилат (38b)



5 трет-Бутил-(3S,4S)-3-фтор-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (38a) (2,0 г, 9,13 ммоль) растворяли в 30 мл дихлорметана и добавляли DIPEA (4,48 г, 34,66 ммоль), затем медленно по каплям добавляли метансульфонилхлорид (1,6 г, 13,97 ммоль). После завершения добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор гасили с помощью 40 мл воды и три раза экстрагировали с помощью 100 мл DCM. Органическую фазу промывали с помощью 100 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 5: 1) с получением трет-бутил-(3S,4S)-3-фтор-4-метилсульфонилоксипиперидин-1-карбоксилата (38b) (2,65 г, выход: 98%).

15 Стадия 2.

трет-Бутил-(3S,4R)-4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-3-фторпиперидин-1-карбоксилат (38c)



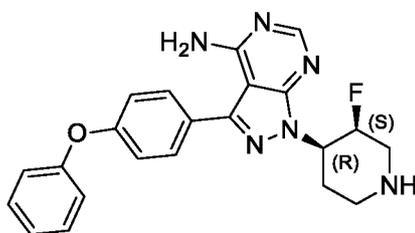
20 трет-Бутил-(3S,4S)-3-фтор-4-метилсульфонилоксипиперидин-1-карбоксилат (38b) (2,45 г, 8,25 ммоль) и 3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (1,0 г, 3,30 ммоль) растворяли в 20 мл DMF и добавляли карбонат цезия (2,14 г, 6,6 ммоль), реакцию смесь перемешивали при 100°C в течение 7 ч. Реакционную смесь охлаждали

до комнатной температуры, и к реакционной системе добавляли 50 мл воды, и ее три раза экстрагировали с помощью 100 мл этилацетата. Органическую фазу промывали с помощью 100 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 15: 1) с получением трет-бутил-(3S,4R)-4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-3-фторпиперидин-1-карбоксилата (38с) (0,9 г, выход: 54%).

LCMS масса/заряд = 505,3 [M+1]⁺.

Стадия 3.

1-[(3S,4R)-3-Фтор-4-пиперидил]-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (38d)

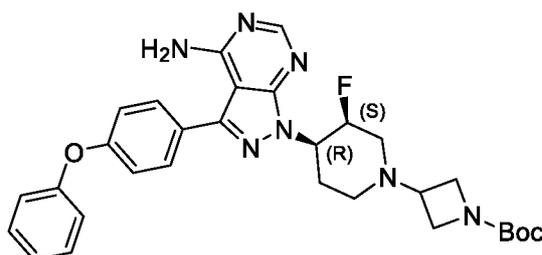


трет-Бутил-(3S,4R)-4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-3-фторпиперидин-1-карбоксилат (38с) (0,9 г, 1,79 ммоль) растворяли в 10 мл DCM и добавляли 5 мл трифторуксусной кислоты, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную систему непосредственно концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в 60 мл 5 н. раствора гидроксида натрия, три раза экстрагировали с помощью 100 мл дихлорметана, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-[(3S,4R)-3-фтор-4-пиперидил]-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (38d) (0,7 г, выход: 97%).

LCMS масса/заряд = 405,2 [M+1]⁺.

Стадия 4.

трет-Бутил-3-[(3S,4R)-4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-3-фтор-1-пиперидил]азетидин-1-карбоксилат (38е)

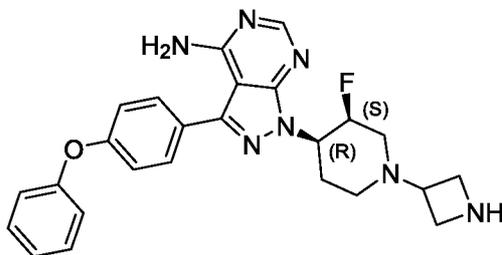


1-[(3S,4R)-3-Фтор-4-пиперидил]-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (38d) (0,7 г, 1,73 ммоль) растворяли в 35 мл DCE и 5 мл DMSO и добавляли трет-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилат (542 мг, 3,17 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (1,68 г, 7,93 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционному раствору медленно добавляли 30 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и смешанный раствор три раза экстрагировали с помощью 50 мл этилацетата. Органическую фазу промывали с помощью 50 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 20: 1) с получением трет-бутил-3-[(3S,4R)-4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-3-фтор-1-пиперидил]азетидин-1-карбоксилата (38e) (0,88 г, выход: 91%).

LCMS масса/заряд = 560,5 [M+1]⁺.

Стадия 5.

1-((3S,4R)-1-(Азетидин-3-ил)-3-фторпиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (38f)

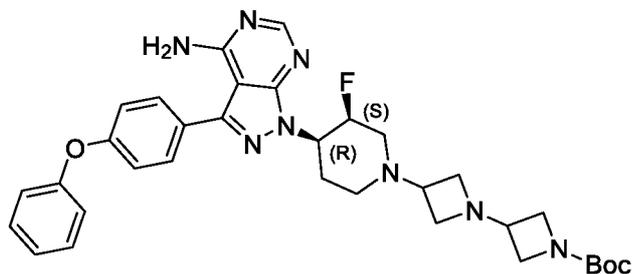


трет-Бутил-3-[(3S,4R)-4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-3-фтор-1-пиперидил]азетидин-1-карбоксилат (38e) (880 мг, 1,57 ммоль) растворяли в 20 мл DCM и добавляли 5 мл трифторуксусной кислоты, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакции систему непосредственно концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в 50 мл 5 н. раствора гидроксида натрия и три раза экстрагировали с помощью 50 мл DCM. Органическую фазу дважды промывали с помощью 30 мл 1 н. раствора гидроксида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-((3S,4R)-1-(азетидин-3-ил)-3-фторпиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (38f) (0,65 г, выход: 90%).

LCMS масса/заряд = 460,3 [M+1]⁺.

Стадия 6.

трет-Бутил-3-[3-[(3S,4R)-4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-3-фтор-1-пиперидил]азетидин-1-ил]азетидин-1-карбоксилат (38g)

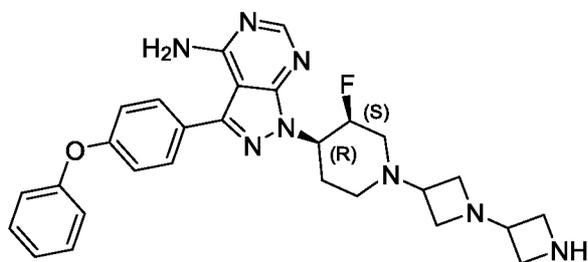


1-((3S,4R)-1-(Азетидин-3-ил)-3-фторпиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-
 5 пиразол[3,4-d]пиримидин-4-амин (38f) (650 мг, 1,42 ммоль) растворяли в 25 мл DCE и 2 мл DMSO и добавляли трет-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилат (485 мг, 2,84 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (1,12 г, 5,28 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной системе медленно добавляли 60 мл
 10 насыщенного раствора бикарбоната натрия и смешанный раствор три раза экстрагировали с помощью 60 мл этилацетата. Органическую фазу промывали с помощью 50 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 20: 1) с получением трет-
 15 бутил-3-[3-[(3S,4R)-4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)]пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-3-фтор-1-пиперидил]азетидин-1-ил]азетидин-1-карбоксилата (38g) (0,46 г, выход: 53%).

LCMS масса/заряд = 615,6 [M+1]⁺.

Стадия 7.

1-[(3S,4R)-1-[1-(Азетидин-3-ил)азетидин-3-ил]-3-фтор-4-пиперидил]-3-(4-
 20 феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (38h)



трет-Бутил-3-[3-[(3S,4R)-4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)]пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-3-фтор-1-пиперидил]азетидин-1-ил]азетидин-1-карбоксилат (38g) (400 мг, 0,65 ммоль) растворяли в 20 мл DCM и добавляли 4 мл трифторуксусной кислоты, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную систему непосредственно
 25

концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в 30 мл 5 н. раствора гидроксида натрия и три раза экстрагировали с помощью 30 мл DCM. Органическую фазу дважды промывали с помощью 30 мл 1 н. раствора гидроксида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением

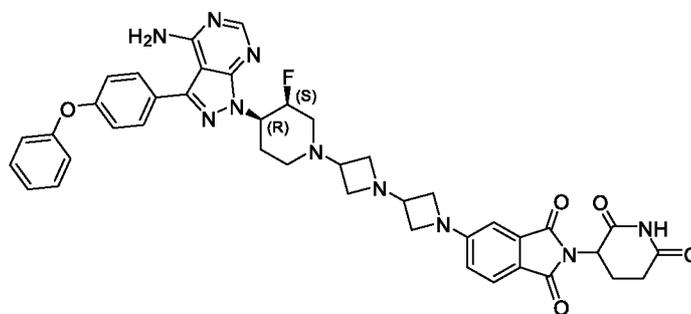
5 1-[(3S,4R)-1-[1-(азетидин-3-ил)азетидин-3-ил]-3-фтор-4-пиперидил]-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (38h) (0,28 г, выход: 84%).

LCMS масса/заряд = 515,5 [M+1]⁺.

Стадия 8.

5-[3-[3-[(3S,4R)-4-[4-Амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-3-фтор-1-пиперидил]азетидин-1-ил]азетидин-1-ил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 38)

10



1-[(3S,4R)-1-[1-(Азетидин-3-ил)азетидин-3-ил]-3-фтор-4-пиперидил]-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (38h) (0,28 г, 0,54 ммоль) растворяли в

15 25 мл DMSO и добавляли 3 мл DIPEA и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (см. WO 2017197056 для получения информации о способе синтеза) (300 мг, 1,09 ммоль), реакционную смесь перемешивали с использованием внешней бани при 80°C в течение 5 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли 50 мл воды и экстрагировали с помощью 100 мл этилацетата. Органическую фазу промывали с

20 помощью 100 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 20: 1) с получением

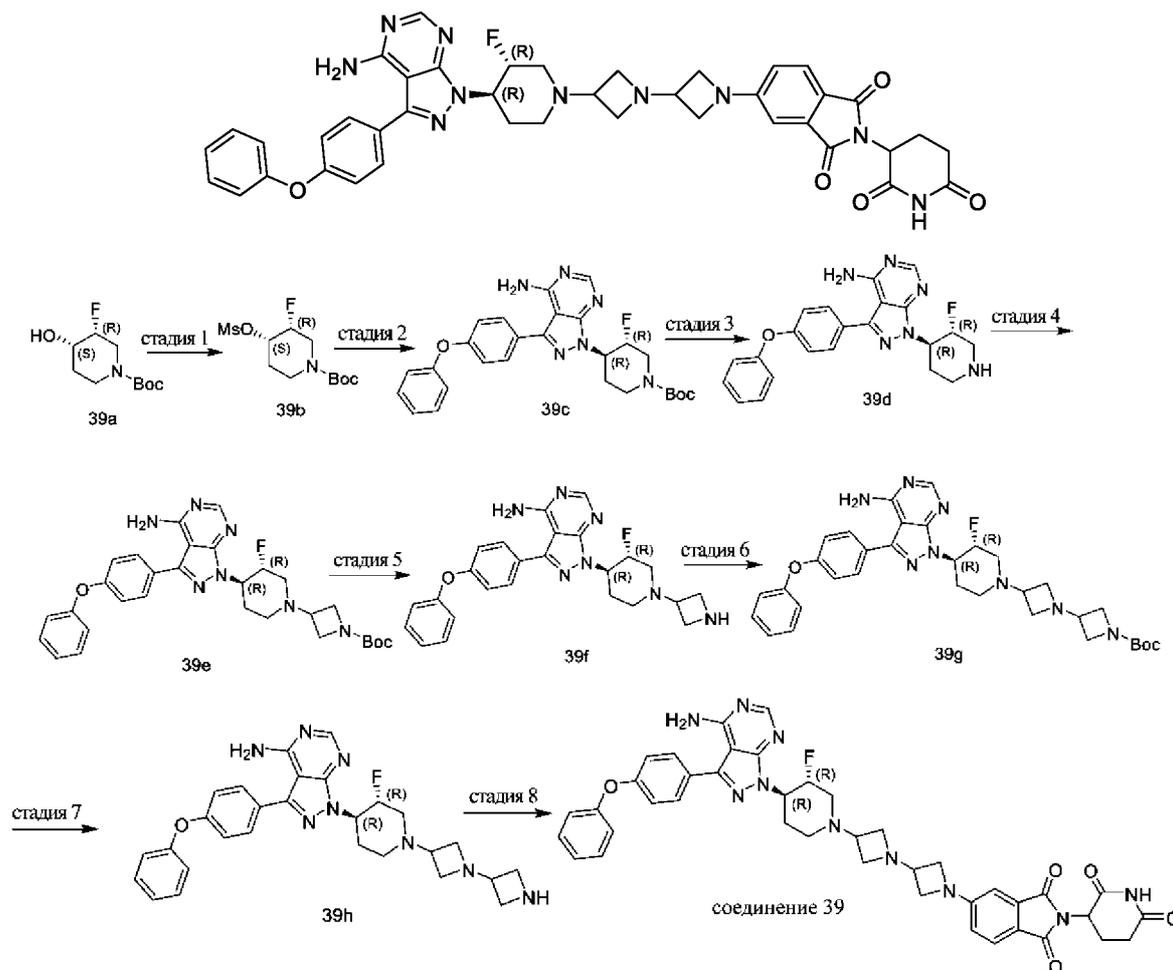
25 5-[3-[3-[(3S,4R)-4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-3-фтор-1-пиперидил]азетидин-1-ил]азетидин-1-ил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 38) (0,126 г, выход: 30%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,91 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,69 - 7,61 (m, 3H), 7,43 - 7,35 (m, 2H), 7,21 - 7,05 (m, 5H), 6,79 (d, 1H), 6,53 (dd, 1H), 5,68 (brs, 2H), 5,20 - 5,01 (m, 1H), 4,99 - 4,82 (m, 2H), 4,10 - 4,02 (m, 2H), 3,96 - 3,87 (m, 2H), 3,80 - 3,66 (m, 1H), 3,66 - 3,56 (m, 2H), 3,32 - 2,97 (m, 6H), 2,92 - 2,65 (m, 3H), 2,49 - 2,29 (m, 1H), 2,29 - 2,19 (m, 1H), 2,17 - 2,07 (m,

2H).

LCMS масса/заряд = 771,3 [M+1]⁺.**Пример 39.**

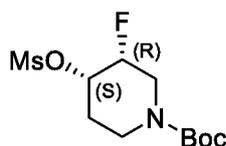
5-((3R,4R)-4-(4-Амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фторпиперидин-1-ил)-[1,3'-биазетидин]-1'-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 39)



10

Стадия 1.

трет-Бутил-(3R,4S)-3-фтор-4-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (39b)



трет-Бутил-(3R,4S)-3-фтор-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (39a) (2,0 г,

9,13 ммоль) растворяли в 30 мл дихлорметана и добавляли DIPEA (2,76 г, 21,35 ммоль).

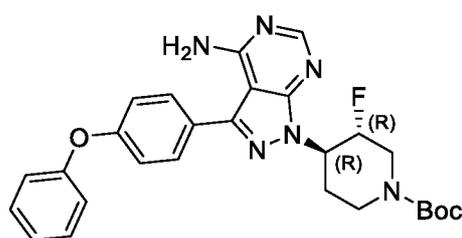
15

Смесь охлаждали до 0°C и медленно по каплям добавляли метансульфонилхлорид (1,25 г, 10,91 ммоль). После завершения добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. После завершения реакции реакцию гасили

5 посредством добавления 40 мл воды и экстрагировали с помощью 50 мл дихлорметана. Органическую фазу промывали с помощью 50 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 3: 1) с получением трет-бутил-(3R,4S)-3-фтор-4-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (39b) (2,7 г, выход: > 99%).

Стадия 2.

трет-Бутил-(3R,4R)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фторпиперидин-1-карбоксилат (39c)



10

15 трет-Бутил-(3R,4S)-3-фтор-4-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (39b) (2,20 г, 7,41 ммоль) и 3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (1,0 г, 3,30 ммоль) растворяли в 30 мл DMF и добавляли карбонат цезия (3,23 г, 9,91 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, к полученному добавляли 50 мл воды и экстрагировали с помощью 50 мл этилацетата. Органическую фазу промывали с помощью 50 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 50: 1) с получением трет-бутил-(3R,4R)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фторпиперидин-1-карбоксилата (39c) (900 мг, выход: 54%).

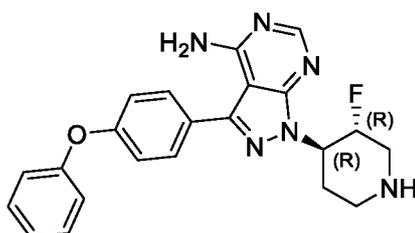
15

20

LCMS масса/заряд = 505,3 [M+1]⁺.

Стадия 3.

25 1-((3R,4R)-3-Фторпиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (39d)

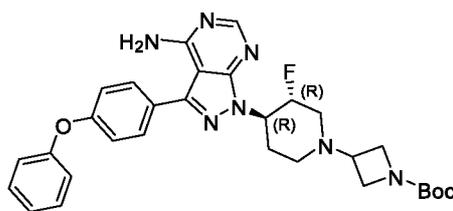


трет-Бутил-(3R,4R)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фторпиперидин-1-карбоксилат (39с) (900 мг, 1,79 ммоль) растворяли в 15 мл дихлорметана и добавляли 10 мл трифторуксусной кислоты, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную систему непосредственно концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в 30 мл 5 н. раствора гидроксида натрия, экстрагировали с помощью 50 мл дихлорметана, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-((3R,4R)-3-фторпиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (39d) (670 мг, выход: 93%).

LCMS масса/заряд = 405,3 [M+1]⁺.

Стадия 4.

трет-Бутил-3-((3R,4R)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фторпиперидин-1-ил)азетидин-1-карбоксилат (39е)

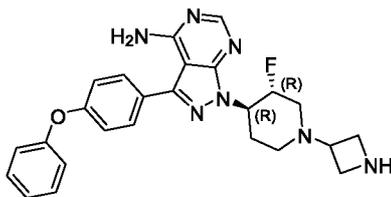


1-((3R,4R)-3-Фторпиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (39d) (670 мг, 1,66 ммоль) растворяли в 35 мл DCE и добавляли трет-бутил-3-оксаазетидин-1-карбоксилат (566 мг, 3,31 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (1,4 г, 6,61 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционному раствору медленно добавляли 30 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и смешанный раствор три раза экстрагировали с помощью 30 мл дихлорметана. Органическую фазу промывали с помощью 50 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 20: 1) с получением трет-бутил-3-((3R,4R)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фторпиперидин-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (39е) (860 мг, выход: 93%).

LCMS масса/заряд = 560,3 [M+1]⁺.

Стадия 5.

1-((3R,4R)-1-(Азетидин-3-ил)-3-фторпиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (39f)

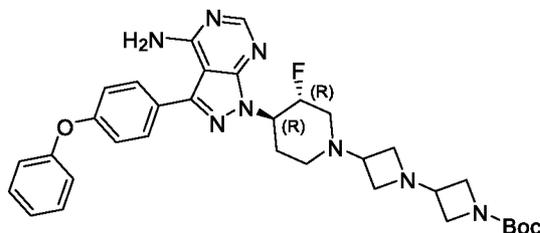


трет-Бутил-3-((3R,4R)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-
d]пиримидин-1-ил)-3-фторпиперидин-1-ил)азетидин-1-карбоксилат (39e) (810 мг,
1,45 ммоль) растворяли в 20 мл DCM и добавляли 5 мл трифторуксусной кислоты, смесь
5 перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакции
систему непосредственно концентрировали при пониженном давлении и остаток
растворяли в 30 мл 5 н. водного раствора гидроксида натрия и три раза экстрагировали с
помощью 30 мл DCM. Органическую фазу дважды промывали с помощью 30 мл 1 н.
раствора гидроксида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и
10 концентрировали с получением 1-((3R,4R)-1-(азетидин-3-ил)-3-фторпиперидин-4-ил)-3-(4-
феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (39f) (0,63 г, выход: 95%).

LCMS масса/заряд = 460,2 [M+1]⁺.

Стадия 6.

трет-Бутил-3-((3R,4R)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-
d]пиримидин-1-ил)-3-фторпиперидин-1-ил)-[1,3'-биазетидин]-1'-карбоксилат (39g)



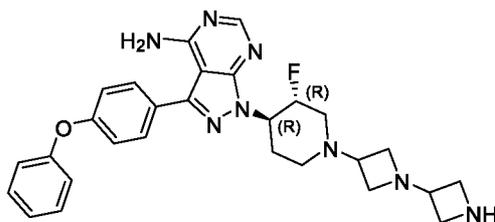
1-((3R,4R)-1-(Азетидин-3-ил)-3-фторпиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-
пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (39f) (580 мг, 1,26 ммоль) растворяли в 30 мл DCE и
добавляли трет-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилат (432 мг, 2,53 ммоль), смесь
20 перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, затем добавляли
триацетоксиборогидрид натрия (1,07 г, 5,05 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной
температуре в течение ночи. К реакционной системе медленно добавляли 30 мл
насыщенного раствора бикарбоната натрия и смешанный раствор три раза экстрагировали
с помощью 30 мл дихлорметана. Органическую фазу промывали с помощью 50 мл воды,
25 высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном
давлении. Неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной
хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 20: 1) с получением трет-

бутил-3-((3R,4R)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фторпиперидин-1-ил)-[1,3'-биазетидин]-1'-карбоксилата (39g) (600 мг, выход: 77%).

LCMS масса/заряд = 615,3 [M+1]⁺.

Стадия 7.

5 1-((3R,4R)-1-([1,3'-Биазетидин]-3-ил)-3-фторпиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (39h)

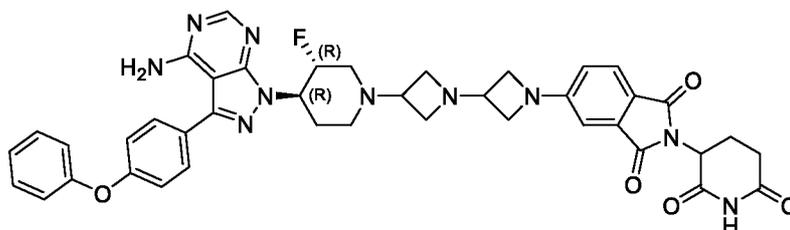


10 трет-Бутил-3-((3R,4R)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фторпиперидин-1-ил)-[1,3'-биазетидин]-1'-карбоксилат (39g) (550 мг, 0,896 ммоль) растворяли в 20 мл DCM и добавляли 4 мл трифторуксусной кислоты, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную систему непосредственно концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в 30 мл 5 н. раствора гидроксида натрия и три раза экстрагировали с помощью 30 мл DCM. Органическую фазу дважды промывали с помощью 30 мл 1 н. раствора гидроксида натрия, 15 высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 1-((3R,4R)-1-([1,3'-биазетидин]-3-ил)-3-фторпиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (39h) (0,43 г, выход: 93%).

LCMS масса/заряд = 515,2 [M+1]⁺.

Стадия 8.

20 5-(3-((3R,4R)-4-(4-Амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фторпиперидин-1-ил)-[1,3'-биазетидин]-1'-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 39)



25 1-((3R,4R)-1-([1,3'-Биазетидин]-3-ил)-3-фторпиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (39h) (300 мг, 0,584 ммоль) растворяли в 25 мл DMSO и добавляли 1,5 мл DIPEA и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (см. WO 2017197056 для получения информации о способе синтеза) (274 мг,

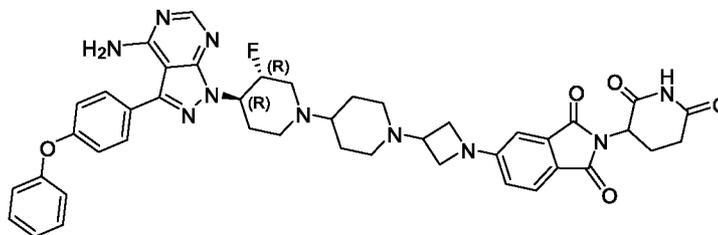
0,993 ммоль), реакционную смесь перемешивали с использованием внешней бани при 80°C в течение 5 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли 50 мл воды и экстрагировали с помощью 100 мл этилацетата. Органическую фазу промывали с помощью 100 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 15: 1) с получением 5-(3-((3R,4R)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фторпиперидин-1-ил)-[1,3'-биазетидин]-1'-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 39) (300 мг, выход: 67%).

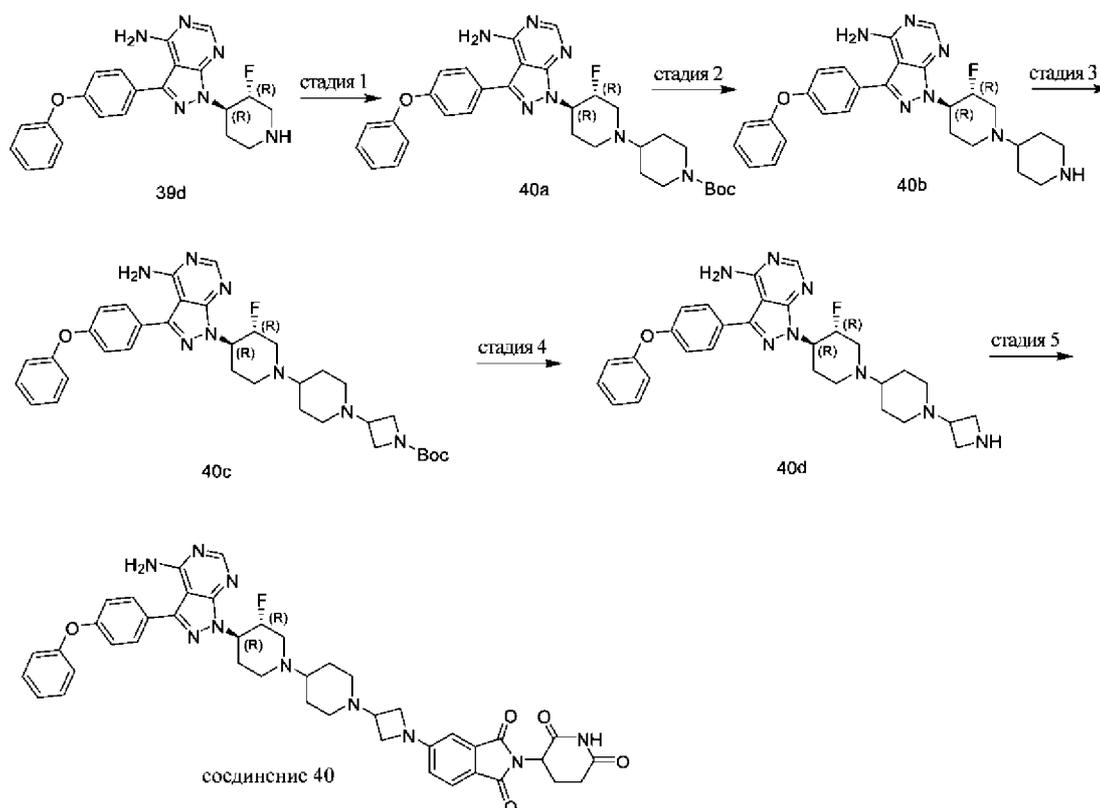
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,61 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,69 - 7,61 (m, 3H), 7,43 - 7,35 (m, 2H), 7,20 - 7,05 (m, 5H), 6,79 (d, 1H), 6,53 (dd, 1H), 5,80 (brs, 2H), 5,35 - 5,14 (m, 1H), 4,97 - 4,83 (m, 2H), 4,09 - 4,01 (m, 2H), 3,93 - 3,85 (m, 2H), 3,75 - 3,55 (m, 3H), 3,29 - 3,05 (m, 4H), 2,92 - 2,64 (m, 4H), 2,53 - 2,39 (m, 1H), 2,22 - 2,05 (m, 4H).

LCMS масса/заряд = 771,3 [M+1]⁺.

Пример 40.

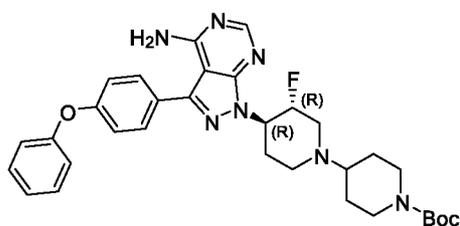
5-(3-((3R,4R)-4-(4-Амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)азетидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 40)





Стадия 1.

трет-Бутил-(3R,4R)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (40а)



5

1-((3R,4R)-3-Фторпиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (39d) (800 мг, 1,98 ммоль) растворяли в 35 мл DCE и добавляли трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (787 мг, 3,95 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (1,68 г, 7,93 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционному раствору медленно добавляли 30 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и смешанный раствор три раза экстрагировали с помощью 30 мл DCM. Органическую фазу промывали с помощью 50 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 20: 1) с получением трет-бутил-(3R,4R)-4-(4-амино-3-(4-

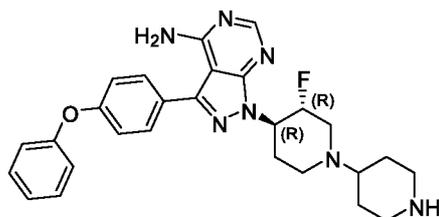
15

феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилата (40a) (970 мг, выход: 83%).

LCMS масса/заряд = 588,3 [M+1]⁺.

Стадия 2.

5 1-((3R,4R)-3-Фтор-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (40b)

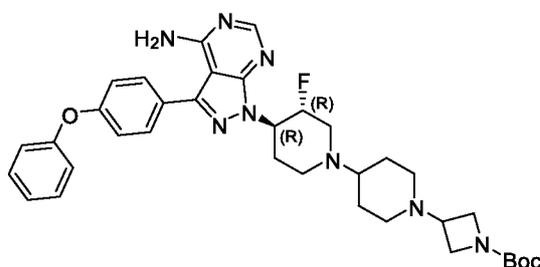


10 трет-Бутил-(3R,4R)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (40a) (960 мг, 1,64 ммоль) растворяли в 20 мл DCM и добавляли 8 мл трифторуксусной кислоты, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакции систему непосредственно концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в 30 мл 5 н. раствора гидроксида натрия и три раза экстрагировали с помощью 30 мл DCM. Органическую фазу дважды промывали с помощью 30 мл 1 н. раствора гидроксида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 15 1-((3R,4R)-3-фтор-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (40b) (0,79 г, выход: 99%).

LCMS масса/заряд = 488,3 [M+1]⁺.

Стадия 3.

20 трет-Бутил-3-((3R,4R)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)азетидин-1-карбоксилат (40c)



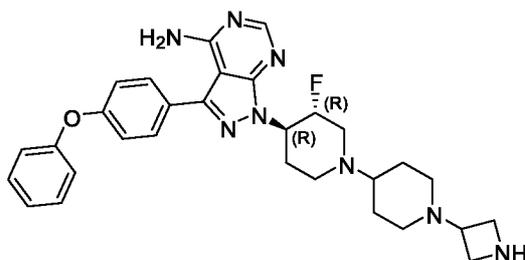
25 1-((3R,4R)-3-Фтор-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (40b) (540 мг, 1,11 ммоль) растворяли в 30 мл DCE и добавляли трет-бутил-3-оксаазетидин-1-карбоксилат (380 мг, 2,22 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, затем добавляли триацетоксиборогидрид

натрия (940 мг, 4,44 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной системе медленно добавляли 30 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и смешанный раствор три раза экстрагировали с помощью 30 мл DCM. Органическую фазу промывали с помощью 50 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 20: 1) с получением трет-бутил-3-((3R,4R)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)азетидин-1-карбоксилата (40с) (630 мг, выход: 88%).

10 LCMS масса/заряд = 643,4 [M+1]⁺.

Стадия 4.

1-((3R,4R)-1'-(Азетидин-3-ил)-3-фтор-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло [3,4-d]пиримидин-4-амин (40d)



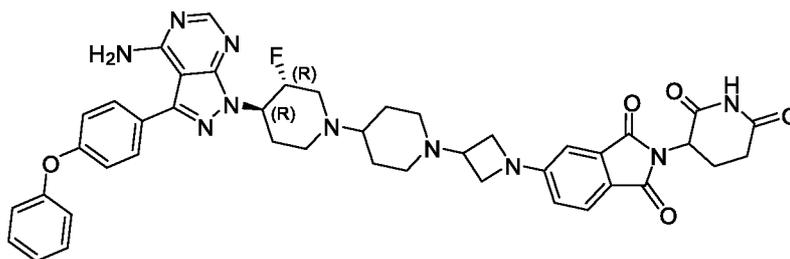
15 трет-Бутил-3-((3R,4R)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)азетидин-1-карбоксилат (40с) (600 мг, 0,93 ммоль) растворяли в 20 мл DCM и добавляли 8 мл трифторуксусной кислоты, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную систему непосредственно концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в 30 мл

20 5 н. раствора гидроксида натрия и три раза экстрагировали с помощью 30 мл дихлорметана. Органическую фазу дважды промывали с помощью 30 мл 1 н. раствора гидроксида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-((3R,4R)-1'-(азетидин-3-ил)-3-фтор-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (40d) (0,47 г, выход: 93%).

25 LCMS масса/заряд = 543,3 [M+1]⁺.

Стадия 5.

5-(3-((3R,4R)-4-(4-Амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)азетидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 40)



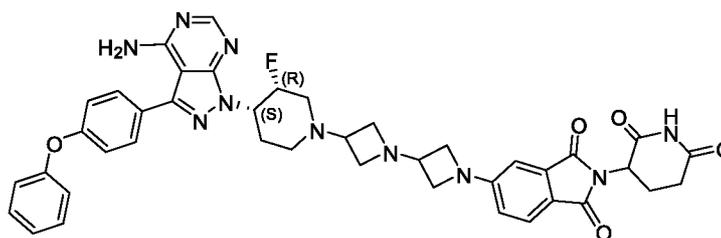
1-((3R,4R)-1'-(Азетидин-3-ил)-3-фтор-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (40d) (350 мг, 0,65 ммоль) растворяли в 25 мл DMSO и добавляли 1,5 мл DIPEA и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (см. WO 2017197056 для получения информации о способе синтеза) (267 мг, 0,97 ммоль), реакционную смесь перемешивали с использованием внешней бани при 80°C в течение 5 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли 50 мл воды и экстрагировали с помощью 100 мл этилацетата. Органическую фазу промывали с помощью 100 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 15: 1) с получением 5-(3-((3R,4R)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)азетидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 40) (380 мг, выход: 74%).

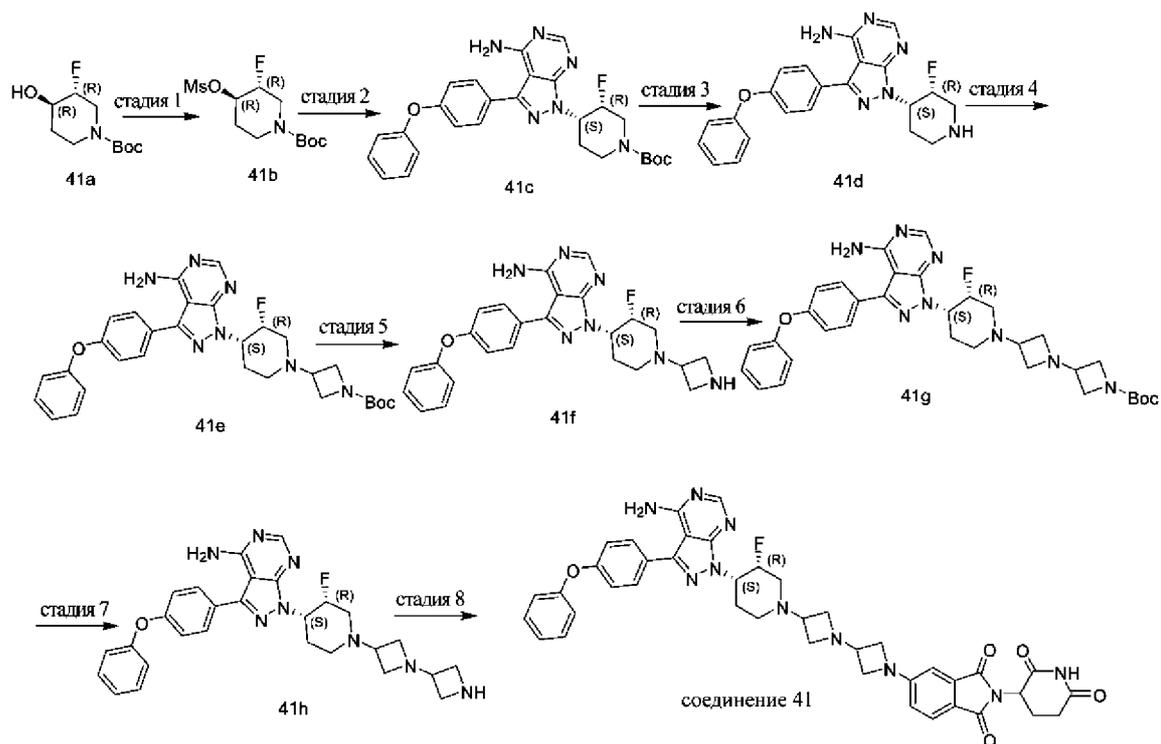
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,76 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,69 - 7,61 (m, 3H), 7,42 - 7,34 (m, 2H), 7,20 - 7,11 (m, 3H), 7,11 - 7,05 (m, 2H), 6,79 (d, 1H), 6,52 (dd, 1H), 5,83 (brs, 2H), 5,29 - 5,10 (m, 1H), 4,97 - 4,80 (m, 2H), 4,12 - 4,06 (m, 2H), 3,95 - 3,85 (m, 2H), 3,45 - 3,31 (m, 2H), 3,06 - 2,92 (m, 3H), 2,91 - 2,68 (m, 3H), 2,56 - 2,35 (m, 4H), 2,16 - 1,93 (m, 4H), 1,92 - 1,82 (m, 2H), 1,74 - 1,58 (m, 2H).

LCMS масса/заряд = 799,3 [M+1]⁺.

Пример 41.

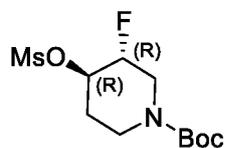
5-(3-((3R,4S)-4-(4-Амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фторпиперидин-1-ил)-[1,3'-биазетидин]-1'-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 41)





Стадия 1.

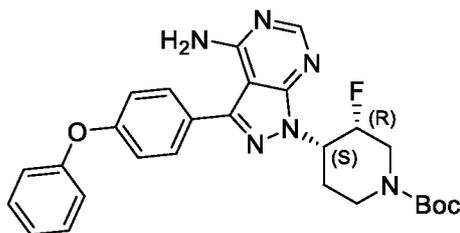
трет-Бутил-(3R,4R)-3-фтор-4-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (41b)



5 трет-Бутил-(3R,4R)-3-фтор-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (41a) (3,0 г, 13,70 ммоль) растворяли в 80 мл дихлорметана и добавляли триэтиламин (4,15 г, 41,09 ммоль), смесь охлаждали до 0°C, затем медленно по каплям добавляли метансульфонилхлорид (1,88 г, 16,41 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционный раствор гасили с помощью 40 мл воды и три раза экстрагировали с помощью 100 мл DCM. Органическую фазу промывали с помощью 100 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 3: 1) с получением трет-бутил-(3R,4R)-3-фтор-4-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (41b) (4,1 г, выход: > 99%).

Стадия 2.

трет-Бутил-(3R,4S)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фторпиперидин-1-карбоксилат (41c)

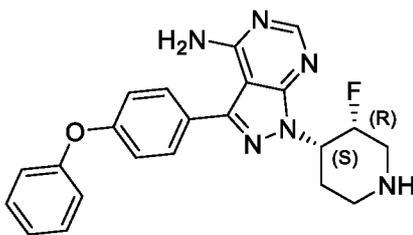


трет-Бутил-(3R,4R)-3-фтор-4-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (41b) (3,92 г, 13,20 ммоль) и 3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (2,0 г, 6,60 ммоль) растворяли в 50 мл DMF и добавляли карбонат цезия (6,45 г, 19,80 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к реакционной системе добавляли 80 мл воды, и ее три раза экстрагировали с помощью 100 мл этилацетата. Органическую фазу промывали с помощью 100 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 50: 1) с получением трет-бутил-(3R,4S)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фторпиперидин-1-карбоксилата (41c) (2,5 г, выход: 75%).

LCMS масса/заряд = 505,3 [M+1]⁺.

Стадия 3.

1-((3R,4S)-3-Фторпиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (41d)

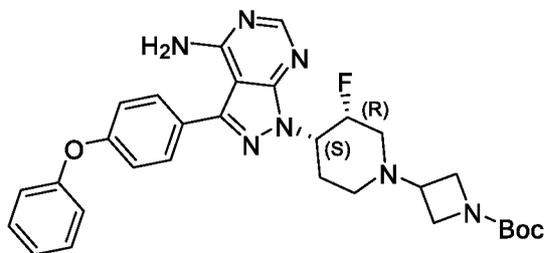


трет-Бутил-(3R,4S)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фторпиперидин-1-карбоксилат (41c) (2,5 г, 4,96 ммоль) растворяли в 60 мл DCM и добавляли 20 мл трифторуксусной кислоты, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную систему непосредственно концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли с помощью 60 мл 5 н. раствора гидроксида натрия, экстрагировали с помощью 100 мл дихлорметана, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-((3R,4S)-3-фторпиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (41d) (2,1 г, выход: > 99%).

LCMS масса/заряд = 405,3 [M+1]⁺.

Стадия 4.

трет-Бутил-3-((3R,4S)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фторпиперидин-1-ил)азетидин-1-карбоксилат (41e)



5

1-((3R,4S)-3-Фторпиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (41d) (900 мг, 2,23 ммоль) растворяли в 35 мл DCE и добавляли трет-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилат (762 мг, 4,46 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (1,89 г, 8,92 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 ночи. К реакционному раствору медленно добавляли 50 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и смешанный раствор три раза экстрагировали с помощью 50 мл DCM. Органическую фазу промывали с помощью 50 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт 15 отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 20: 1) с получением трет-бутил-3-((3R,4S)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фторпиперидин-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (41e) (1,18 г, выход: 95%).

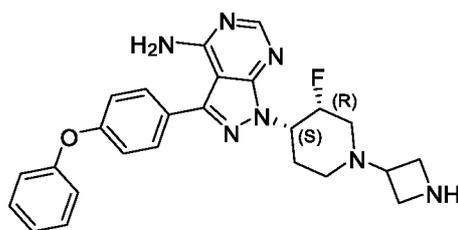
15

LCMS масса/заряд = 560,3 [M+1]⁺.

20

Стадия 5.

1-((3R,4S)-1-(Азетидин-3-ил)-3-фторпиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (41f)



25

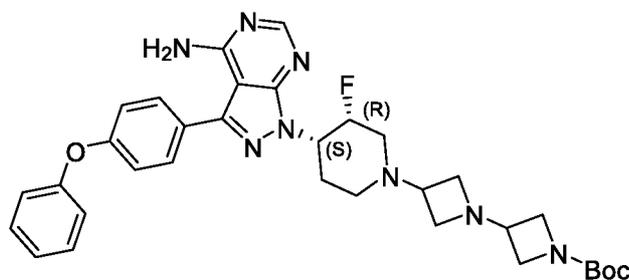
трет-Бутил-3-((3R,4S)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фторпиперидин-1-ил)азетидин-1-карбоксилат (41e) (800 мг, 1,43 ммоль) растворяли в 20 мл DCM и добавляли 8 мл трифторуксусной кислоты, смесь перемешивали при

комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакции систему непосредственно концентрировали при пониженном давлении, и остаток растворяли с помощью 50 мл 5 н. раствора гидроксида натрия, и три раза экстрагировали с помощью 50 мл DCM. Органическую фазу дважды промывали с помощью 30 мл 1 н. раствора гидроксида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-((3R,4S)-1-(азетидин-3-ил)-3-фторпиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (41f) (0,57 г, выход: 87%).

LCMS масса/заряд = 460,2 [M+1]⁺.

Стадия 6.

трет-Бутил-3-((3R,4S)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фторпиперидин-1-ил)-[1,3'-биазетидин]-1'-карбоксилат (41g)

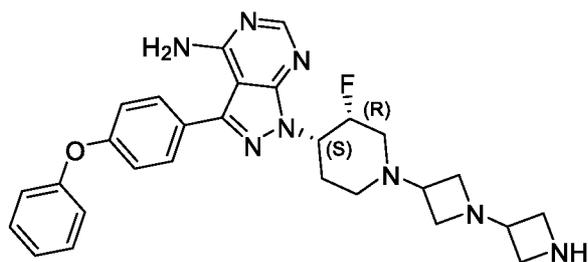


1-((3R,4S)-1-(Азетидин-3-ил)-3-фторпиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (41f) (500 мг, 1,09 ммоль) растворяли в 30 мл DCE и добавляли трет-бутил-3-оксазетидин-1-карбоксилат (372 мг, 2,18 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (0,93 г, 4,39 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной системе медленно добавляли 50 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и смешанный раствор три раза экстрагировали с помощью 50 мл DCM. Органическую фазу промывали с помощью 50 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 20: 1) с получением трет-бутил-3-((3R,4S)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фторпиперидин-1-ил)-[1,3'-биазетидин]-1'-карбоксилата (41g) (480 мг, выход: 72%).

LCMS масса/заряд = 615,3 [M+1]⁺.

Стадия 7.

1-((3R,4S)-1-([1,3'-Биазетидин]-3-ил)-3-фторпиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (41h)

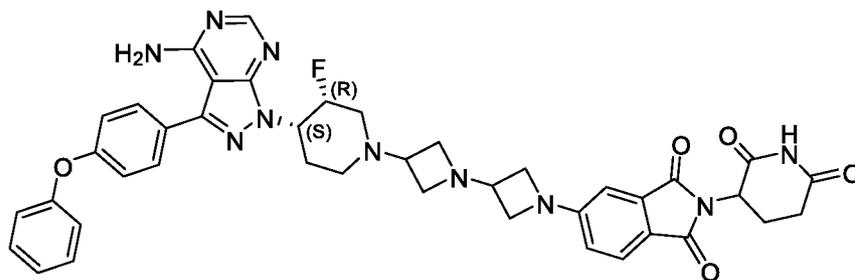


трет-Бутил-3-((3R,4S)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фторпиперидин-1-ил)-[1,3'-биазетидин]-1'-карбоксилат (41g) (480 мг, 0,78 ммоль) растворяли в 20 мл DCM и добавляли 8 мл трифторуксусной кислоты, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную систему непосредственно концентрировали при пониженном давлении, и остаток растворяли с помощью 30 мл 5 н. раствора гидроксида натрия, и три раза экстрагировали с помощью 30 мл DCM. Органическую фазу дважды промывали с помощью 30 мл 1 н. раствора гидроксида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-((3R,4S)-1-([1,3'-биазетидин]-3-ил)-3-фторпиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (41h) (0,40 г, выход: > 99%).

LCMS масса/заряд = 515,2 [M+1]⁺.

Стадия 8.

5-(3-((3R,4S)-4-(4-Амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фторпиперидин-1-ил)-[1,3'-биазетидин]-1'-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 41)



1-((3R,4S)-1-([1,3'-Биазетидин]-3-ил)-3-фторпиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (41h) (300 мг, 0,58 ммоль) растворяли в 25 мл DMSO и добавляли 1,5 мл DIPEA и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (см. WO 2017197056 для получения информации о способе синтеза) (242 мг, 0,88 ммоль), реакционную смесь перемешивали с использованием внешней бани при 80°C в течение 5 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли 50 мл воды и экстрагировали с помощью 100 мл этилацетата. Органическую фазу промывали с помощью 100 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при

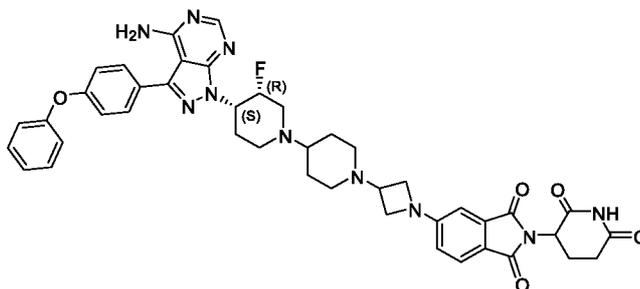
пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 15: 1) с получением 5-(3-((3R,4S)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фторпиперидин-1-ил)-[1,3'-биазетидин]-1'-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 41) (280 мг, выход: 63%).

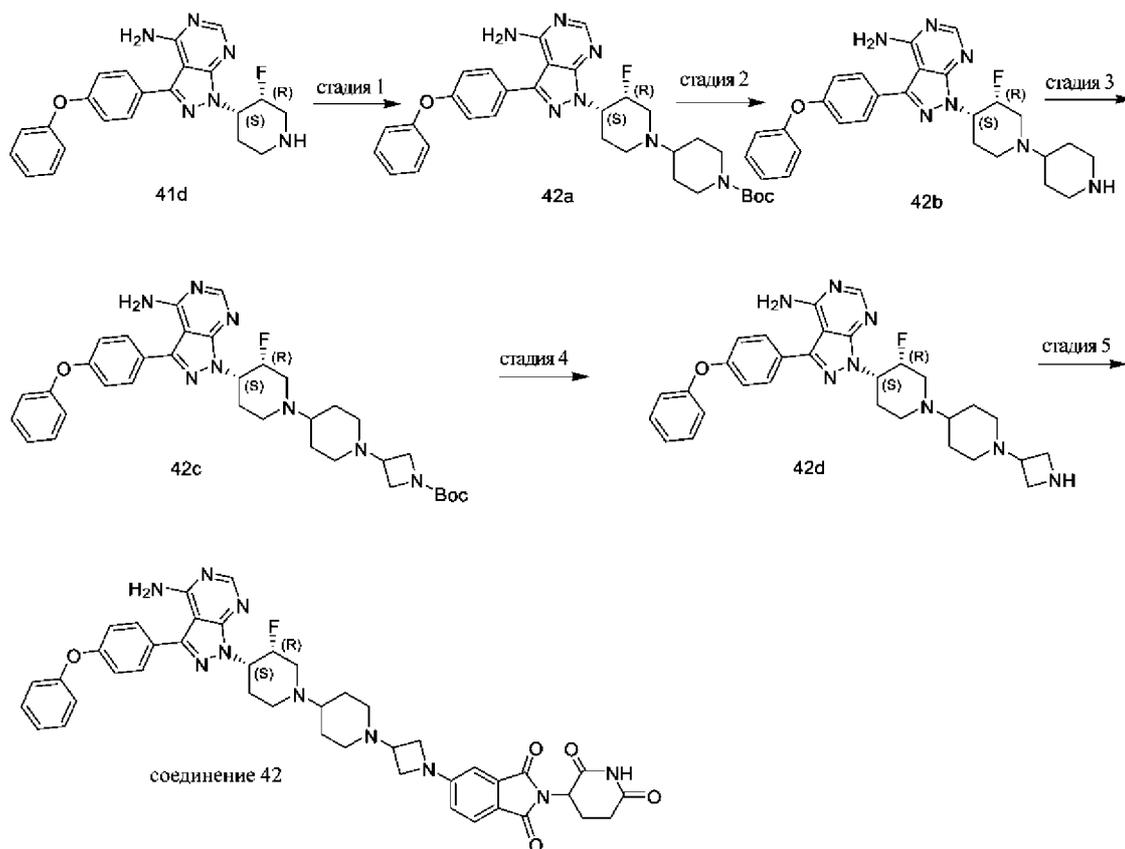
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,07 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,68 - 7,60 (m, 3H), 7,41 - 7,34 (m, 2H), 7,19 - 7,04 (m, 5H), 6,78 (d, 1H), 6,51 (dd, 1H), 5,86 (brs, 2H), 5,18 - 5,00 (m, 1H), 4,98 - 4,81 (m, 2H), 4,08 - 4,00 (m, 2H), 3,92 - 3,84 (m, 2H), 3,74 - 3,66 (m, 1H), 3,66 - 3,56 (m, 2H), 3,26 - 2,95 (m, 6H), 2,90 - 2,65 (m, 3H), 2,46 - 2,29 (m, 1H), 2,28 - 2,17 (m, 1H), 2,16 - 2,05 (m, 2H).

LCMS масса/заряд = 771,3 $[\text{M}+1]^+$.

Пример 42.

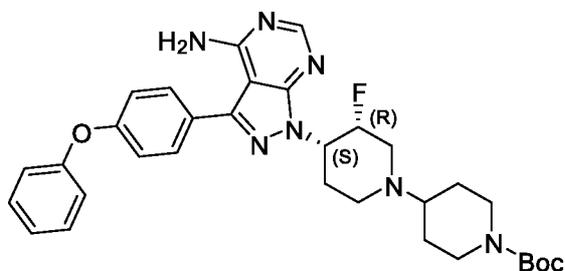
5-(3-((3R,4S)-4-(4-Амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)азетидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 42)





Стадия 1.

трет-Бутил-(3R,4S)-4-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (42a)



5

1-((3R,4S)-3-Фторпиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (41d) (0,9 г, 2,23 ммоль) растворяли в 35 мл DCE и добавляли трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (887 мг, 4,46 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (1,89 г, 8,92 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционному раствору медленно добавляли 50 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и смешанный раствор три раза экстрагировали с помощью 50 мл DCM. Органическую фазу промывали с помощью 50 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле

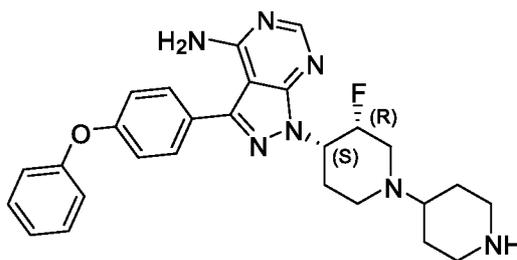
15

(дихлорметан/метанол (об./об.) = 20: 1) с получением трет-бутил-(3R,4S)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилата (42a) (1,08 г, выход: 83%).

LCMS масса/заряд = 588,3 [M+1]⁺.

5 Стадия 2.

1-((3R,4S)-3-Фтор-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (42b)

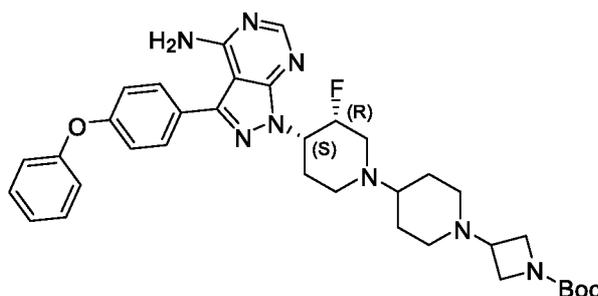


10 трет-Бутил-(3R,4S)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (42a) (800 мг, 1,36 ммоль) растворяли в 30 мл DCM и добавляли 10 мл трифторуксусной кислоты, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакции реакцию систему непосредственно концентрировали при пониженном давлении, и остаток растворяли с помощью 50 мл 5 н. раствора гидроксида натрия, и три раза экстрагировали с помощью 50 мл DCM. Органическую фазу дважды промывали с помощью 50 мл 1 н. раствора гидроксида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-((3R,4S)-3-фтор-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (42b) (600 мг, выход: 91%).

LCMS масса/заряд = 488,3 [M+1]⁺.

20 Стадия 3.

трет-Бутил-3-((3R,4S)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)азетидин-1-карбоксилат (42c)



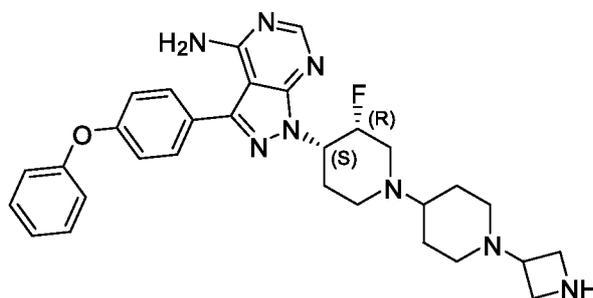
25 1-((3R,4S)-3-Фтор-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (42b) (550 мг, 1,13 ммоль) растворяли в 30 мл DCE и добавляли трет-

бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилат (380 мг, 2,22 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (0,95 г, 4,48 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной системе медленно добавляли 50 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и смешанный раствор три раза экстрагировали с помощью 50 мл DCM. Органическую фазу промывали с помощью 50 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 20: 1) с получением трет-бутил-3-((3R,4S)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)азетидин-1-карбоксилата (42с) (620 мг, выход: 85%).

LCMS масса/заряд = 643,4 [M+1]⁺.

Стадия 4.

1-((3R,4S)-1'-(Азетидин-3-ил)-3-фтор-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (42d)



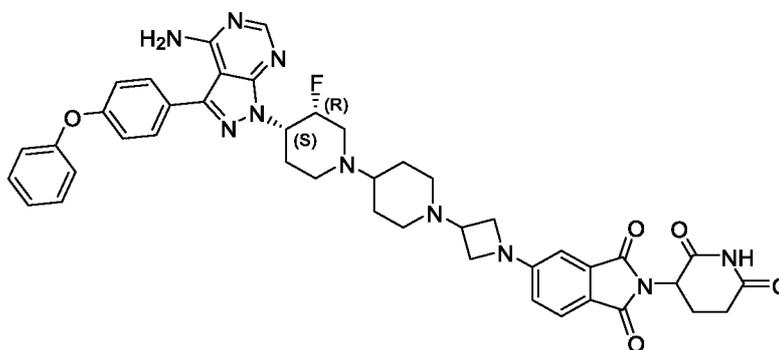
трет-Бутил-3-((3R,4S)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)азетидин-1-карбоксилат (42с) (580 мг, 0,90 ммоль) растворяли в 20 мл DCM и добавляли 8 мл трифторуксусной кислоты, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную систему непосредственно концентрировали при пониженном давлении, и остаток растворяли с помощью 30 мл 5 н. раствора гидроксида натрия, и три раза экстрагировали с помощью 30 мл DCM. Органическую фазу дважды промывали с помощью 30 мл 1 н. раствора гидроксида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-((3R,4S)-1'-(азетидин-3-ил)-3-фтор-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (42d) (480 мг, выход: 98%).

LCMS масса/заряд = 543,3 [M+1]⁺.

Стадия 5.

5-(3-((3R,4S)-4-(4-Амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-

фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)азетидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 42)



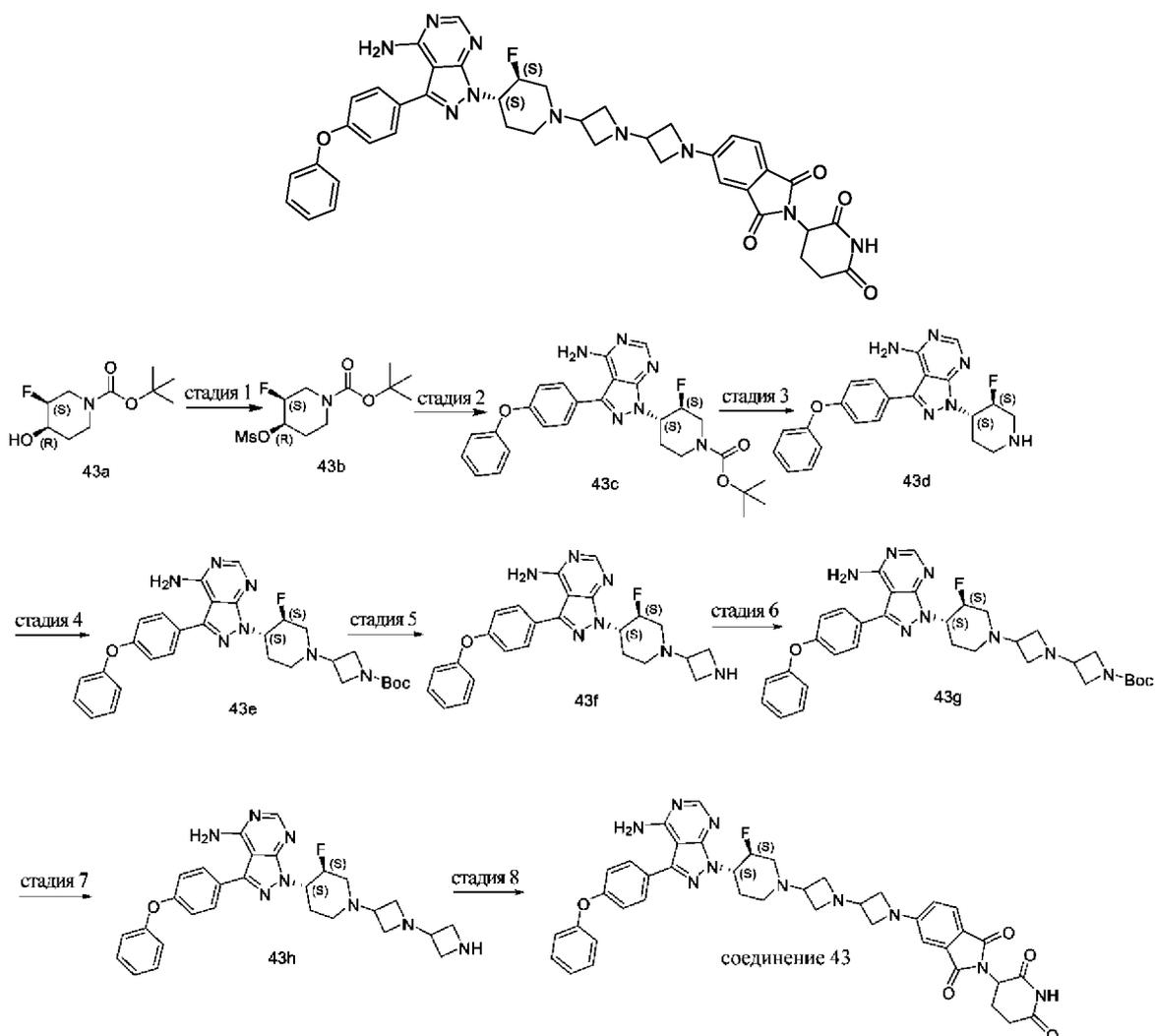
1-((3R,4S)-1'-((3S,4S)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин)-3-фтор-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-
 5 1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (42d) (300 мг, 0,55 ммоль) растворяли в 25 мл DMSO
 и добавляли 1,5 мл DIPEA и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (см.
 WO 2017197056 для получения информации о способе синтеза) (229 мг, 0,83 ммоль),
 реакцию смесь перемешивали с использованием внешней бани при 80°C в течение 5 ч.
 Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли 50 мл воды и
 10 экстрагировали с помощью 100 мл этилацетата. Органическую фазу промывали с помощью
 100 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при
 пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством
 колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 15: 1) с
 получением 5-(3-((3R,4S)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-
 1-ил)-3-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)азетидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-
 15 ил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 42) (340 мг, выход: 77%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,63 - 9,46 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,68 - 7,61 (m, 3H), 7,41 -
 7,34 (m, 2H), 7,20 - 7,04 (m, 5H), 6,79 (d, 1H), 6,52 (dd, 1H), 5,78 (brs, 2H), 5,23 - 5,00 (m, 1H),
 4,97 - 4,77 (m, 2H), 4,13 - 4,06 (m, 2H), 3,93 - 3,84 (m, 2H), 3,42 - 3,29 (m, 2H), 3,27 - 3,14 (m,
 20 1H), 3,08 - 2,92 (m, 3H), 2,92 - 2,65 (m, 4H), 2,65 - 2,46 (m, 2H), 2,18 - 2,06 (m, 2H), 2,02 - 1,84
 (m, 4H), 1,76 - 1,61 (m, 2H).

LCMS масса/заряд = 799,3 [M+1]⁺.

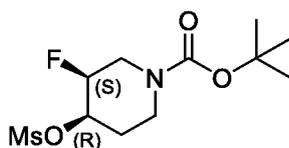
Пример 43.

5-[3-[3-[(3S,4S)-4-[4-Амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-3-
 25 фтор-1-пиперидил]азетидин-1-ил]азетидин-1-ил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-
 1,3-дион (соединение 43)



Стадия 1.

трет-Бутил-(3S,4R)-3-фтор-4-метилсульфонилоксипиперидин-1-карбоксилат (43b)



5

трет-Бутил-(3S,4R)-3-фтор-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (43a) (6,0 г,

27,39 ммоль) растворяли в 30 мл дихлорметана и добавляли DIPEA (7,06 г, 54,62 ммоль), затем медленно по каплям добавляли метансульфонилхлорид (0,376 г, 3,28 ммоль). После завершения добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч.

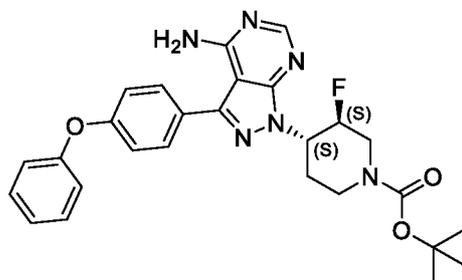
10

Реакционный раствор гасили с помощью 40 мл воды и три раза экстрагировали с помощью 100 мл DCM. Органическую фазу промывали с помощью 100 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 5: 1) с получением трет-бутил-(3S,4R)-3-фтор-4-

метилсульфонилоксипиперидин-1-карбоксилата (43b) (7,97 г, выход: 98%).

Стадия 2.

трет-Бутил-(3S,4S)-4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-3-фторпиперидин-1-карбоксилат (43c)



5

трет-Бутил-(3S,4R)-3-фтор-4-метилсульфонилоксипиперидин-1-карбоксилат (43b) (2,45 г, 8,25 ммоль) и 3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (1,0 г, 3,30 ммоль) растворяли в 20 мл DMF и добавляли карбонат цезия (2,14 г, 6,57 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 7 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к реакционной системе добавляли 50 мл воды, и ее три раза экстрагировали с помощью 100 мл этилацетата. Органическую фазу промывали с помощью 100 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 15: 1) с получением трет-бутил-(3S,4S)-4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-3-фторпиперидин-1-карбоксилата (43c) (0,9 г, выход: 54%).

10

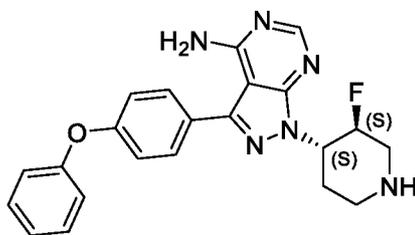
15

LCMS масса/заряд = 505,3 [M+1]⁺.

Стадия 3.

1-[(3S,4S)-3-Фтор-4-пиперидил]-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (43d)

20



трет-Бутил-(3S,4S)-4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-3-фторпиперидин-1-карбоксилат (43c) (0,9 г, 1,79 ммоль) растворяли в 20 мл DCM и добавляли 5 мл трифторуксусной кислоты, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную систему непосредственно концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли с помощью 60 мл 5 н. раствора гидроксида

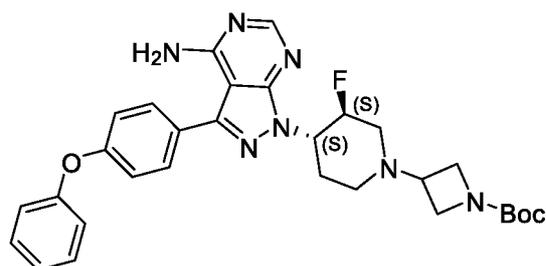
25

натрия, три раза экстрагировали с помощью 100 мл дихлорметана, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-[(3S,4S)-3-фтор-4-пиперидил]-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (43d) (0,7 г, выход: 97%).

5 LCMS масса/заряд = 405,3 [M+1]⁺.

Стадия 4.

трет-Бутил-3-[(3S,4S)-4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-3-фтор-1-пиперидил]азетидин-1-карбоксилат (43e)

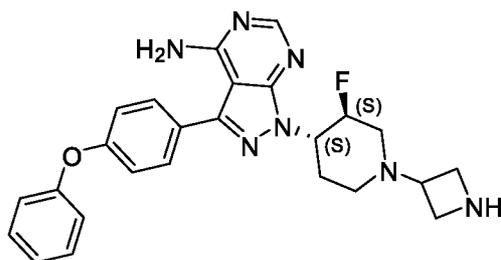


10 1-[(3S,4S)-3-Фтор-4-пиперидил]-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (43d) (0,7 г, 1,73 ммоль) растворяли в 35 мл DCE и 5 мл DMSO и добавляли трет-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилат (542 мг, 3,17 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (1,68 г, 7,93 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение
15 ночи. К реакционному раствору медленно добавляли 30 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и смешанный раствор три раза экстрагировали с помощью 50 мл этилацетата. Органическую фазу промывали с помощью 50 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на
20 силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 20: 1) с получением трет-бутил-3-[(3S,4S)-4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-3-фтор-1-пиперидил]азетидин-1-карбоксилата (43e) (800 мг, выход: 83%).

LCMS масса/заряд = 560,3 [M+1]⁺.

Стадия 5.

25 1-[(3S,4S)-1-(Азетидин-3-ил)-3-фтор-4-пиперидил]-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (43f)

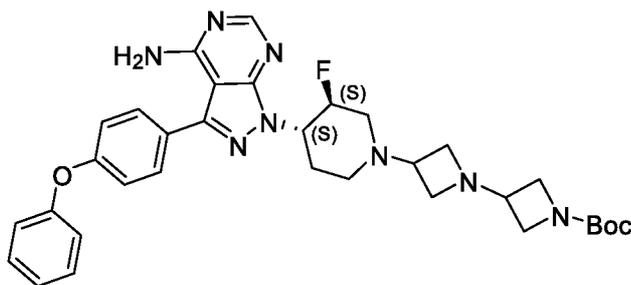


трет-Бутил-3-[(3S,4S)-4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-3-фтор-1-пиперидил]азетидин-1-карбоксилат (43e) (500 мг, 0,89 ммоль) растворяли в 20 мл DCM и добавляли 5 мл трифторуксусной кислоты, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакции систему непосредственно концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли с помощью 50 мл 5 н. раствора гидроксида натрия и три раза экстрагировали с помощью 50 мл DCM. Органическую фазу дважды промывали с помощью 30 мл 1 н. раствора гидроксида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-[(3S,4S)-1-(азетидин-3-ил)-3-фтор-4-пиперидил]-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (43f) (0,4 г, выход: 98%).

LCMS масса/заряд = 460,2 [M+1]⁺.

Стадия 6.

трет-Бутил-3-[3-[(3S,4S)-4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-3-фтор-1-пиперидил]азетидин-1-ил]азетидин-1-карбоксилат (43g)



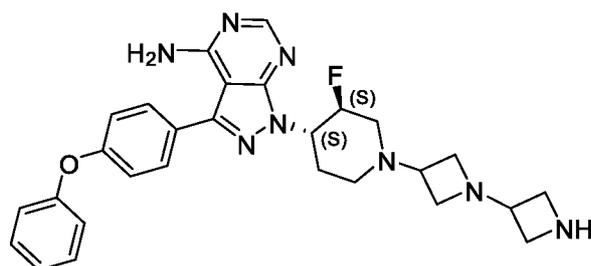
1-[(3S,4S)-1-(Азетидин-3-ил)-3-фтор-4-пиперидил]-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (43f) (0,4 г, 0,87 ммоль) растворяли в 25 мл DCE и 2 мл DMSO и добавляли трет-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилат (485 мг, 2,83 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (1,12 г, 5,28 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной системе медленно добавляли 60 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и смешанный раствор три раза экстрагировали с помощью 60 мл этилацетата. Органическую фазу промывали с помощью 50 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном

давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 20: 1) с получением трет-бутил-3-[3-[(3S,4S)-4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-3-фтор-1-пиперидил]азетидин-1-ил]азетидин-1-карбоксилат (43g) (450 мг, выход: 84%).

5 LCMS масса/заряд = 615,3 [M+1]⁺.

Стадия 7.

1-[(3S,4S)-1-[1-(Азетидин-3-ил)азетидин-3-ил]-3-фтор-4-пиперидил]-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (43h)



10 трет-Бутил-3-[3-[(3S,4S)-4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-3-фтор-1-пиперидил]азетидин-1-ил]азетидин-1-карбоксилат (43g) (400 мг, 0,65 ммоль) растворяли в 20 мл DCM и добавляли 4 мл трифторуксусной кислоты, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную систему непосредственно концентрировали при пониженном давлении, и остаток растворяли с помощью 30 мл 5 н.

15 раствора гидроксида натрия, и три раза экстрагировали с помощью 30 мл DCM. Органическую фазу дважды промывали с помощью 30 мл 1 н. раствора гидроксида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-[(3S,4S)-1-[1-(азетидин-3-ил)азетидин-3-ил]-3-фтор-4-пиперидил]-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (43h) (0,33 г, выход:

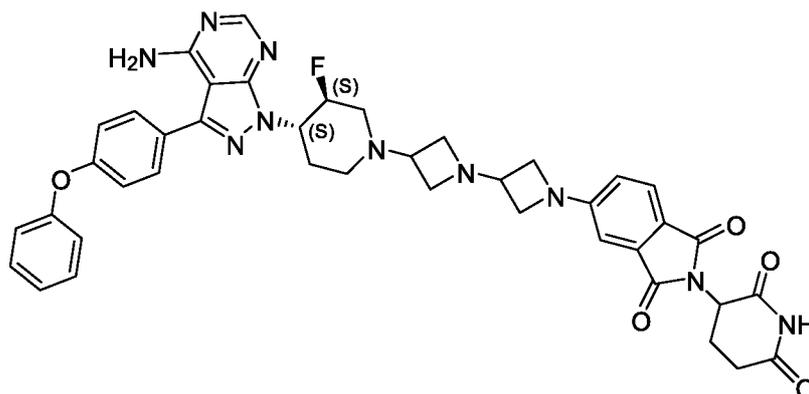
20 99%).

LCMS масса/заряд = 515,2 [M+1]⁺.

Стадия 8.

5-[3-[3-[(3S,4S)-4-[4-Амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-3-фтор-1-пиперидил]азетидин-1-ил]азетидин-1-ил]-2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 43)

25



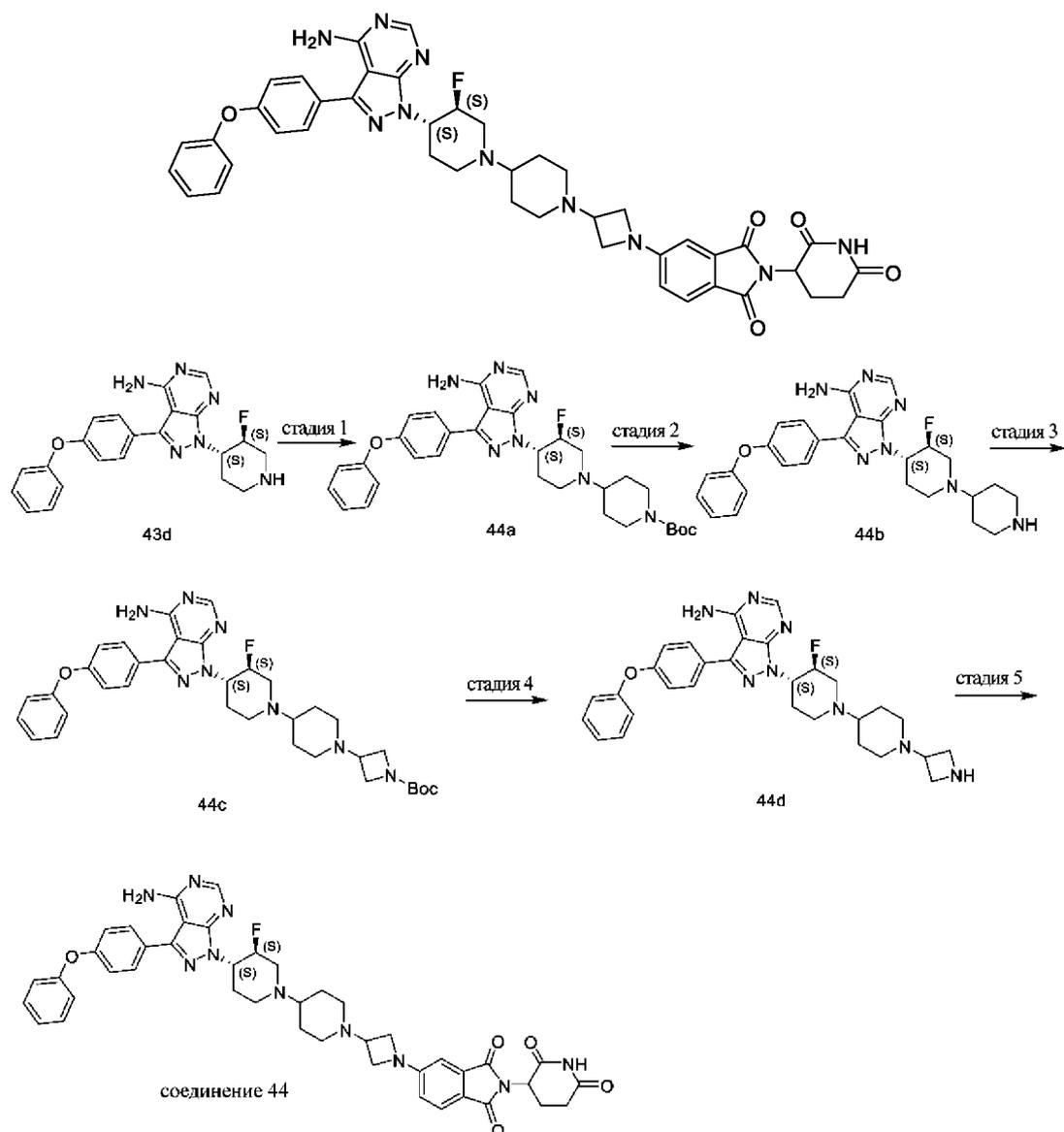
1-[(3S,4S)-1-[1-(Азетидин-3-ил)азетидин-3-ил]-3-фтор-4-пиперидил]-3-(4-
 феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (43h) (0,33 г, 0,64 ммоль) растворяли в
 25 мл DMSO и добавляли 3 мл DIPEA и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-
 1,3-дион (см. WO 2017197056 для получения информации о способе синтеза) (352 мг,
 1,28 ммоль), реакционную смесь перемешивали с использованием внешней бани при 80°C
 в течение 5 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли 50 мл
 воды и экстрагировали с помощью 100 мл этилацетата. Органическую фазу промывали с
 помощью 100 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали
 при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством
 колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 20: 1) с
 получением 5-[3-[3-[(3S,4S)-4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-
 ил]-3-фтор-1-пиперидил]азетидин-1-ил]азетидин-1-ил]-2-(2,6-диоксо-3-
 пиперидил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 43) (125 мг, выход: 25%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,61 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,69 - 7,61 (m, 3H), 7,43 - 7,35 (m,
 2H), 7,21 - 7,05 (m, 5H), 6,79 (d, 1H), 6,53 (dd, 1H), 5,80 (brs, 2H), 5,35 - 5,13 (m, 1H), 4,97 -
 4,83 (m, 2H), 4,09 - 4,01 (m, 2H), 3,93 - 3,85 (m, 2H), 3,75 - 3,55 (m, 3H), 3,29 - 3,06 (m, 4H),
 2,92 - 2,65 (m, 4H), 2,53 - 2,39 (m, 1H), 2,22 - 2,05 (m, 4H).

LCMS масса/заряд = 771,3 [M+1]⁺.

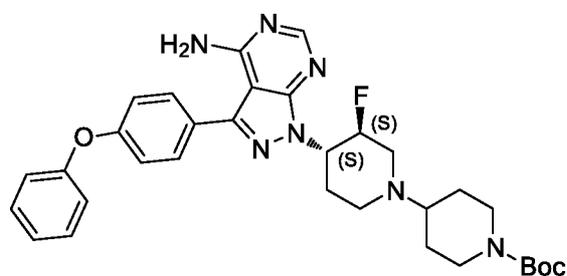
Пример 44.

5-(3-((3S,4S)-4-(4-Амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-
 фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)азетидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-
 1,3-дион (соединение 44)



Стадия 1.

5 трет-Бутил-(3S,4S)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (44a)



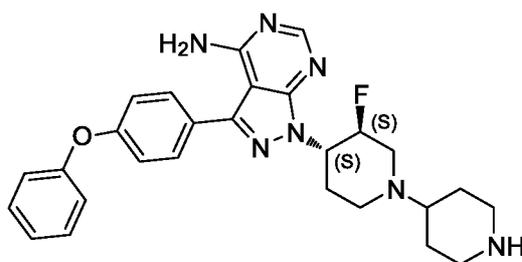
10 1-[(3S,4S)-3-Фтор-4-пиперидил]-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (43d) (800 мг, 1,98 ммоль) растворяли в 35 мл DCE и добавляли трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (787 мг, 3,95 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (1,68 г,

7,93 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционному раствору медленно добавляли 30 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и смешанный раствор три раза экстрагировали с помощью 30 мл DCM. Органическую фазу промывали с помощью 50 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 20: 1) с получением трет-бутил-(3S,4S)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилата (44a) (970 мг, выход: 83%).

10 LCMS масса/заряд = 588,3 [M+1]⁺.

Стадия 2.

1-((3S,4S)-3-Фтор-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (44b)

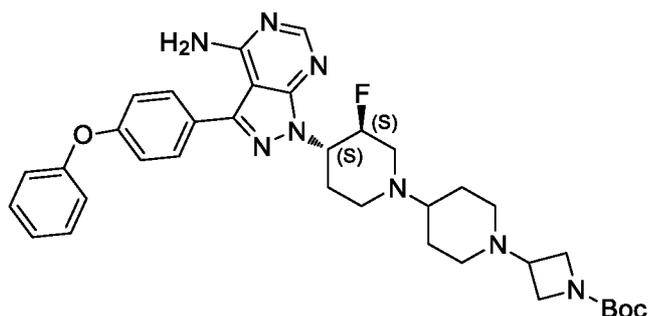


15 трет-Бутил-(3S,4S)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (44a) (650 мг, 1,11 ммоль) растворяли в 20 мл DCM и добавляли 8 мл трифторуксусной кислоты, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакции систему непосредственно концентрировали при пониженном давлении, и остаток растворяли с помощью 30 мл 5 н. раствора гидроксида натрия, и три раза экстрагировали с помощью 30 мл DCM. Органическую фазу дважды промывали с помощью 30 мл 1 н. раствора гидроксида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-((3S,4S)-3-фтор-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (44b) (540 мг, выход: > 99%).

25 LCMS масса/заряд = 488,3 [M+1]⁺.

Стадия 3.

трет-Бутил-3-((3S,4S)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)азетидин-1-карбоксилат (44c)

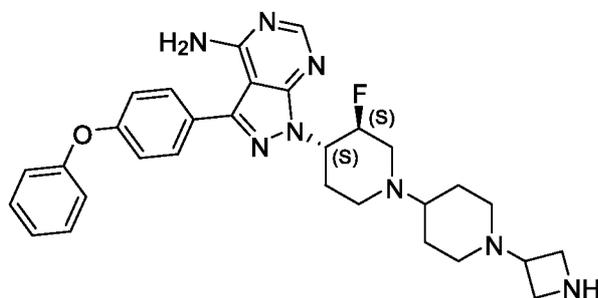


1-((3S,4S)-3-Фтор-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (44b) (500 мг, 1,03 ммоль) растворяли в 30 мл DCE и добавляли трет-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилат (350 мг, 2,05 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (870 мг, 4,10 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной системе медленно добавляли 30 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и смешанный раствор три раза экстрагировали с помощью 30 мл DCM. Органическую фазу промывали с помощью 50 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 20: 1) с получением трет-бутил-3-((3S,4S)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)азетидин-1-карбоксилата (44с) (560 мг, выход: 85%).

LCMS масса/заряд = 643,4 [M+1]⁺.

Стадия 4.

1-((3S,4S)-1'-(Азетидин-3-ил)-3-фтор-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (44d)



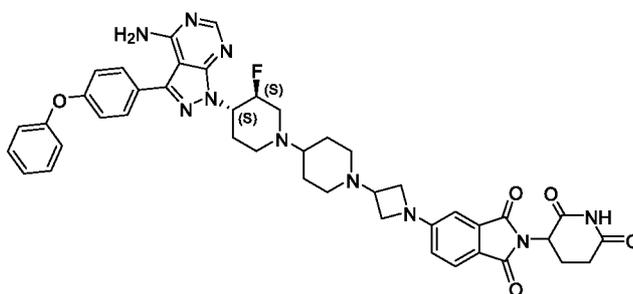
трет-Бутил-3-((3S,4S)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)азетидин-1-карбоксилат (44с) (500 мг, 0,78 ммоль) растворяли в 20 мл DCM и добавляли 8 мл трифторуксусной кислоты, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную систему непосредственно концентрировали при пониженном давлении, и остаток растворяли с помощью 30 мл 5 н.

раствора гидроксида натрия, и три раза экстрагировали с помощью 30 мл дихлорметана. Органическую фазу дважды промывали с помощью 30 мл 1 н. раствора гидроксида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-((3S,4S)-1'-(азетидин-3-ил)-3-фтор-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (44d) (420 мг, выход: > 99%).

LCMS масса/заряд = 543,3 [M+1]⁺.

Стадия 5.

5-(3-((3S,4S)-4-(4-Амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)азетидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 44)



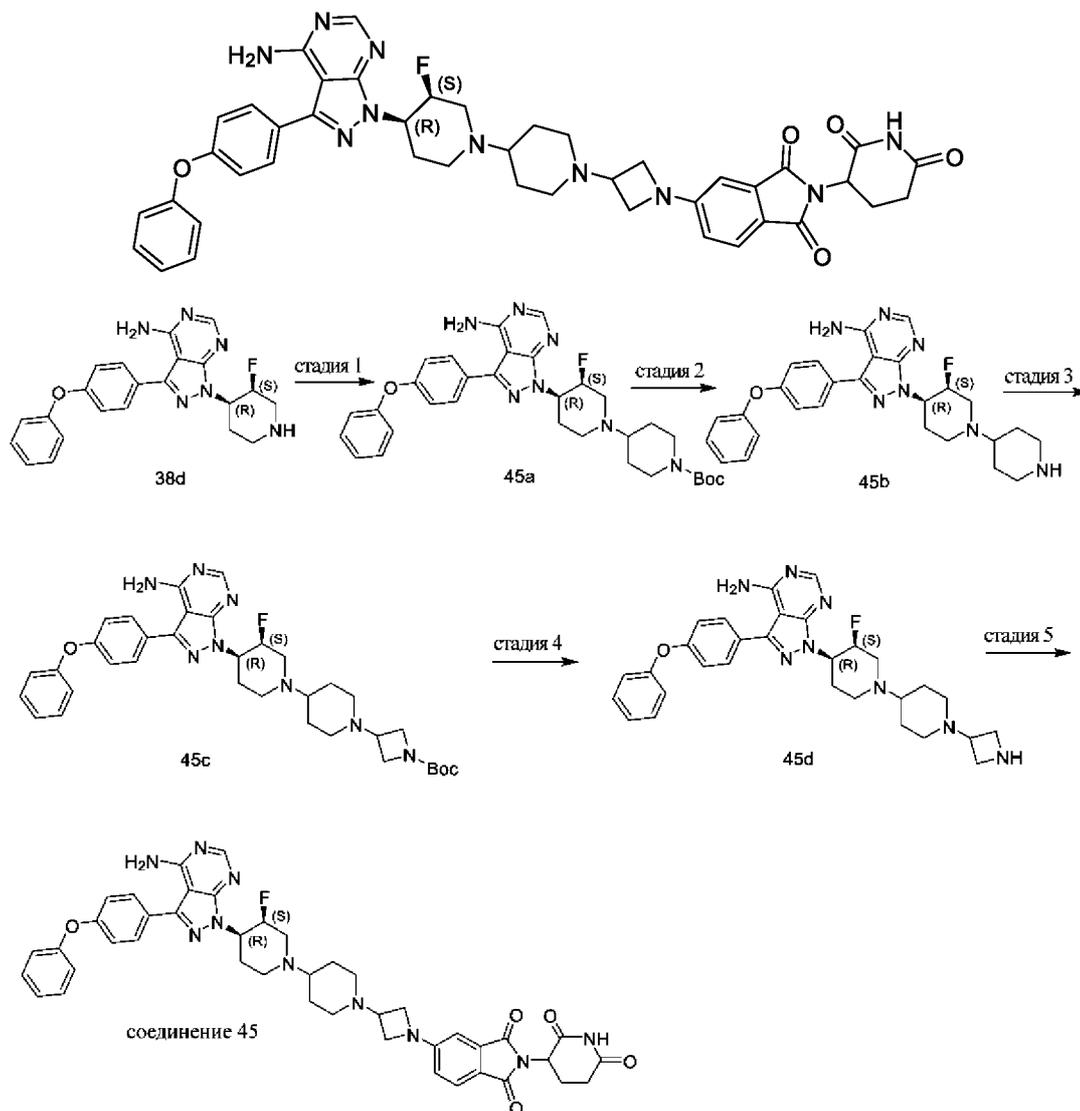
1-((3S,4S)-1'-(Азетидин-3-ил)-3-фтор-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (44d) (310 мг, 0,57 ммоль) растворяли в 25 мл DMSO и добавляли 1,5 мл DIPEA и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (см. WO 2017197056 для получения информации о способе синтеза) (236 мг, 0,86 ммоль), реакционную смесь перемешивали с использованием внешней бани при 80°C в течение 5 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли 50 мл воды и экстрагировали с помощью 100 мл этилацетата. Органическую фазу промывали с помощью 100 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 15: 1) с получением 5-(3-((3S,4S)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)азетидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 44) (310 мг, выход: 68%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,49 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,71 - 7,58 (m, 3H), 7,43 - 7,33 (m, 2H), 7,22 - 7,11 (m, 3H), 7,11 - 7,03 (m, 2H), 6,83 - 6,74 (m, 1H), 6,57 - 6,47 (m, 1H), 5,78 (brs, 2H), 5,33 - 5,09 (m, 1H), 4,98 - 4,79 (m, 2H), 4,16 - 4,04 (m, 2H), 3,96 - 3,85 (m, 2H), 3,46 - 3,31 (m, 2H), 3,07 - 2,91 (m, 3H), 2,91 - 2,65 (m, 3H), 2,57 - 2,34 (m, 4H), 2,18 - 1,93 (m, 4H), 1,92 - 1,82 (m, 2H), 1,74 - 1,58 (m, 2H).

LCMS масса/заряд = 799,3 [M+1]⁺.

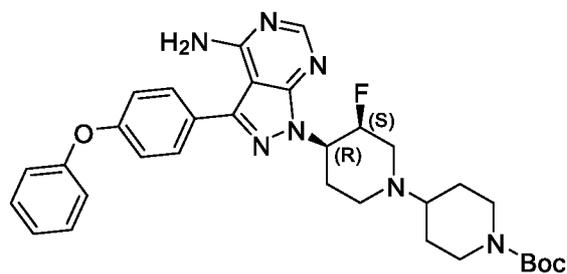
Пример 45.

5-(3-((3S,4R)-4-(4-Амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фтор-[1,4'-биперидин]-1'-ил)азетидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 45)



Стадия 1.

трет-Бутил-(3S,4R)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фтор-[1,4'-биперидин]-1'-карбоксилат (45a)

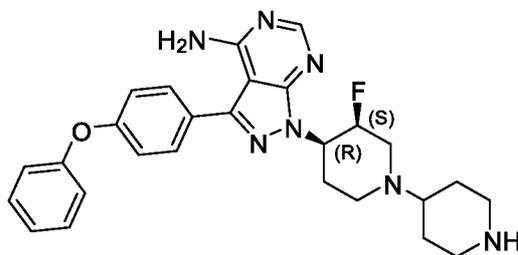


1-[(3S,4R)-3-фтор-4-Пиперидил]-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (38d) (1,1 г, 2,72 ммоль) растворяли в 35 мл DCE и добавляли трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (1,08 г, 5,43 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (2,31 г, 10,90 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционному раствору медленно добавляли 50 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и смешанный раствор три раза экстрагировали с помощью 50 мл DCM. Органическую фазу промывали с помощью 50 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 20: 1) с получением трет-бутил-(3S,4R)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилата (45a) (1,4 г, выход: 88%).

LCMS масса/заряд = 588,3 [M+1]⁺.

Стадия 2.

1-((3S,4R)-3-Фтор-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (45b)

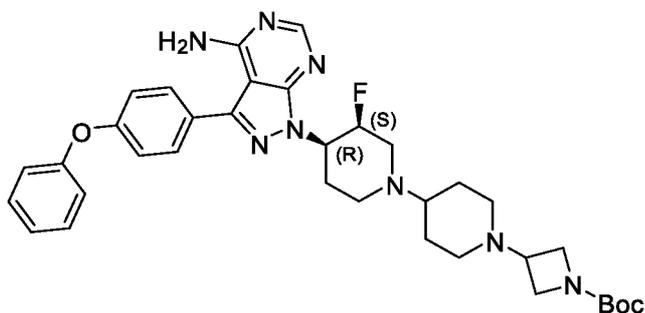


трет-Бутил-(3S,4R)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (45a) (1,4 г, 2,38 ммоль) растворяли в 30 мл DCM и добавляли 10 мл трифторуксусной кислоты, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакции систему непосредственно концентрировали при пониженном давлении, и остаток растворяли с помощью 50 мл 5 н. раствора гидроксида натрия, и три раза экстрагировали с помощью 50 мл DCM. Органическую фазу дважды промывали с помощью 30 мл 1 н. раствора гидроксида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-((3S,4R)-3-фтор-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (45b) (1,2 г, выход: > 99%).

LCMS масса/заряд = 488,3 [M+1]⁺.

Стадия 3.

трет-Бутил-3-((3S,4R)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)азетидин-1-карбоксилат (45с)

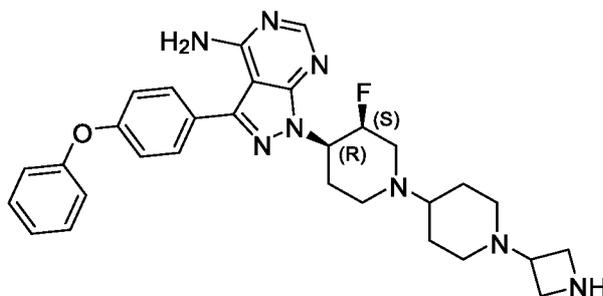


1-((3S,4R)-3-Фтор-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-
 5 d]пиримидин-4-амин (45b) (600 мг, 1,23 ммоль) растворяли в 30 мл DCE и добавляли трет-
 бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилат (421 мг, 2,46 ммоль), смесь перемешивали при
 комнатной температуре в течение 10 минут, затем добавляли триацетоксиборгидрид
 натрия (1,04 г, 4,91 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение
 10 ночи. К реакционной системе медленно добавляли 50 мл раствора бикарбоната натрия и
 смешанный раствор три раза экстрагировали с помощью 50 мл DCM. Органическую фазу
 промывали с помощью 50 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и
 концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли и очищали
 15 посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 20:
 1) с получением трет-бутил-3-((3S,4R)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-
 d]пиримидин-1-ил)-3-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)азетидин-1-карбоксилата (45с) (700 мг,
 выход: 89%).

LCMS масса/заряд = 643,4 [M+1]⁺.

Стадия 4.

1-((3S,4R)-1'-(Азетидин-3-ил)-3-фтор-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-
 20 1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (45d)



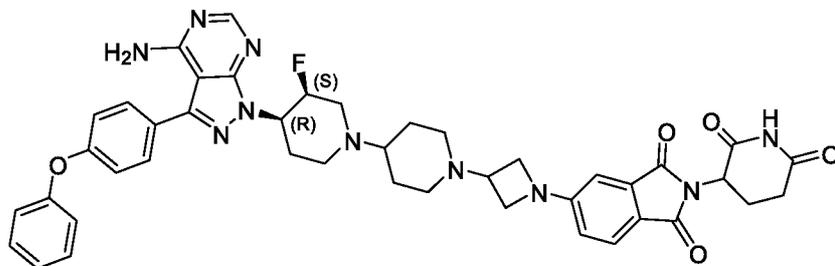
трет-Бутил-3-((3S,4R)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-
 1-ил)-3-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)азетидин-1-карбоксилат (45с) (600 мг, 0,93 ммоль)
 растворяли в 20 мл DCM и добавляли 8 мл трифторуксусной кислоты, смесь перемешивали

при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную систему непосредственно концентрировали при пониженном давлении, и остаток растворяли с помощью 30 мл 5 н. раствора гидроксида натрия, и три раза экстрагировали с помощью 30 мл DCM. Органическую фазу дважды промывали с помощью 30 мл 1 н. раствора гидроксида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-((3S,4R)-1'-(азетидин-3-ил)-3-фтор-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (45d) (0,44 г, выход: 87%).

LCMS масса/заряд = 543,3 [M+1]⁺.

Стадия 5.

5-(3-((3S,4R)-4-(4-Амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)азетидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 45)



1-((3S,4R)-1'-(Азетидин-3-ил)-3-фтор-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (45d) (300 мг, 0,55 ммоль) растворяли в 25 мл DMSO и добавляли 1,5 мл DIPEA и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (см. WO 2017197056 для получения информации о способе синтеза) (229 мг, 0,83 ммоль), реакционную смесь перемешивали с использованием внешней бани при 80°C в течение 5 ч. реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли 50 мл воды и экстрагировали с помощью 100 мл этилацетата. Органическую фазу промывали с помощью 100 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 15: 1) с получением 5-(3-((3S,4R)-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)азетидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 45) (220 мг, выход: 50%).

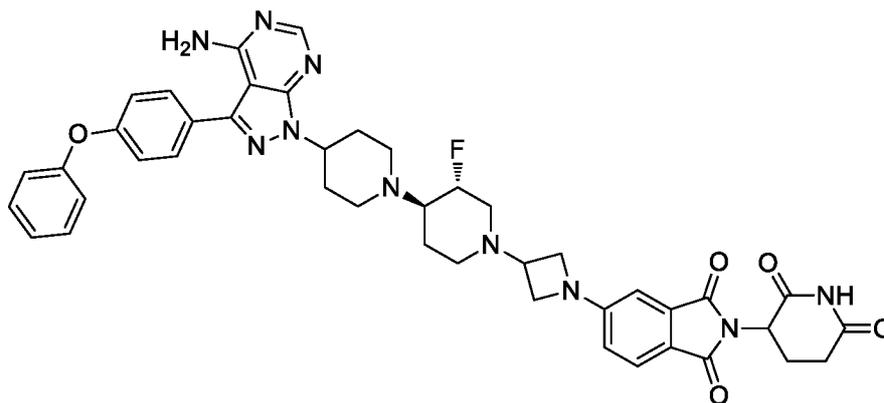
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,37 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,68 - 7,60 (m, 3H), 7,42 - 7,34 (m, 2H), 7,20 - 7,04 (m, 5H), 6,79 (d, 1H), 6,52 (dd, 1H), 5,74 (brs, 2H), 5,23 - 5,02 (m, 1H), 4,97 - 4,79 (m, 2H), 4,14 - 4,05 (m, 2H), 3,94 - 3,84 (m, 2H), 3,41 - 3,29 (m, 2H), 3,27 - 3,15 (m, 1H),

3,07 - 2,92 (m, 3H), 2,92 - 2,66 (m, 4H), 2,65 - 2,48 (m, 2H), 2,18 - 2,06 (m, 2H), 2,03 - 1,84 (m, 4H), 1,75 - 1,61 (m, 2H).

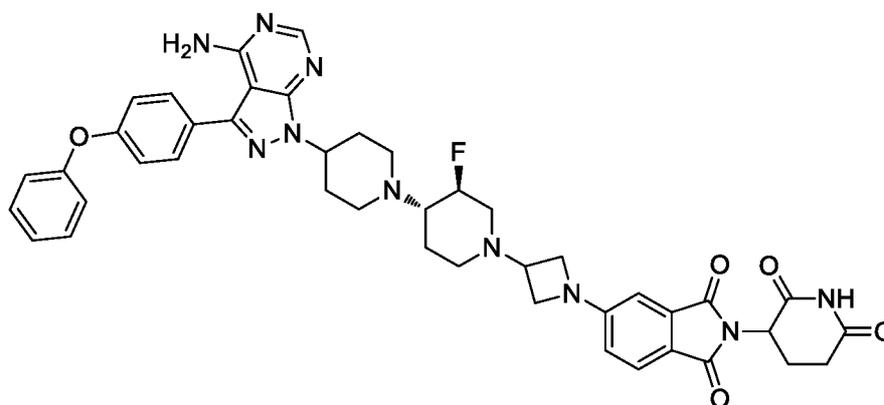
LCMS масса/заряд = 799,3 [M+1]⁺.

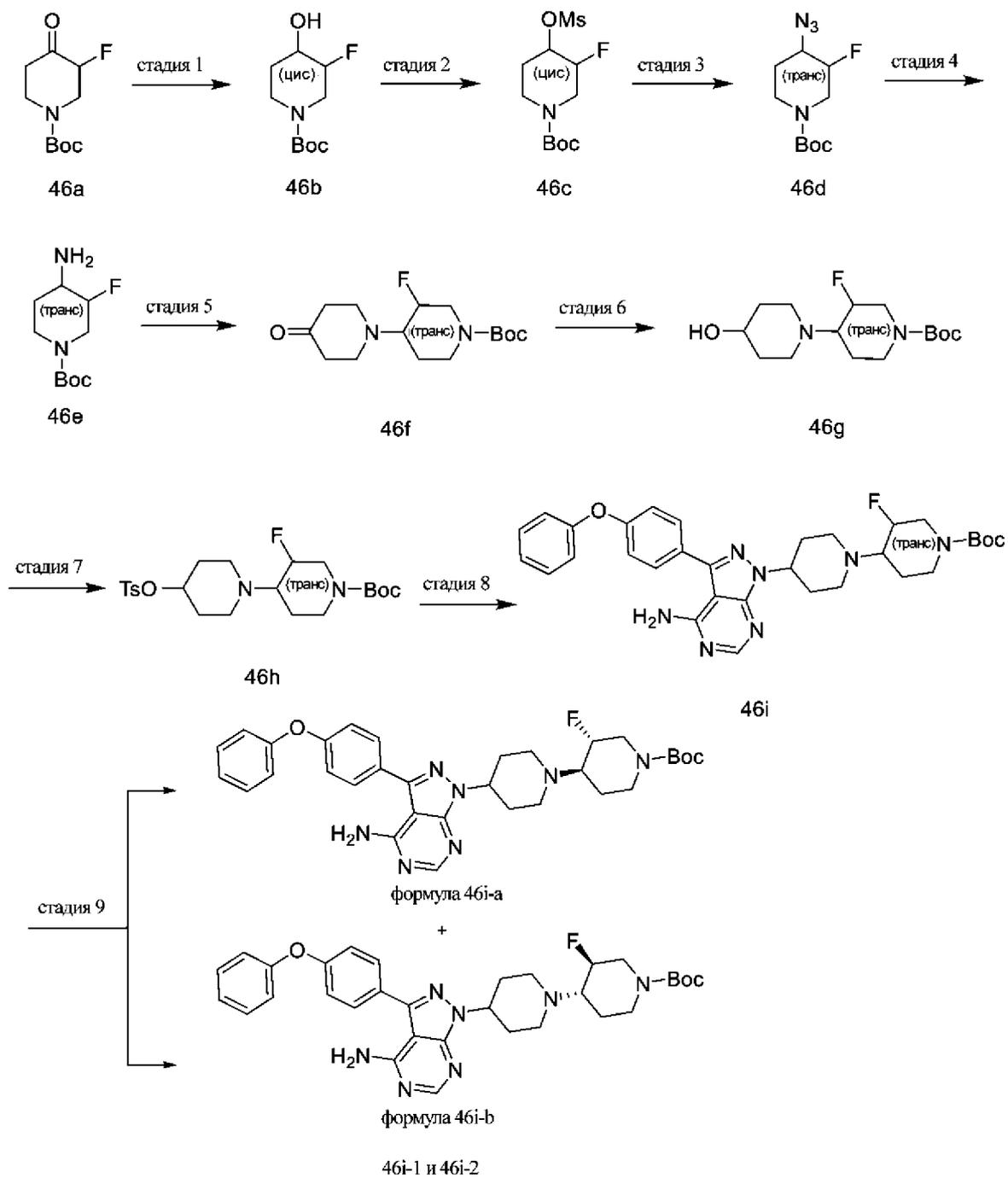
Пример 46-1.

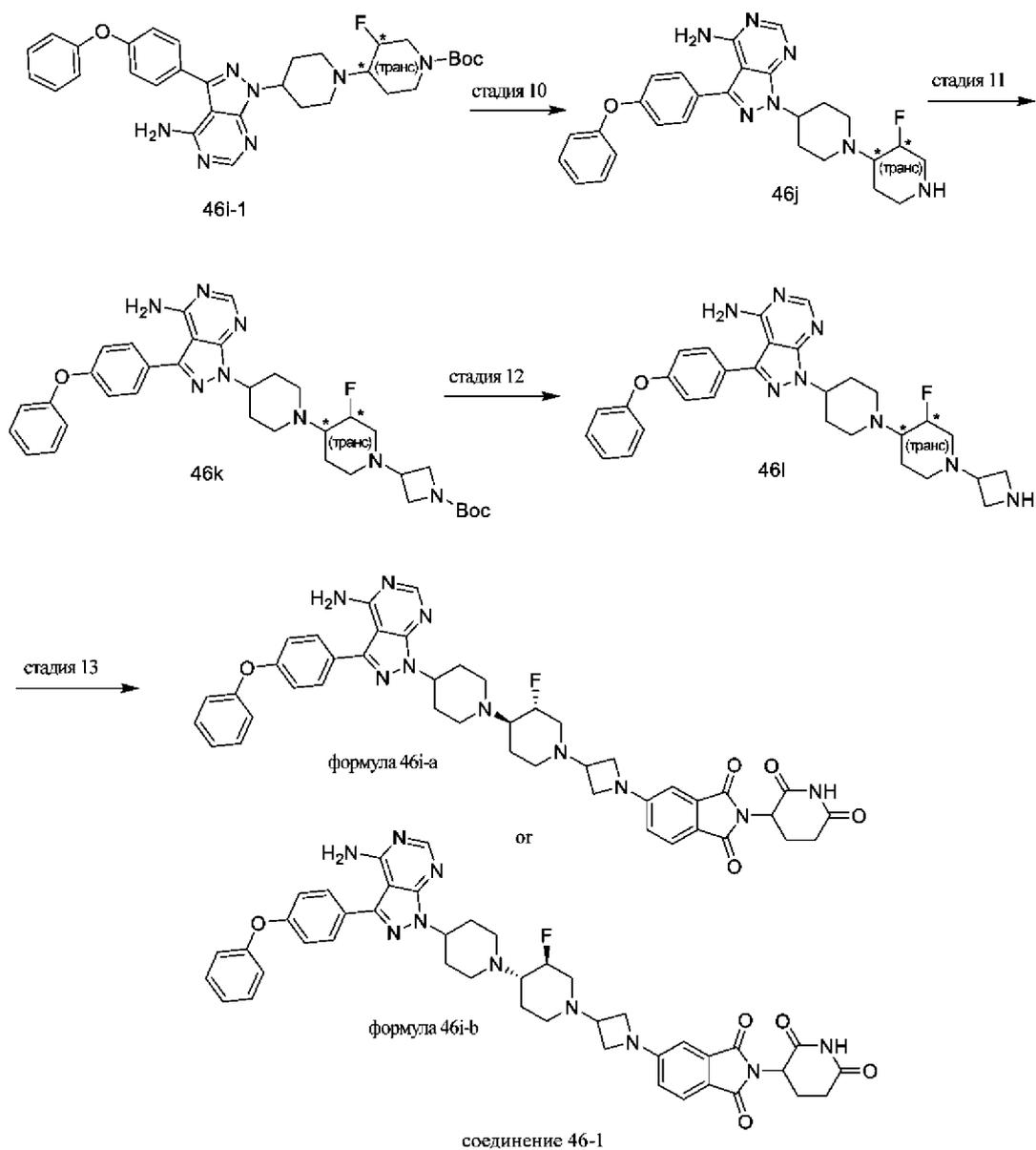
5 транс-5-(3-(4-(4-Амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3'-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)азетидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион-Р1 (соединение 46-1)



ИЛИ

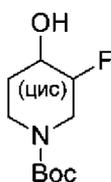






Стадия 1.

цис-трет-Бутил-3-фтор-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (46b)



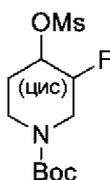
- 5 трет-Бутил-3-фтор-4-оксипиперидин-1-карбоксилат (46a) (13,0 г, 59,8 ммоль) растворяли в 130 мл безводного метанола и медленно добавляли борогидрид натрия (4,52 г, 119,5 ммоль). После завершения добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционный раствор гасили с помощью 60 мл насыщенного раствора хлорида аммония и экстрагировали с помощью 200 мл дихлорметана. Органическую фазу промывали с помощью 100 мл воды, высушивали над
- 10

безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 4: 1-7: 3) с получением *цис*-трет-бутил-3-фтор-4-гидроксилоксипиперидин-1-карбоксилата (46b) (9,0 г, выход: 69%).

5 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,70 - 4,51 (m, 1H), 3,99 - 3,83 (m, 2H), 3,79 - 3,60 (m, 1H), 3,52 - 3,33 (m, 1H), 3,25 - 3,10 (m, 1H), 1,95 (br.s, 1H), 1,89 - 1,69 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

Стадия 2.

цис-трет-Бутил-3-фтор-4-метилсульфонилоксипиперидин-1-карбоксилат (46c)



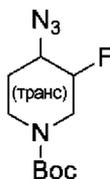
10 *цис*-трет-Бутил-3-фтор-4-гидроксилоксипиперидин-1-карбоксилат (46b) (1,20 г, 5,47 ммоль) растворяли в 12 мл дихлорметана и добавляли триэтиламин (0,720 г, 7,12 ммоль), затем медленно по каплям добавляли метансульфонилхлорид (0,940 г, 8,21 ммоль) при 0°C. После завершения добавления реакцию проводили при 0°C в течение 30 мин. При 0°C к реакционному раствору добавляли по каплям 10 мл насыщенного раствора хлорида аммония с гашением реакции и реакционный раствор нагревали до достижения комнатной температуры. Проводили разделение жидкости, водную фазу дополнительно экстрагировали с помощью 20 мл дихлорметана и органическую фазу объединяли. Органическую фазу один раз промывали с помощью 20 мл насыщенного раствора хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта *цис*-трет-бутил-3-фтор-4-метилсульфонилоксипиперидин-1-карбоксилата (46c) (1,60 г).

15

20

Стадия 3.

транс-трет-Бутил-4-азидо-3-фторпиперидин-1-карбоксилат (46d)

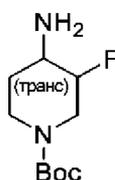


25 Вышеуказанный неочищенный продукт *цис*-трет-бутил-3-фтор-4-метилсульфонилоксипиперидин-1-карбоксилат (46c) (1,60 г) растворяли в 10 мл DMF и добавляли азид натрия (1,05 г, 16,2 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение 5 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли 10 мл воды и экстрагировали с помощью 50 мл этилацетата.

Проводили разделение жидкости, органическую фазу дополнительно промывали с помощью 20 мл насыщенного раствора хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 9: 1) с получением транс-трет-бутил-4-азидо-3-фторпиперидин-1-карбоксилата (46d) (0,900 г, выход за две стадии рассчитывали исходя из соединения 46b: 67%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,46 - 4,25 (m, 1H), 4,21 - 4,00 (m, 1H), 3,87 - 3,77 (m, 1H), 3,71 - 3,59 (m, 1H), 3,19 - 2,97 (m, 2H), 2,06 - 1,94 (m, 1H), 1,59 - 1,49 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

Стадия 4. транс-трет-Бутил-4-амино-3-фторпиперидин-1-карбоксилат (46e)

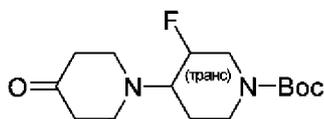


транс-трет-Бутил-4-азидо-3-фторпиперидин-1-карбоксилат (46d) (0,900 г, 3,68 ммоль) растворяли в 10 мл безводного этанола и добавляли 150 мг 10% палладия на угле, смесь перемешивали в атмосфере H_2 при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционный раствор отфильтровывали с отсасыванием и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100: 0-20: 1) с получением транс-трет-бутил-4-амино-3-фторпиперидин-1-карбоксилата (46e) (0,500 г, выход: 62%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,42 - 4,19 (m, 1H), 4,18 - 3,92 (m, 2H), 2,98 - 2,69 (m, 3H), 1,93 - 1,82 (m, 1H), 1,55 (br.s, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,41 - 1,28 (m, 1H).

Стадия 5.

транс-трет-Бутил-3-фтор-4-(4-оксо-1-пиперидил)пиперидин-1-карбоксилат (46f)



Пентан-1,4-диен-3-ол (5,0 г, 59,4 ммоль) растворяли в 50 мл 1,2-дихлорэтана и добавляли 2-йодоксибензойную кислоту (IBX) (33 г, 117,8 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 3 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, и отфильтровывали с отсасыванием, и фильтрат непосредственно применяли в следующей стадии.

транс-трет-Бутил-4-амино-3-фторпиперидин-1-карбоксилат (46e) (3,6 г, 16,5 ммоль) растворяли в 10 мл безводного метанола и добавляли диизопропилэтиламин (4,26 г,

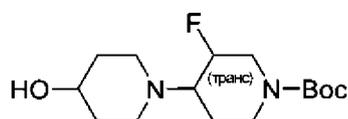
33,0 ммоль), затем добавляли вышеуказанный фильтрат, реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 3 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 4: 1-2: 3) с получением транс-трет-бутил-3-фтор-4-(4-оксо-1-пиперидил)пиперидин-1-карбоксилата (46f) (4,0 г, выход: 81%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,61 - 4,31 (m, 2H), 4,16 - 4,00 (m, 1H), 3,06 - 2,91 (m, 4H), 2,87 - 2,66 (m, 3H), 2,45 (t, 4H), 1,90 - 1,79 (m, 1H), 1,60 - 1,48 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

LCMS масса/заряд = 301,3 [M+1]⁺.

Стадия 6.

транс-трет-Бутил-3-фтор-4-(4-гидрокси-1-пиперидил)пиперидин-1-карбоксилат (46g)



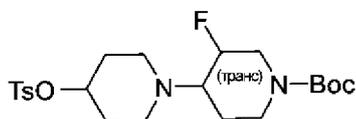
транс-трет-Бутил-3-фтор-4-(4-оксо-1-пиперидил)пиперидин-1-карбоксилат (46f) (4,0 г, 13,3 ммоль) растворяли в 40 мл безводного метанола и добавляли борогидрид натрия (0,505 г, 13,3 ммоль). После завершения добавления реакцию проводили при комнатной температуре в течение 10 мин. К реакционному раствору добавляли по каплям 25 мл насыщенного раствора хлорида аммония с гашением реакции и полученный раствор дважды экстрагировали с помощью 50 мл этилацетата. Органическую фазу объединяли, промывали с помощью 30 мл насыщенного раствора хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100: 0-9: 1) с получением транс-трет-бутил-3-фтор-4-(4-гидрокси-1-пиперидил)пиперидин-1-карбоксилат (46g) (3,2 г, выход: 80%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,65 - 4,40 (m, 1H), 4,38 - 4,22 (m, 1H), 4,09 - 3,91 (m, 1H), 3,76 - 3,61 (m, 1H), 2,99 - 2,39 (m, 7H), 2,00 - 1,71 (m, 3H), 1,65 - 1,41 (m, 12H).

LCMS масса/заряд = 303,3 [M+1]⁺.

Стадия 7.

транс-трет-Бутил-3-фтор-4-[4-(п-тозилокси)-1-пиперидил]пиперидин-1-карбоксилат (46h)

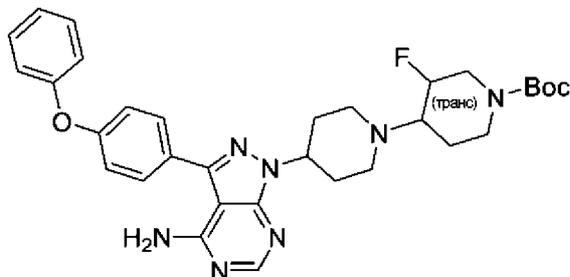


транс-трет-Бутил-3-фтор-4-(4-гидрокси-1-пиперидил)пиперидин-1-карбоксилат (46g)

(1,80 г, 5,95 ммоль) растворяли в 18 мл пиридина и добавляли *p*-толуолсульфонилхлорид (2,27 г, 11,9 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли 30 мл воды и 60 мл этилацетата. Проводили разделение жидкости и органическую фазу последовательно промывали с помощью 20 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, 40 мл 0,5 моль/л хлористоводородной кислоты и 20 мл насыщенного раствора хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта транс-трет-бутил-3-фтор-4-[4-(*p*-тозилокси)-1-пиперидил]пиперидин-1-карбоксилата (46h) (2,48 г).

Стадия 8.

транс-трет-Бутил-4-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]-3-фторпиперидин-1-карбоксилат (46i)



3-(4-Феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амин (1,50 г, 4,95 ммоль) растворяли в 10 мл DMF и последовательно добавляли вышеуказанный неочищенный продукт транс-трет-бутил-3-фтор-4-[4-(*p*-тозилокси)-1-пиперидил]пиперидин-1-карбоксилат (46h) (2,48 г) и карбонат цезия (3,24 г, 9,94 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли 10 мл воды и 20 мл этилацетата. Проводили разделение жидкости и органическую фазу промывали с помощью 5 мл насыщенного раствора хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100: 0-50: 1) с получением транс-трет-бутил-4-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]-3-фторпиперидин-1-карбоксилата (46i) (0,900 г, выход: 31%).

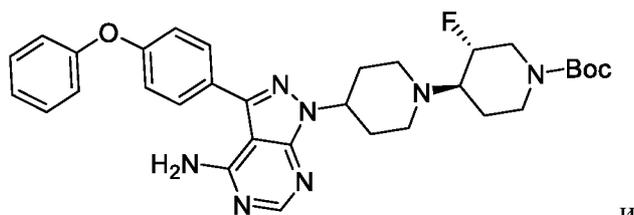
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,36 (s, 1H), 7,69 - 7,62 (m, 2H), 7,43 - 7,35 (m, 2H), 7,21 - 7,11 (m, 3H), 7,11 - 7,05 (m, 2H), 5,64 (br.s, 2H), 4,86 - 4,74 (m, 1H), 4,69 - 4,46 (m, 1H), 4,42 - 4,25 (m, 1H), 4,12 - 3,94 (m, 1H), 3,19 - 3,03 (m, 2H), 2,87 - 2,63 (m, 5H), 2,50 - 2,34 (m, 2H),

2,12 - 2,01 (m, 2H), 1,93 - 1,84 (m, 1H), 1,63 - 1,50 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

Стадия 9.

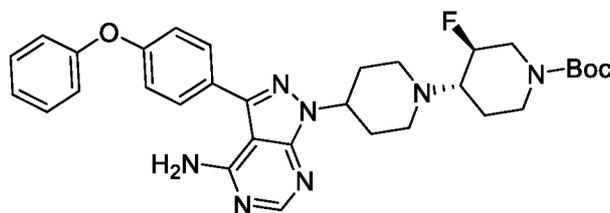
транс-трет-Бутил-4-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]-3-фторпиперидин-1-карбоксилат-P1 (46i-1)

5 транс-трет-Бутил-4-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]-3-фтор-пиперидин-1-карбоксилат-P2 (46i-2)



и

формула 46i-a



формула 46i-b

10 Соединения 46i-1 и 46i-2 разделяли и получали из соединения 46i посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии. Условия получения были следующими:

15 прибор и препаративная колонка: применяли MG II для препаративной SFC (SFC-1) для получения жидкой фазы, модель препаративной колонки: ChiralPak IC, 250 × 30 мм I.D., 10 мкм.

Способ получения: неочищенный продукт растворяли с помощью метанола/дихлорметана с получением раствора образца.

20 Система-подвижная фаза: sCO₂/изопропанол (содержащий 0,1% водный раствор аммиака), изократическое элюирование: sCO₂/изопропанол (содержащий 0,1% водный раствор аммиака) = 55/45.

Скорость потока: 80 мл/мин.

Способ анализа для соединений 46i-1 и 46i-2:

Прибор: аналитическая система Waters UPC2 для SFC (SFC-H)

Хроматографическая колонка: CHIRALPAK IC

25 Параметры: 150 мм × 4,6 мм, 3 мкм

Подвижная фаза А: sCO₂

Подвижная фаза В: изопропанол (содержащий 0,05% диэтиламин)

Температура колонки: 35°C

Скорость потока: 2,5 мл/мин.

Длина волны: 254 нм

Изократическое элюирование: подвижная фаза А: В = 60: 40.

5 Время удерживания соединения 46i-1: 6,576 мин. (абсолютная конфигурация не была определена, и его структура соответствовала одной из вышеуказанных формул 46i-a и 46i-b);

10 Время удерживания соединения 46i-2: 8,951 мин. (абсолютная конфигурация не была определена, и его структура соответствовала одной из вышеуказанных формул 46i-a и 46i-b, а также оно представляло собой изомер соединения 46i-1, а именно, если структура соединения 46i-1 представляла собой структуру формулы 46i-a, структура соединения 46i-2 представляла собой структуру формулы 46i-b; если структура соединения 46i-1 представляла собой структуру формулы 46i-b, структура соединения 46i-2 представляла собой структуру формулы 46i-a).

15 Стадия 10.

транс-1-(3'-Фтор-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин-P1 (46j)

20 транс-трет-Бутил-4-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]-3-фторпиперидин-1-карбоксилат-P1 (46i-1, его структура соответствовала одной из формулы 46i-a и формулы 46i-b) (420 мг, 0,71 ммоль) растворяли в 20 мл DCM и добавляли 8 мл трифторуксусной кислоты, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционный раствор непосредственно концентрировали при пониженном давлении, и остаток растворяли с помощью 30 мл 5 моль/л раствора NaOH, и экстрагировали с помощью DCM (30 мл × 4). Органическую фазу объединяли, промывали с помощью 1 моль/л раствора NaOH (30 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением транс-1-(3'-фтор-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин-P1 (46j) (340 мг, выход: 98%), и при этом конфигурация его хирального углерода соответствовала конфигурации соответствующего хирального углерода в исходном материале (соединение 46i-1) на десятой стадии.

30 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,36 (s, 1H), 7,71 - 7,61 (m, 2H), 7,43 - 7,33 (m, 2H), 7,20 - 7,11 (m, 3H), 7,11 - 7,04 (m, 2H), 5,52 (br.s, 2H), 4,84 - 4,72 (m, 1H), 4,71 - 4,46 (m, 1H), 3,43 - 3,33 (m, 1H), 3,17 - 2,99 (m, 3H), 2,86 - 2,75 (m, 1H), 2,74 - 2,50 (m, 4H), 2,49 - 2,31 (m, 2H), 2,11 - 1,97 (m, 2H), 1,94 - 1,84 (m, 1H), 1,84 - 1,70 (m, 1H), 1,62 - 1,48 (m, 1H).

LCMS масса/заряд = 488,3 [M+1]⁺.

Стадия 11.

транс-трет-Бутил-3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3'-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)азетидин-1-карбоксилат-P1 (46k)

5 транс-1-(3'-Фтор-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин-P1 (46j) (300 мг, 0,62 ммоль) растворяли в 30 мл DCE и добавляли трет-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилат (211 мг, 1,23 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин., затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (522 мг, 2,46 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч.
10 Реакционный раствор экстрагировали с помощью DCM (30 мл × 3) и органическую фазу промывали с помощью 50 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 20:1) с получением транс-трет-бутил-3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3'-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)азетидин-1-карбоксилата-P1 (46k)
15 (380 мг, выход: 95%), и при этом конфигурация его хирального углерода соответствовала конфигурации соответствующего хирального углерода в исходном материале (соединение 46i-1) на десятой стадии.

LCMS масса/заряд = 643,4 [M+1]⁺.

20 Стадия 12.

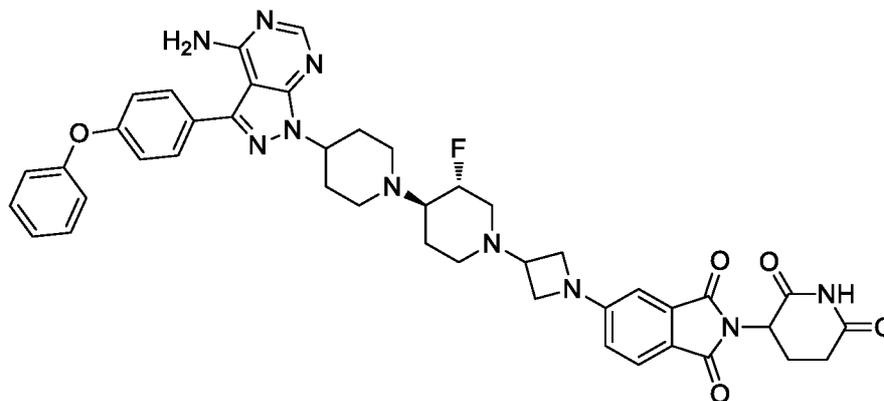
транс-1-(1'-(Азетидин-3-ил)-3'-фтор-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин-P1 (46l)

транс-трет-Бутил-3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3'-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)азетидин-1-карбоксилат-P1 (46k) (380 мг, 0,59 ммоль)
25 растворяли в 20 мл DCM и добавляли 8 мл трифторуксусной кислоты, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную систему непосредственно концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли с помощью 30 мл 5 моль/л раствора NaOH и экстрагировали с помощью DCM (30 мл × 4). Органическую фазу объединяли, промывали с помощью 1 моль/л раствора NaOH (30 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением
30 неочищенного продукта транс-1-(1'-(азетидин-3-ил)-3'-фтор-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин-P1 (46l) (260 мг), и при этом конфигурация его хирального углерода соответствовала конфигурации соответствующего хирального углерода в исходном материале (соединение 46i-1) на десятой стадии.

LCMS масса/заряд = 543,3 [M+1]⁺.

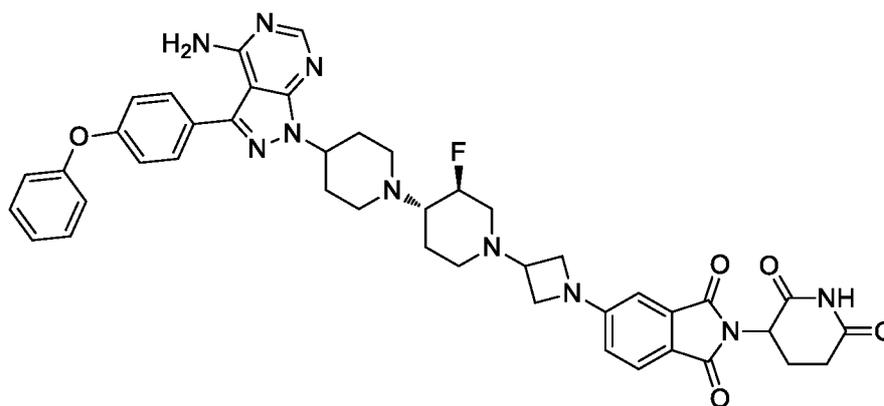
Стадия 13.

транс-5-(3-(4-(4-Амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3'-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)азетидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион-P1 (соединение 46-1)



формула 46-а

или



формула 46-в

Вышеуказанный неочищенный продукт транс-1-(1'-(азетидин-3-ил)-3'-фтор-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин-P1 (46l) (260 мг) растворяли в 15 мл DMSO и добавляли 1,5 мл DIPEA и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (см. WO 2017197056 для получения информации о способе синтеза) (191 мг, 0,69 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 5 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, гасили посредством добавления 30 мл воды и экстрагировали с помощью 100 мл этилацетата. Органическую фазу промывали с помощью 100 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол

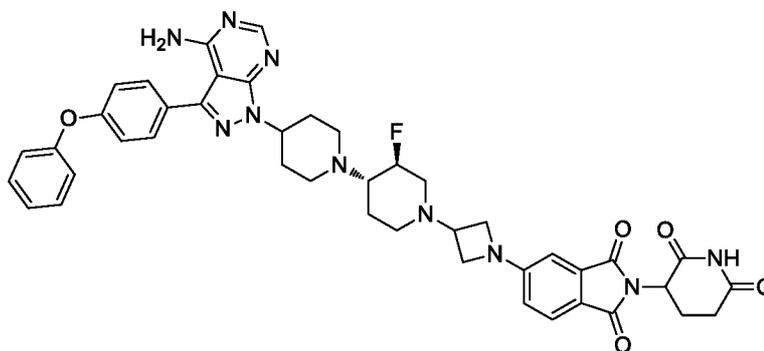
(об./об.) = 15: 1) с получением транс-5-(3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3'-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)азетидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона-P1 (соединение 46-1) (220 мг, выход за две стадии рассчитывали исходя из соединения 46к: 47%). Структура соединения 46-1 представляла собой одну из структур, показанных выше: 46-а и 46-б, и при этом конфигурация его хирального углерода соответствовала конфигурации соответствующего хирального углерода в исходном материале (соединение 46i-1) на десятой стадии.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,28 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,69 - 7,60 (m, 3H), 7,42 - 7,34 (m, 2H), 7,20 - 7,11 (m, 3H), 7,10 - 7,04 (m, 2H), 6,79 (d, 1H), 6,53 (dd, 1H), 5,71 (br.s, 2H), 4,93 (dd, 1H), 4,87 - 4,60 (m, 2H), 4,14 - 4,07 (m, 2H), 3,90 - 3,81 (m, 2H), 3,50 - 3,40 (m, 1H), 3,24 - 2,98 (m, 3H), 2,94 - 2,62 (m, 7H), 2,50 - 2,33 (m, 2H), 2,17 - 1,94 (m, 6H), 1,70 - 1,60 (m, 1H).

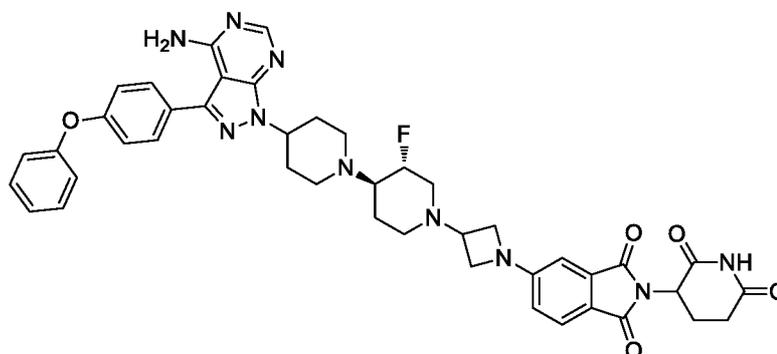
LCMS масса/заряд = 799,3 $[\text{M}+1]^+$.

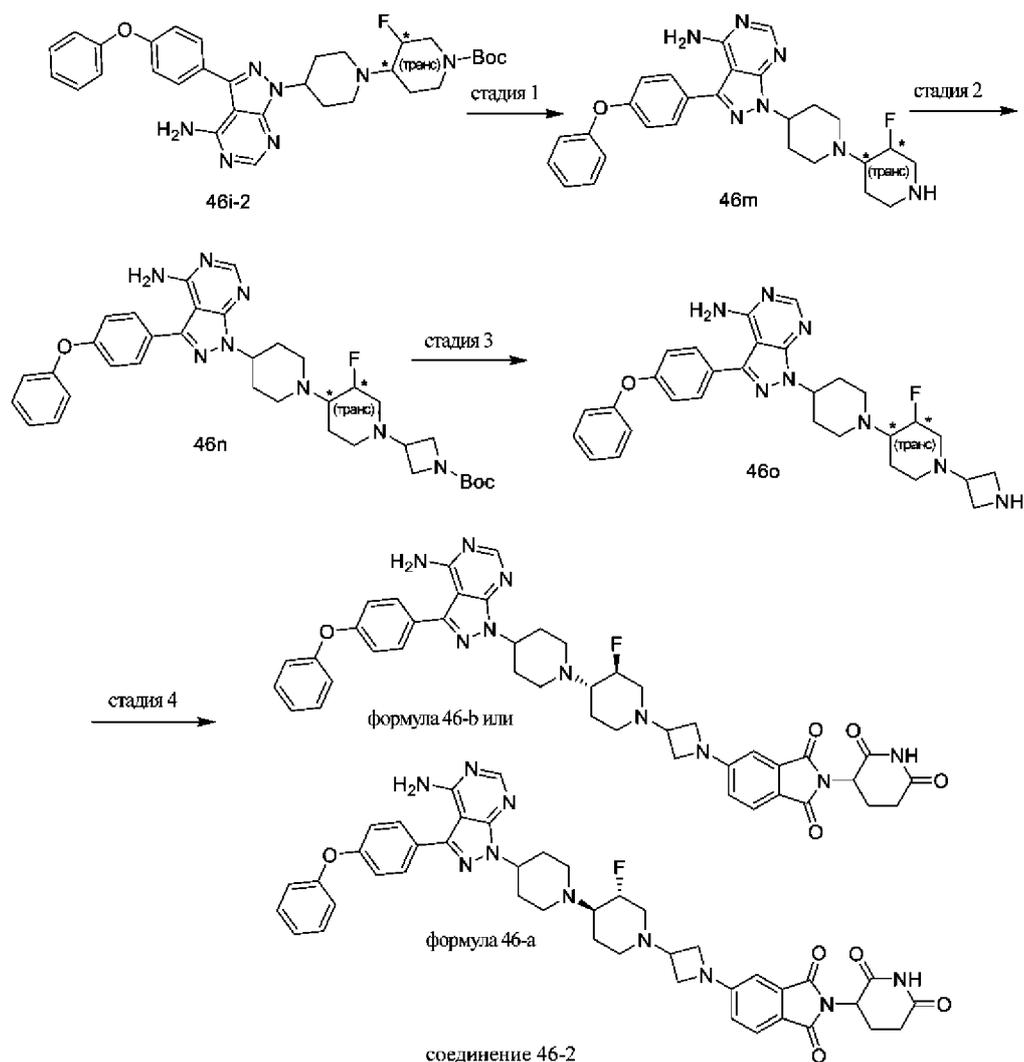
Пример 46-2.

транс-5-(3-(4-(4-Амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3'-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)азетидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион-P2 (соединение 46-2)



или





Стадия 1.

транс-1-(3'-Фтор-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин-Р2 (46m)

- 5 транс-трет-Бутил-4-[4-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]-3-фторпиперидин-1-карбоксилат-Р2 (46i-2, изомер соединения 46i-1 в примере 46-1) (420 мг, 0,71 ммоль) растворяли в 20 мл DCM и добавляли 8 мл трифторуксусной кислоты, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакции систему непосредственно концентрировали при пониженном давлении, и остаток растворяли с помощью 30 мл 5 моль/л раствора NaOH, и экстрагировали с помощью DCM (30 мл × 4). Органическую фазу объединяли, промывали с помощью 1 моль/л раствора NaOH (30 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением транс-1-(3'-фтор-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин-Р2 (46m)
- 15 (330 мг, выход: 95%), и при этом конфигурация его хирального углерода соответствовала

конфигурации соответствующего хирального углерода (соединение 46i-2).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,36 (s, 1H), 7,70 - 7,61 (m, 2H), 7,43 - 7,34 (m, 2H), 7,20 - 7,11 (m, 3H), 7,10 - 7,05 (m, 2H), 5,54 (brs, 2H), 4,85 - 4,72 (m, 1H), 4,68 - 4,46 (m, 1H), 3,43 - 3,33 (m, 1H), 3,17 - 2,99 (m, 3H), 2,86 - 2,75 (m, 1H), 2,74 - 2,50 (m, 4H), 2,48 - 2,31 (m, 2H), 2,10 - 1,96 (m, 2H), 1,93 - 1,81 (m, 1H), 1,79 - 1,62 (m, 1H), 1,61 - 1,46 (m, 1H).

LCMS масса/заряд = 488,3 $[\text{M}+1]^+$.

Стадия 2.

транс-трет-Бутил-3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3'-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)азетидин-1-карбоксилат-P2 (46n)

транс-1-(3'-Фтор-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин-P2 (46m) (300 мг, 0,62 ммоль) растворяли в 30 мл DCE и добавляли трет-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилат (211 мг, 1,23 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин., затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (522 мг, 2,46 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционный раствор экстрагировали с помощью DCM (30 мл \times 3) и органическую фазу промывали с помощью 50 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 20:1) с получением транс-трет-бутил-3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3'-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)азетидин-1-карбоксилата-P2 (46n) (390 мг, выход: 98%), и при этом конфигурация его хирального углерода соответствовала конфигурации соответствующего хирального углерода (соединение 46i-2).

LCMS масса/заряд = 643,4 $[\text{M}+1]^+$.

Стадия 3.

транс-1-(1'-(Азетидин-3-ил)-3'-фтор-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин-P2 (46o)

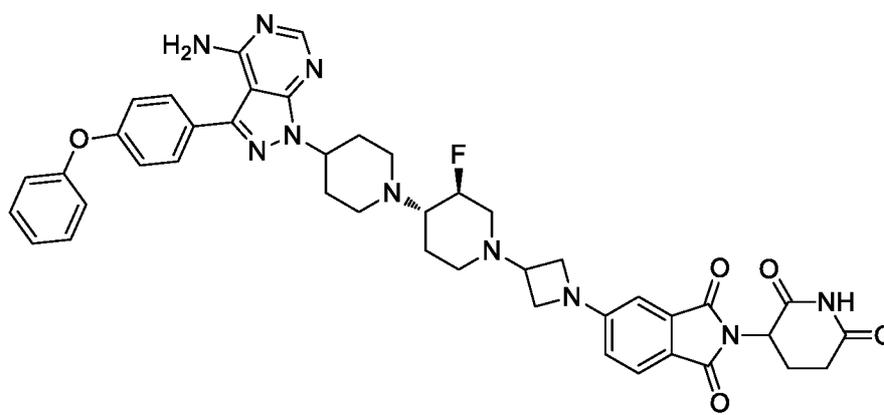
транс-трет-Бутил-3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3'-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)азетидин-1-карбоксилат-P2 (46n) (370 мг, 0,58 ммоль) растворяли в 20 мл DCM и добавляли 8 мл трифторуксусной кислоты, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную систему непосредственно концентрировали при пониженном давлении, и остаток растворяли с помощью 30 мл 5 моль/л раствора NaOH, и экстрагировали с помощью DCM (30 мл \times 4). Органическую фазу объединяли, промывали с помощью 1 моль/л раствора NaOH (30 мл \times 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с

получением неочищенного продукта транс-1-(1'-(азетидин-3-ил)-3'-фтор-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин-Р2 (46о) (270 мг), и при этом конфигурация его хирального углерода соответствовала конфигурации соответствующего хирального углерода (соединение 46i-2).

5 LCMS масса/заряд = 543,3 [M+1]⁺.

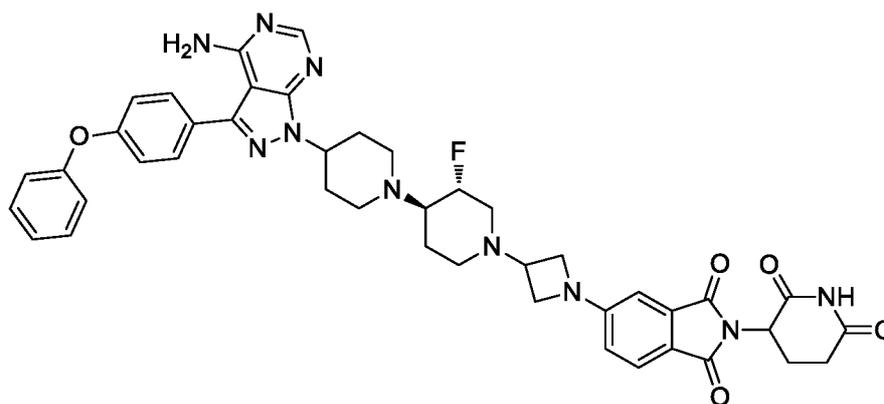
Стадия 4.

транс-5-(3-(4-(4-Амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3'-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)азетидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион-Р2 (соединение 46-2)



формула 46-b

или



формула 46-a

15 Вышеуказанный неочищенный продукт транс-1-(1'-(азетидин-3-ил)-3'-фтор-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин-Р2 (46о) (270 мг) растворяли в 15 мл DMSO и добавляли 1,5 мл DIPEA и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (см. WO 2017197056 для получения информации о способе синтеза) (191 мг, 0,69 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 5 ч.

20 Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли 30 мл воды и

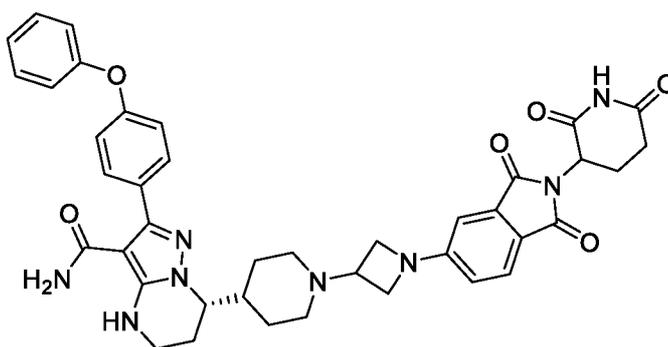
экстрагировали с помощью 100 мл этилацетата. Органическую фазу промывали с помощью 100 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 15: 1) с получением транс-5-(3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3'-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)азетидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона-P2 (соединение 46-2) (260 мг, выход за две стадии рассчитывали исходя из соединения 46n: 56%). Структура соединения 46-2 представляла собой одну из структур, показанных выше: 46-a и 46-b, и при этом конфигурация его хирального углерода соответствовала конфигурации соответствующего хирального углерода в исходном материале (соединение 46i-2) на первой стадии; а именно соединение 46-2 представляло собой изомер соединения 46-1 в примере 46-1.

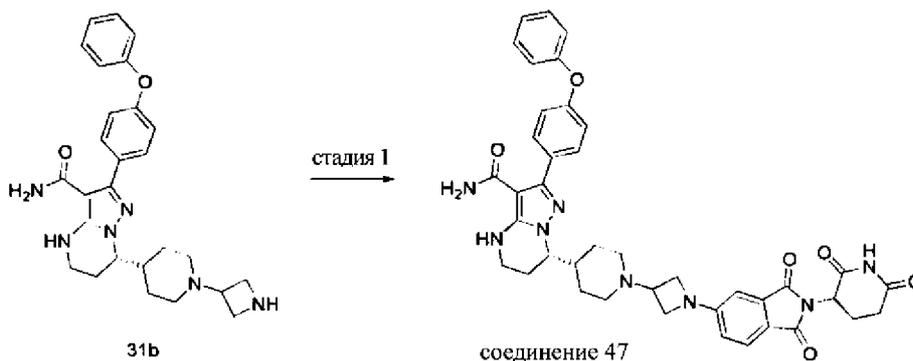
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,86 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,69 - 7,60 (m, 3H), 7,43 - 7,34 (m, 2H), 7,21 - 7,11 (m, 3H), 7,10 - 7,04 (m, 2H), 6,79 (d, 1H), 6,53 (dd, 1H), 5,63 (brs, 2H), 4,93 (dd, 1H), 4,87 - 4,59 (m, 2H), 4,14 - 4,07 (m, 2H), 3,90 - 3,81 (m, 2H), 3,50 - 3,40 (m, 1H), 3,25 - 3,00 (m, 3H), 2,94 - 2,62 (m, 7H), 2,51 - 2,35 (m, 2H), 2,18 - 1,94 (m, 6H), 1,77 - 1,62 (m, 1H).

LCMS масса/заряд = 799,3 $[\text{M}+1]^+$.

Пример 47.

(7S)-7-(1-(1-(2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксиизоиндолин-5-ил)азетидин-3-ил)пиперидин-4-ил)-2-(4-феноксифенил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид (соединение 47)





(7S)-7-[1-(Азетидин-3-ил)-4-пиперидил]-2-(4-феноксифенил)-4,5,6,7-

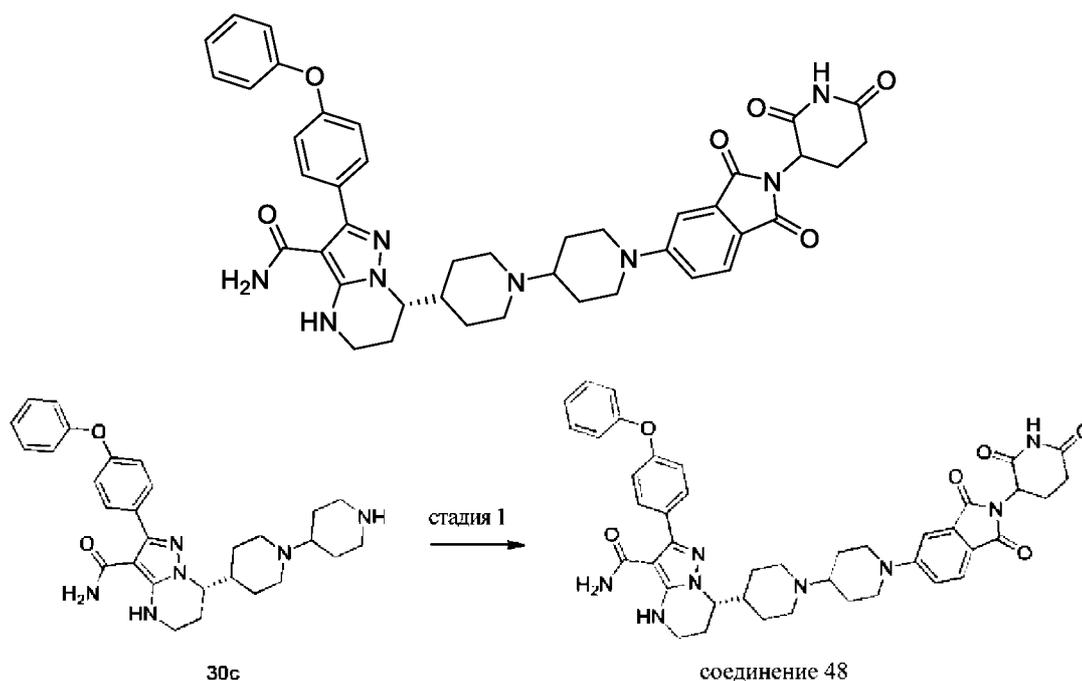
тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид (31b) (250 мг, 0,53 ммоль) растворяли в 25 мл DMSO и добавляли 1,0 мл DIPEA и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (см. WO 2017197056 для получения информации о способе синтеза) (220 мг, 0,80 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 5 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли 50 мл воды и экстрагировали с помощью 100 мл этилацетата. Органическую фазу промывали с помощью 100 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 15: 1) с получением (7S)-7-(1-(1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-изоиндолин-5-ил)азетидин-3-ил)пиперидин-4-ил)-2-(4-феноксифенил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид (соединение 47) (210 мг, выход: 54%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,53 - 8,41 (m, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,53 - 7,46 (m, 2H), 7,40 - 7,32 (m, 2H), 7,18 - 7,11 (m, 1H), 7,10 - 7,01 (m, 4H), 6,78 (d, 1H), 6,63 - 6,57 (m, 1H), 6,52 (dd, 1H), 5,21 (br.s, 2H), 4,95 - 4,87 (m, 1H), 4,14 - 4,05 (m, 2H), 3,98 - 3,78 (m, 2H), 3,47 - 3,29 (m, 3H), 3,06 - 2,64 (m, 5H), 2,35 - 2,05 (m, 4H), 2,02 - 1,86 (m, 2H), 1,86 - 1,76 (m, 1H), 1,74 - 1,38 (m, 4H).

LCMS масса/заряд = 729,3 [M+1]⁺.

Пример 48.

(7S)-7-(1'-(2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-2-(4-феноксифенил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид (соединение 48)



(7S)-2-(4-Феноксифенил)-7-[1-(4-пиперидил)-4-пиперидил]-4,5,6,7-

тетрагидропиперазоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид (30с) (250 мг, 0,50 ммоль) растворяли в 25 мл DMSO и добавляли 1,0 мл DIPEA и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (см. WO 2017197056 для получения информации о способе синтеза) (207 мг, 0,75 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 5 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли 50 мл воды и экстрагировали с помощью 100 мл этилацетата. Органическую фазу промывали с помощью 100 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 15: 1) с получением (7S)-7-(1'-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-2-(4-феноксифенил)-4,5,6,7-тетрагидропиперазоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид (соединение 48) (200 мг, выход: 53%).

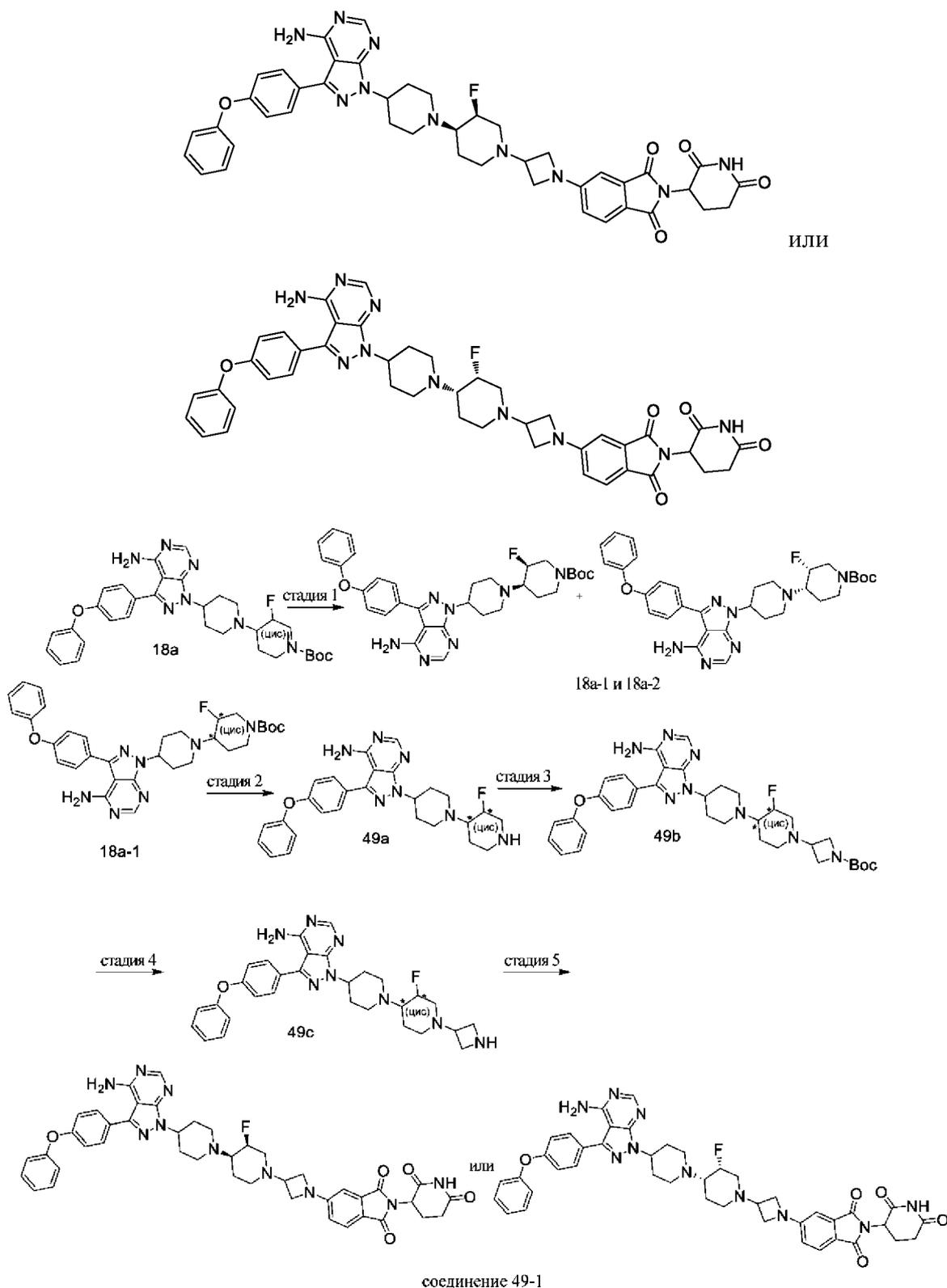
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,81 (br.s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,53 - 7,45 (m, 2H), 7,40 - 7,32 (m, 2H), 7,29 - 7,24 (m, 1H), 7,19 - 7,10 (m, 1H), 7,10 - 6,99 (m, 5H), 6,62 - 6,57 (m, 1H), 5,26 (br.s, 2H), 4,97 - 4,88 (m, 1H), 4,16 - 4,06 (m, 1H), 4,04 - 3,94 (m, 2H), 3,46 - 3,36 (m, 2H), 3,21 - 3,03 (m, 2H), 3,03 - 2,91 (m, 2H), 2,90 - 2,65 (m, 4H), 2,47 - 2,22 (m, 3H), 2,22 - 2,02 (m, 5H), 1,87 - 1,58 (m, 6H).

LCMS масса/заряд = 757,3 [M+1]⁺.

Пример 49-1.

цис-5-(3-(4-(4-Амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиперазоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3'-

фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)азетидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион-Р1 (соединение 49-1)



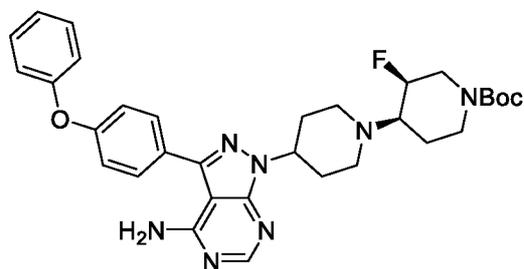
5

Стадия 1.

цис-трет-Бутил-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3'-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат-Р1 (18a-1)

и

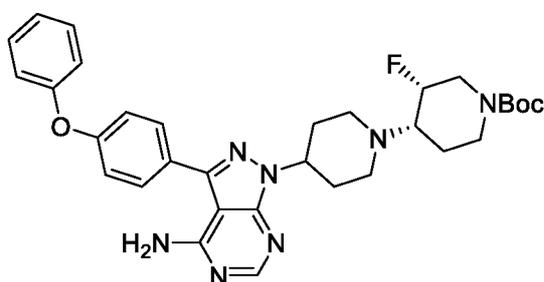
цис-трет-бутил-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3'-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат-P2 (18a-2)



и

5

формула 18a-a



формула 18a-b

Соединения 18a-1 и 18a-2 разделяли и получали из соединения 18a посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии. Условия получения были следующими:

10

прибор и препаративная колонка: применяли MG II для препаративной SFC (SFC-1) для получения жидкой фазы, модель препаративной колонки: Cellulose-2, 250 × 30 мм I.D., 5 мкм.

Способ получения: неочищенный продукт растворяли с помощью метанола/дихлорметана с получением раствора образца.

15

Система-подвижная фаза: sCO₂/этанол (содержащий 0,1% водный раствор аммиака), изократическое элюирование: sCO₂/этанол (содержащий 0,1% водный раствор аммиака) = 60/40.

Скорость потока: 50 мл/мин.

Способ анализа для соединений 18a-1 и 18a-2:

20

Прибор: аналитическая система Waters UPC2 для SFC (SFC-H)

Хроматографическая колонка: Cellulose-2, I.D.

Параметры: 150 мм × 4,6 мм, 3 мкм

Подвижная фаза А: sCO₂

Подвижная фаза В: этанол (содержащий 0,05% диэтиламин)

25

Температура колонки: 35°C

Скорость потока: 2,5 мл/мин.

Длина волны: 220 нм

Изократическое элюирование: подвижная фаза А: В = 60: 40.

5
Время удерживания соединения 18a-1: 7,201 мин.; абсолютная конфигурация не была определена, и его структура соответствовала одной из вышеуказанных формул 18a-a и 18a-b;

10
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,29 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 2H), 7,23 - 7,16 (m, 1H), 7,13 - 7,04 (m, 3H), 7,03 - 6,97 (m, 2H), 5,51 (br.s, 2H), 4,99 - 4,62 (m, 2H), 4,46 - 4,10 (m, 2H), 3,14 - 2,94 (m, 2H), 2,87 - 2,25 (m, 7H), 2,01 - 1,86 (m, 3H), 1,65 - 1,57 (m, 1H), 1,39 (s, 9H).

15
Время удерживания соединения 18a-2: 8,585 мин., абсолютная конфигурация не была определена, и его структура соответствовала одной из вышеуказанных формул 18a-a и 18a-b, а также оно представляло собой изомер соединения 18a-1, а именно, если структура соединения 18a-1 представляла собой структуру формулы 18a-a, структура соединения 18a-2 представляла собой структуру формулы 18a-b; если структура соединения 18a-1 представляла собой структуру формулы 18a-b, структура соединения 18a-2 представляла собой структуру формулы 18a-a.

20
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,29 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 2H), 7,21 - 7,16 (m, 1H), 7,13 - 7,04 (m, 3H), 7,03 - 6,97 (m, 2H), 5,41 (br.s, 2H), 5,00 - 4,60 (m, 2H), 4,53 - 4,03 (m, 2H), 3,15 - 3,00 (m, 2H), 2,92 - 2,22 (m, 7H), 2,02 - 1,85 (m, 3H), 1,69 - 1,51 (m, 1H), 1,39 (s, 9H).

Стадия 2.

цис-1-(3'-Фтор-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин-P1 (49a)

25
цис-трет-Бутил-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3'-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат-P1 (18a-1, его структура соответствовала одной из формулы 18a-a и формулы 18a-b) (1,0 г, 1,7 ммоль) растворяли в 20 мл DCM и добавляли 5 мл трифторуксусной кислоты, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. К реакционному раствору медленно по каплям добавляли 30 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и добавляли 30 мл дихлорметана и 50 мл воды. Органическую фазу 30
отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта *цис*-1-(3'-фтор-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин-P1 (49a) (0,8 г), и при этом конфигурация его хирального углерода соответствовала конфигурации

соответствующего хирального углерода (соединение 18а-1).

LC-MS масса/заряд = 488,3 [M+1]⁺.

Стадия 3.

цис-трет-Бутил-3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3'-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)азетидин-1-карбоксилат-P1 (49b)

Вышеуказанный неочищенный продукт *цис*-1-(3'-фтор-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин-P1 (49а) (0,8 г) растворяли в 30 мл DCE и добавляли трет-бутил-3-оксазетидин-1-карбоксилат (0,6 г, 3,5 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин., затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (0,7 г, 3,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. К реакционному раствору добавляли 30 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и добавляли 50 мл дихлорметана и 50 мл воды. Органическую фазу отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 20: 1) с получением *цис*-трет-бутил-3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3'-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)азетидин-1-карбоксилата-P1 (49b) (1,0 г, выход за две стадии рассчитывали исходя из соединения 18а-1: 92%), и при этом конфигурация его хирального углерода соответствовала конфигурации соответствующего хирального углерода (соединение 18а-1).

LC-MS масса/заряд = 643,4 [M+1]⁺.

Стадия 4.

цис-1-(1'-(Азетидин-3-ил)-3'-фтор-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин-P1 (49с)

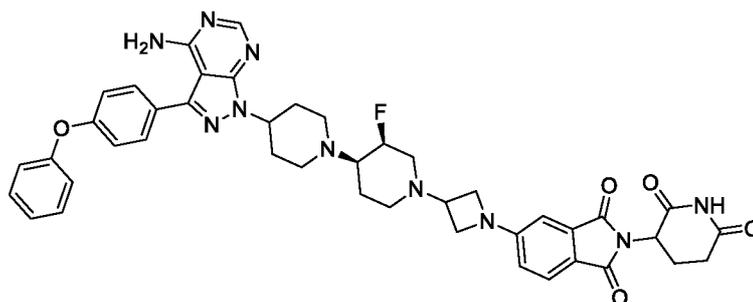
цис-трет-бутил-3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3'-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)азетидин-1-карбоксилат-P1 (49b) (1,0 г, 1,56 ммоль) растворяли в 20 мл DCM и добавляли 5 мл трифторуксусной кислоты, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. К реакционному раствору медленно по каплям добавляли 30 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и добавляли 30 мл дихлорметана и 50 мл воды. Органическую фазу отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта *цис*-1-(1'-(азетидин-3-ил)-3'-фтор-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин-P1 (49с) (0,7 г), и при этом конфигурация его хирального углерода соответствовала конфигурации соответствующего

хирального углерода (соединение 18а-1).

LCMS масса/заряд = 543,3 [M+1]⁺.

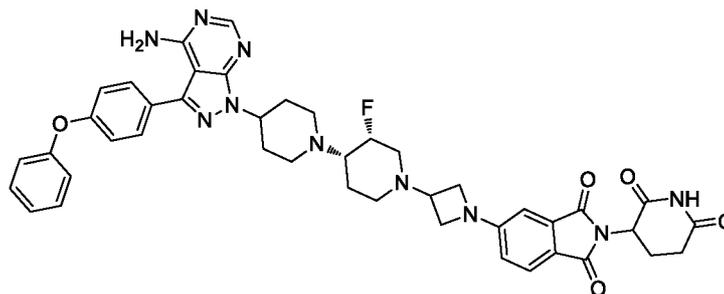
Стадия 5.

5 *цис*-5-(3-(4-(4-Амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3'-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)азетидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион-Р1 (соединение 49-1)



формула 49-а

или



формула 49-в

10

15

20

Вышеуказанный неочищенный продукт *цис*-1-(1'-(азетидин-3-ил)-3'-фтор-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин-Р1 (49с) (0,2 г) растворяли в 5 мл DMSO и добавляли DIPEA (0,21 г, 1,6 ммоль) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (см. WO 2017197056 для получения информации о способе синтеза) (0,14 г, 0,5 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли 50 мл этилацетата и 50 мл воды. Органическую фазу отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 20: 1) с получением *цис*-5-(3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3'-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)азетидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона-Р1 (соединение 49-1) (0,05 г, выход за две стадии рассчитывали исходя из соединения 49b: 14%). Структура

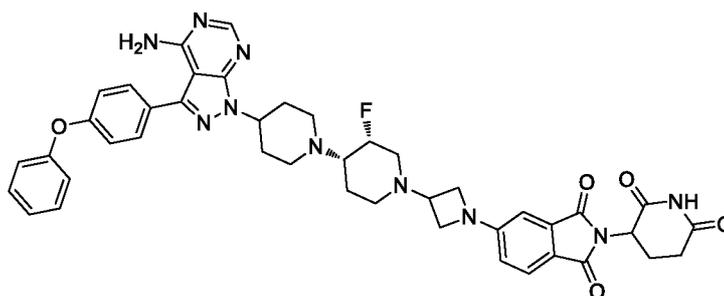
соединения 49-1 представляла собой одну из структур, показанных выше: 49-а и 49-б, и при этом конфигурация его хирального углерода соответствовала конфигурации соответствующего хирального углерода в исходном материале (соединение 18а-1) на второй стадии.

5 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,97 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,69 - 7,59 (m, 3H), 7,43 - 7,34 (m, 2H), 7,20 - 7,04 (m, 5H), 6,78 (d, 1H), 6,52 (dd, 1H), 5,69 (brs, 2H), 5,13 - 4,88 (m, 2H), 4,84 - 4,73 (m, 1H), 4,15 - 4,05 (m, 2H), 3,99 - 3,87 (m, 2H), 3,52 - 3,43 (m, 1H), 3,28 - 3,12 (m, 3H), 3,09 - 3,00 (m, 1H), 2,93 - 2,33 (m, 8H), 2,24 - 2,00 (m, 6H), 1,84 - 1,76 (m, 1H).

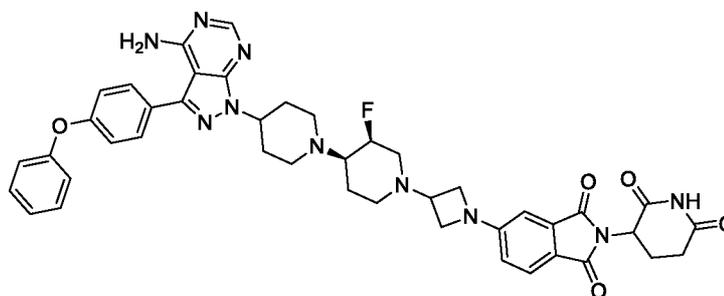
LCMS масса/заряд = 799,3 $[\text{M}+1]^+$.

10 **Пример 49-2.**

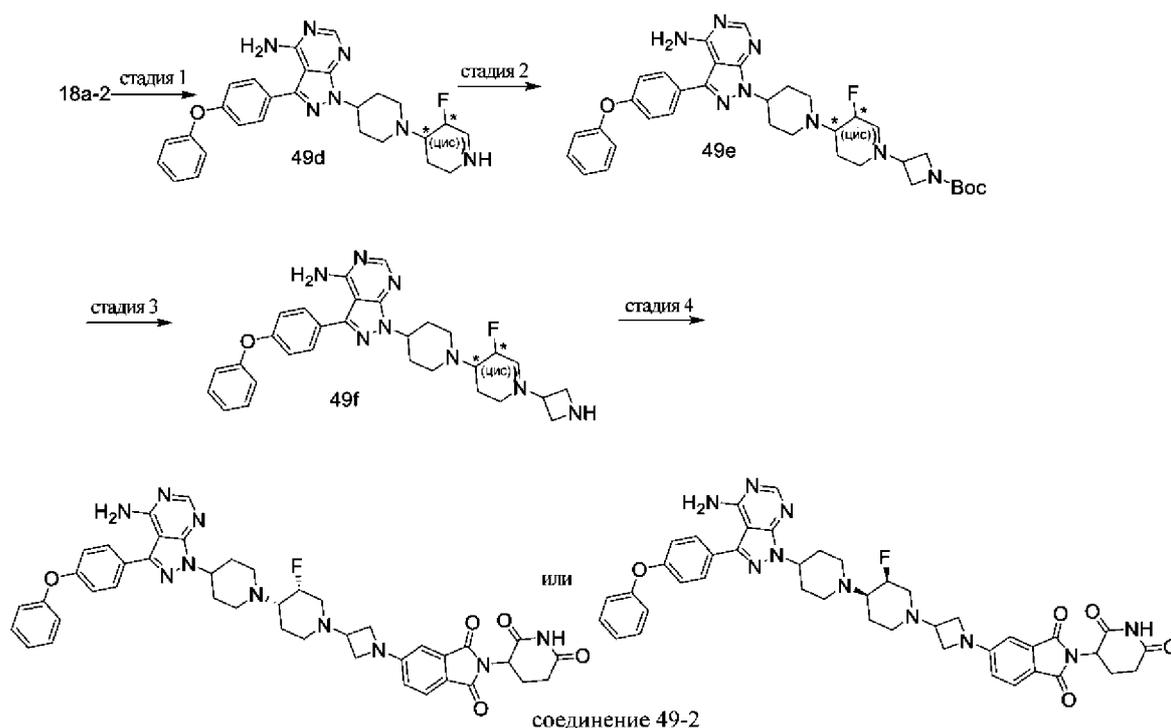
цис-5-(3-(4-(4-Амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3'-фтор-[1,4'-биперидин]-1'-ил)азетидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион-P2 (соединение 49-2)



ИЛИ



15



Стадия 1.

цис-1-(3'-Фтор-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин-Р2 (49d)

5 *цис*-трет-Бутил-4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3'-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат-Р2 (18a-2, его структура соответствовала одной из формулы 18a-a и формулы 18a-b, изомер соединения 18a-1) (0,82 г, 1,4 ммоль) растворяли в 20 мл DCM и добавляли 5 мл трифторуксусной кислоты, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. К реакционному раствору медленно по каплям добавляли 30 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и добавляли 30 мл дихлорметана и 50 мл воды. Органическую фазу отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта *цис*-1-(3'-фтор-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин-Р2 (49d) (0,62 г), и при этом конфигурация его хирального углерода соответствовала конфигурации соответствующего хирального углерода соединения 18a-2.

LC-MS масса/заряд = 488,3 [M+1]⁺.

Стадия 2.

20 *цис*-трет-Бутил-3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3'-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)азетидин-1-карбоксилат-Р2 (49e)

Вышеуказанный неочищенный продукт *цис*-1-(3'-фтор-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-(4-

феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин-P2 (49d) (0,62 г) растворяли в 30 мл DCE и добавляли трет-бутил-3-оксазетидин-1-карбоксилат (0,43 г, 2,5 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин., затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (0,64 г, 3,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 5 комнатной температуре в течение 16 ч. К реакционному раствору добавляли 30 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и добавляли 50 мл дихлорметана и 50 мл воды. Органическую фазу отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 20: 1) с получением *цис*-трет-бутил-3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3'-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)азетидин-1-карбоксилата-P2 (49e) (0,6 г, выход за две стадии рассчитывали исходя из соединения 18a-2: 10 67%), и при этом конфигурация его хирального углерода соответствовала конфигурации соответствующего хирального углерода соединения 18a-2.

15 LC-MS масса/заряд = 643,4 [M+1]⁺.

Стадия 3.

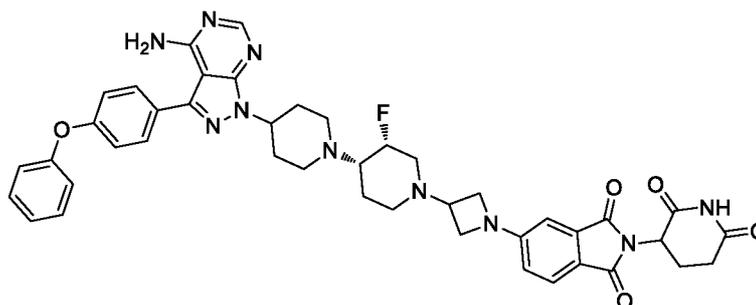
цис-1-(1'-(Азетидин-3-ил)-3'-фтор-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин-P2 (49f)

цис-трет-Бутил-3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3'-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)азетидин-1-карбоксилат-P2 (49e) (0,6 г, 0,93 ммоль) 20 растворяли в 20 мл DCM и добавляли 5 мл трифторуксусной кислоты, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. К реакционному раствору медленно по каплям добавляли 30 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и добавляли 30 мл дихлорметана и 50 мл воды. Органическую фазу отделяли, высушивали над безводным 25 сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта *цис*-1-(1'-(азетидин-3-ил)-3'-фтор-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин-P2 (49f) (0,45 г), и при этом конфигурация его хирального углерода соответствовала конфигурации соответствующего хирального углерода соединения 18a-2.

30 LCMS масса/заряд = 543,3 [M+1]⁺.

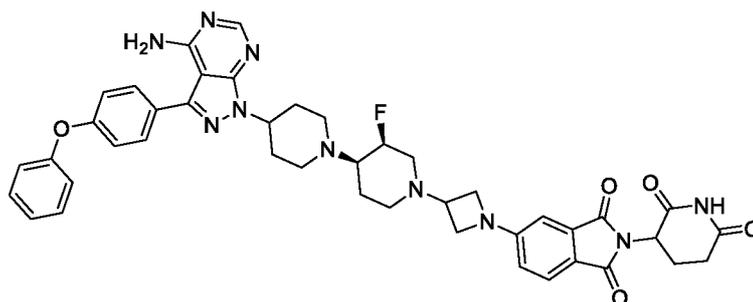
Стадия 4.

цис-5-(3-(4-(4-Амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3'-фтор-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)азетидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион-P2 (соединение 49-2)



формула 49-b

или



формула 49-a

5

10

15

20

Вышеуказанный неочищенный продукт *цис*-1-(1'-(азетидин-3-ил)-3'-фтор-[1,4'-биоперидин]-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин-P2(49f) (0,2 г) растворяли в 5 мл DMSO и добавляли DIPEA (0,21 г, 1,6 ммоль) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (см. WO 2017197056 для получения информации о способе синтеза) (0,14 г, 0,5 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли 50 мл этилацетата и 50 мл воды. Органическую фазу отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 20: 1) с получением *цис*-5-(3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-3'-фтор-[1,4'-биоперидин]-1'-ил)азетидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона-P2 (соединение 49-2) (0,27 г, выход за две стадии рассчитывали исходя из соединения 49e: 82%). Структура соединения 49-2 представляла собой одну из структур, показанных выше: 49-a и 49-b, и при этом конфигурация его хирального углерода соответствовала конфигурации соответствующего хирального углерода исходного материала (соединение 18a-2) на первой стадии, а именно соединение 49-2 представляло собой изомер соединения 49-1.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,66 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,67 - 7,60 (m, 3H), 7,42 - 7,34 (m, 2H), 7,20 - 7,11 (m, 3H), 7,10 - 7,04 (m, 2H), 6,78 (d, 1H), 6,52 (dd, 1H), 5,79 (brs, 2H), 5,13 -

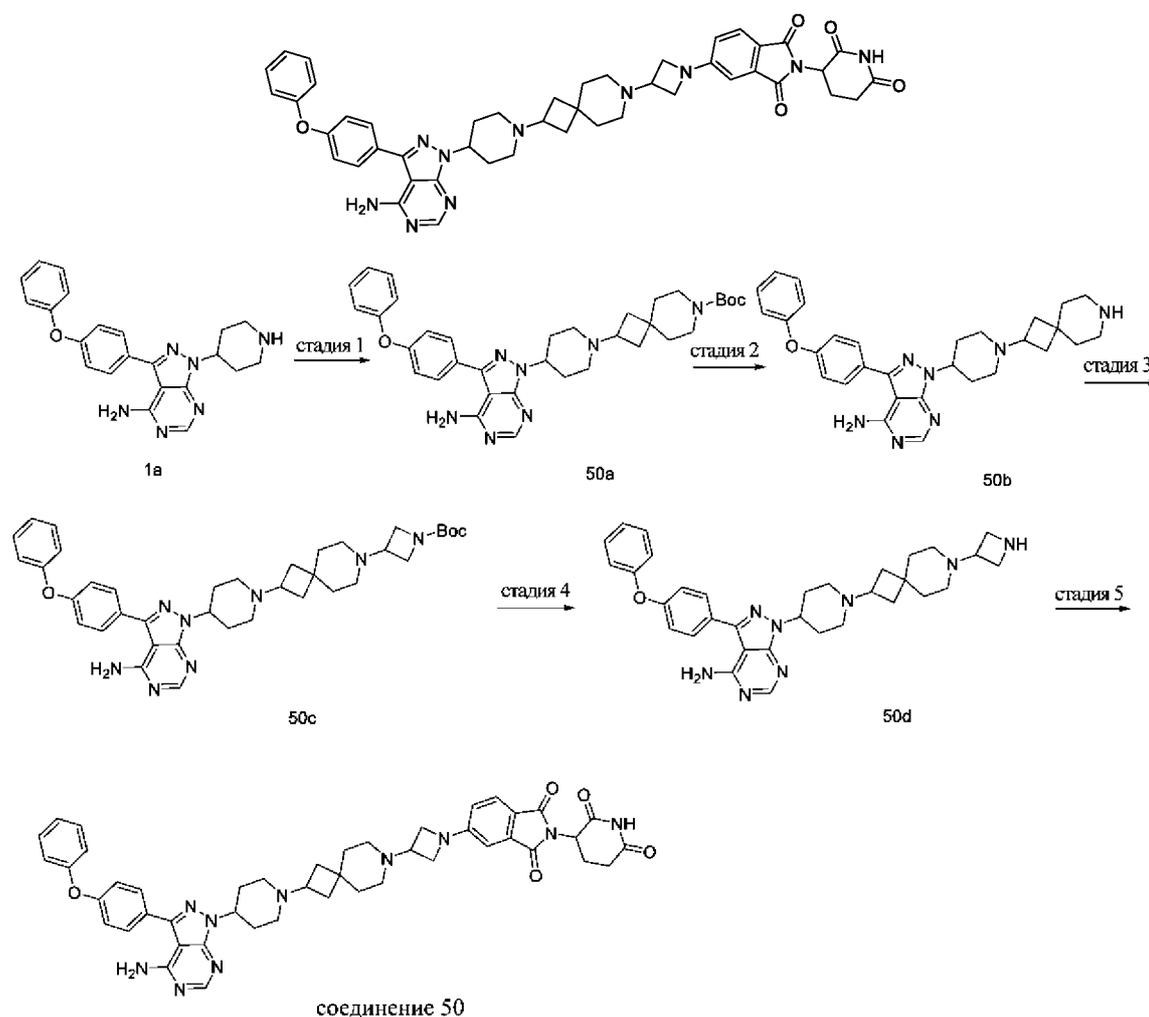
4,88 (m, 2H), 4,83 - 4,72 (m, 1H), 4,16 - 4,04 (m, 2H), 4,00 - 3,86 (m, 2H), 3,52 - 3,42 (m, 1H), 3,24 - 3,12 (m, 3H), 3,09 - 3,00 (m, 1H), 2,91 - 2,32 (m, 8H), 2,23 - 1,98 (m, 6H), 1,84 - 1,76 (m, 1H).

LCMS масса/заряд = 799,4 [M+1]⁺.

5

Пример 50.

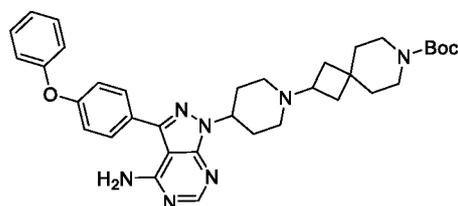
5-(3-(2-(4-(4-Амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)азетидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 50)



10

Стадия 1.

трет-Бутил-2-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (50a)

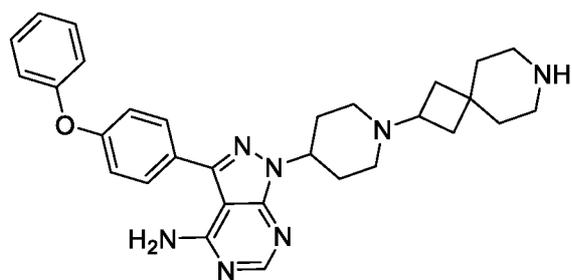


3-(4-Феноксифенил)-1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (1a) (см. *J. Med. Chem.* 2015, 58, 9625-9638 для получения информации о способе синтеза) (400 мг, 1,04 ммоль) растворяли в 5 мл DCE и при комнатной температуре последовательно добавляли трет-бутил-2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (493 мг, 2,06 ммоль), ледяную уксусную кислоту (0,15 мл, 2,6 ммоль) и безводный сульфат натрия (700 мг), смесь перемешивали в течение 5 мин., затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (655 мг, 3,09 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. К реакционному раствору добавляли 50 мл воды, pH водной фазы регулировали до 10 с помощью 2 моль/л водного раствора гидроксида натрия и полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (30 мл × 3). Органическую фазу объединяли, промывали водой (20 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 10: 1-8: 1) с получением трет-бутил-2-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (50a) (600 мг, выход: 95%).

LCMS масса/заряд = 610,4 [M+1]⁺.

Стадия 2.

1-(1-(7-Азаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (50b)

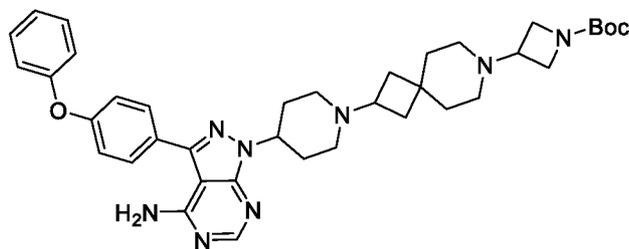


трет-Бутил-2-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (50a) (600 мг, 0,98 ммоль) растворяли в 4 мл дихлорметана и добавляли 2 мл трифторуксусной кислоты, реакцию проводили при комнатной температуре в течение 2 ч. pH реакционного раствора регулировали до 10 с помощью 2 моль/л раствора гидроксида натрия и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (10 мл × 3). Органическую фазу объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта 1-(1-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (50b) (458 мг).

LCMS масса/заряд = 510,3 [M+1]⁺.

Стадия 3.

трет-Бутил-3-(2-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)азетидин-1-карбоксилат (50с)



5

Вышеуказанный неочищенный продукт 1-(1-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (50b) (458 мг) растворяли в 5 мл DCE и при комнатной температуре последовательно добавляли 1-Вос-3-азетидинон (308 мг, 1,80 ммоль), ледяную уксусную кислоту (0,13 мл, 2,25 ммоль) и безводный сульфат натрия (700 мг), смесь перемешивали в течение 30 мин., затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (634 мг, 2,99 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. К реакционному раствору добавляли 50 мл воды, рН водной фазы регулировали до 10 с помощью 2 моль/л раствора гидроксида натрия и полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (30 мл × 3). Органическую фазу объединяли, промывали водой (20 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 10: 1-8: 1) с получением трет-бутил-3-(2-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)азетидин-1-карбоксилата (50с) (501 мг, выход за две стадии рассчитывали исходя из соединения 50а: 77%).

15

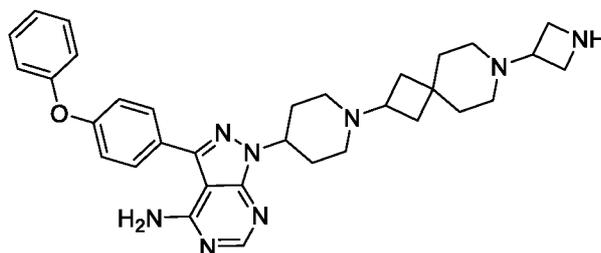
20

LCMS масса/заряд = 665,4 [M+1]⁺.

Стадия 4.

1-(1-(7-(Азетидин-3-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (50d)

25

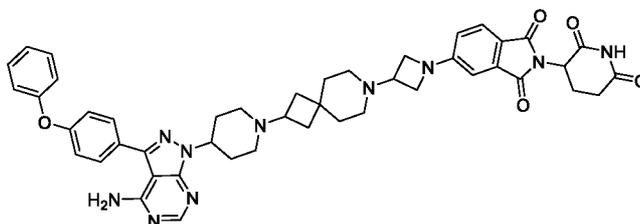


трет-Бутил-3-(2-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)азетидин-1-карбоксилат (50с) (501 мг, 0,75 ммоль) растворяли в 5 мл дихлорметана и добавляли 2 мл трифторуксусной кислоты, реакцию проводили при комнатной температуре в течение 2,5 ч. pH реакционного раствора регулировали до 10 с помощью 2 моль/л раствора гидроксида натрия и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (10 мл × 3). Органическую фазу объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта 1-(1-(7-(азетидин-3-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (50d) (350 мг).

LCMS масса/заряд = 565,4 [M+1]⁺.

Стадия 5.

5-(3-(2-(4-(4-Амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)азетидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 50)



Вышеуказанный неочищенный продукт 1-(1-(7-(азетидин-3-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (50d) (192 мг) растворяли в 5 мл DMSO и при комнатной температуре добавляли 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (см. WO 2017197056 для получения информации о способе синтеза) (102 мг, 0,37 ммоль) и диизопропилэтиламин (220 мг, 1,70 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Реакционный раствор выливали в 20 мл воды и водную фазу экстрагировали смешанным растворителем, представляющим собой дихлорметан/метанол (об./об.) = 10: 1 (30 мл × 3). Органическую фазу объединяли, промывали с помощью 50 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 15: 1-8: 1) с получением 5-(3-(2-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)азетидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 50)

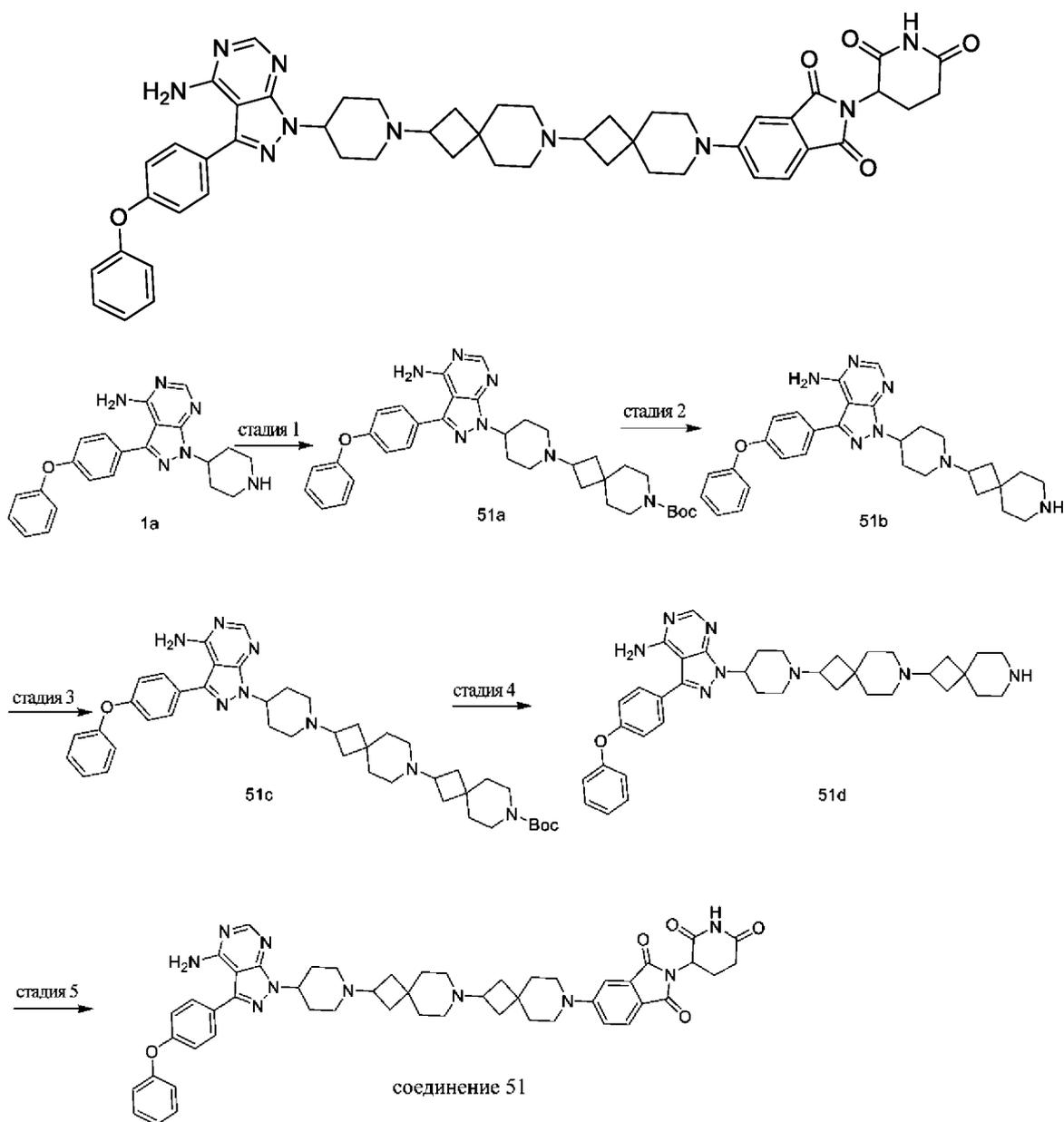
(112 мг, выход за две стадии рассчитывали исходя из соединения 50с: 33%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,29 (s, 1H), 7,61 - 7,52 (m, 3H), 7,36 - 7,28 (m, 2H), 7,16 - 6,97 (m, 5H), 6,70 (d, 1H), 6,44 (dd, 1H), 5,76 (br.s, 2H), 4,85 (dd, 1H), 4,80 - 4,66 (m, 1H), 4,06 - 3,96 (m, 2H), 3,86 - 3,76 (m, 2H), 3,28 - 3,18 (m, 1H), 3,07 - 2,96 (m, 1H), 2,86 - 2,57 (m, 5H), 2,43 - 2,31 (m, 3H), 2,31 - 2,17 (m, 3H), 2,09 - 1,92 (m, 7H), 1,77 - 1,66 (m, 2H), 1,65 - 1,54 (m, 4H).

LCMS масса/заряд = 821,4 $[\text{M}+1]^+$.

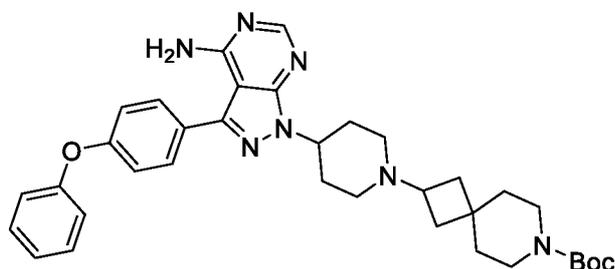
Пример 51.

5-(2'-(4-(4-Амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-7,7'-диаза[2,7'-биспиро[3.5]нонан]-7-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 51)



Стадия 1.

трет-Бутил-2-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (51a)

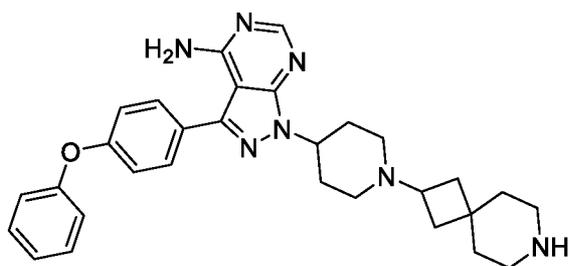


5 3-(4-Феноксифенил)-1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (1a)
(см. *J. Med. Chem.* 2015, 58, 9625-9638 для получения информации о способе синтеза) (1,0 г,
2,59 ммоль) растворяли в 35 мл DCE и добавляли трет-бутил-2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-
7-карбоксилат (1,24 г, 5,18 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в
10 течение 10 мин., затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (1,37 г, 6,46 ммоль) и
смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. К реакционному раствору
медленно добавляли 30 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и
15 смешанный раствор экстрагировали дихлорметаном (30 мл × 3). Органическую фазу
промывали с помощью 50 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и
концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли и очищали
15 посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 20:
1) с получением трет-бутил-2-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-
d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (51a) (1,5 г,
выход: 95%).

LCMS масса/заряд = 610,4 [M+1]⁺.

20 Стадия 2.

Трифторацетат 1-(1-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (51b)



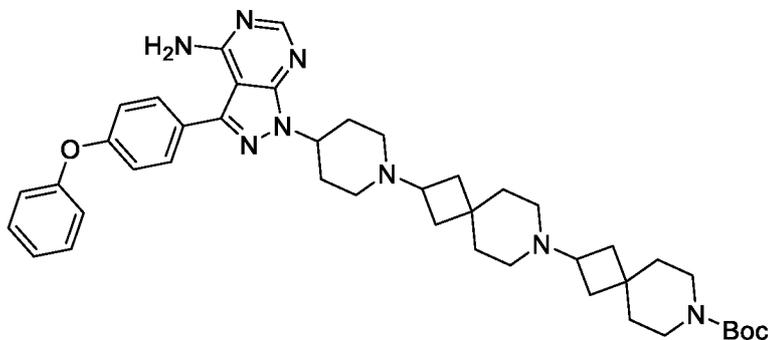
25 трет-Бутил-2-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-
ил)пиперидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (51a) (1,5 г, 2,46 ммоль)

растворяли в 20 мл дихлорметана и добавляли 8 мл трифторуксусной кислоты, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакции реакционную систему непосредственно концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта трифторацетата 1-(1-(1-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (51b) (1,8 г).

LCMS масса/заряд = 510,3 [M+1]⁺.

Стадия 3.

трет-Бутил-2'-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-7,7'-диаза[2,7'-биспиро[3.5]нонан]-7-карбоксилат (51c)

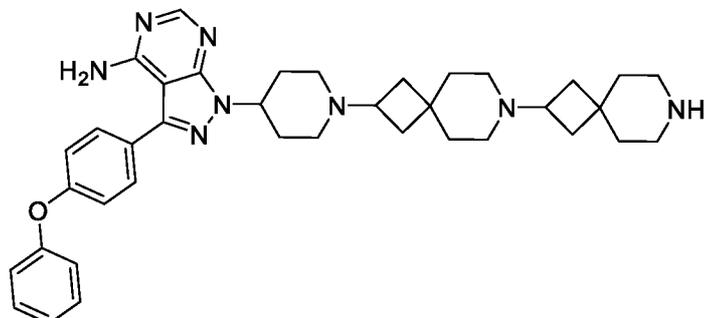


Вышеуказанный неочищенный продукт трифторацетат 1-(1-(1-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (51b) (1,8 г) растворяли в 40 мл DCE и добавляли твердый бикарбонат натрия (620 мг, 7,38 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин., затем добавляли трет-бутил-2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (1,18 г, 4,93 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин., затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,56 г, 7,36 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. К реакционной системе медленно добавляли 60 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смешанный раствор экстрагировали дихлорметаном (80 мл × 3). Органическую фазу промывали с помощью 50 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 10: 1) с получением трет-бутил-2'-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-7,7'-диаза[2,7'-биспиро[3.5]нонан]-7-карбоксилата (51c) (1,2 г, выход за две стадии рассчитывали исходя из соединения 51a: 67%).

LCMS масса/заряд = 733,3 [M+1]⁺.

Стадия 4.

Гидрохлорид 1-(1-(7,7'-диаза[2,7'-биспиро[3.5]нонан]-2'-ил)пиперидин-4-ил)-3-(4-фенокси-фенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (51d)

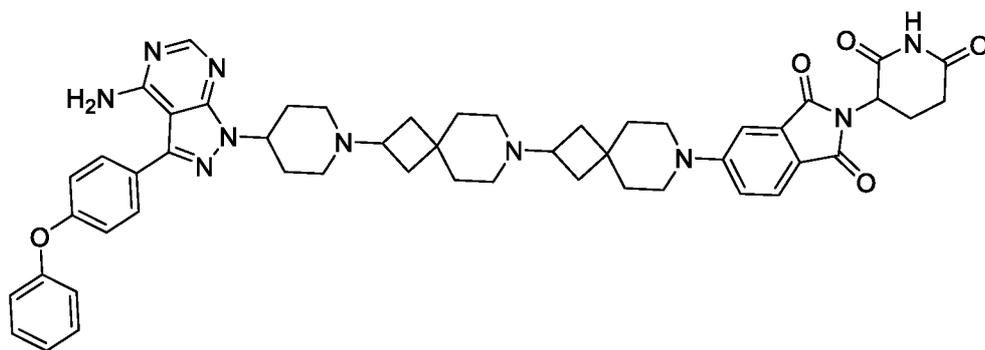


5 трет-Бутил-2'-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-7,7'-диаза[2,7'-биспиро[3.5]нонан]-7-карбоксилат (51c) (300 мг, 0,41 ммоль) растворяли в 5 мл метанола и добавляли 10 мл 2 н. раствора этилацетата хлороводорода, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную систему непосредственно концентрировали при пониженном давлении с
10 получением неочищенного продукта гидрохлорида 1-(1-(7,7'-диаза[2,7'-биспиро[3.5]нонан]-2'-ил)пиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (51d) (0,36 г).

LCMS масса/заряд = 633,5 [M+1]⁺.

Стадия 5.

15 5-(2'-(4-(4-Амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-7,7'-диаза[2,7'-биспиро[3.5]нонан]-7-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 51)



20 Вышеуказанный неочищенный продукт гидрохлорид 1-(1-(7,7'-диаза[2,7'-биспиро[3.5]нонан]-2'-ил)пиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (51d) (0,36 г) растворяли в 25 мл DMSO и добавляли твердый бикарбонат натрия (138 мг, 1,64 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин., затем добавляли 1,5 мл DIPEA и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-

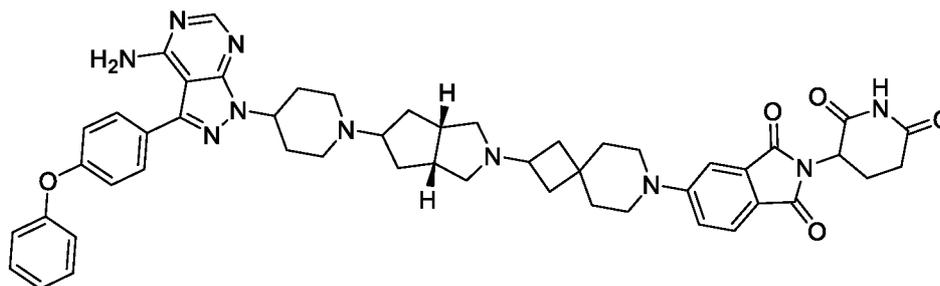
фторизоиндолин-1,3-дион (см. WO 2017197056 для получения информации о способе синтеза) (166 мг, 0,60 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 5 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли 50 мл воды и фильтровали. Твердое вещество собирали, промывали водой и полученное растворяли в 50 мл дихлорметана, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 15: 1) с получением 5-(2'-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-7,7'-диаза[2,7'-биспиро[3.5]нонан]-7-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 51) (120 мг, выход за две стадии рассчитывали исходя из соединения 51с: 33%).

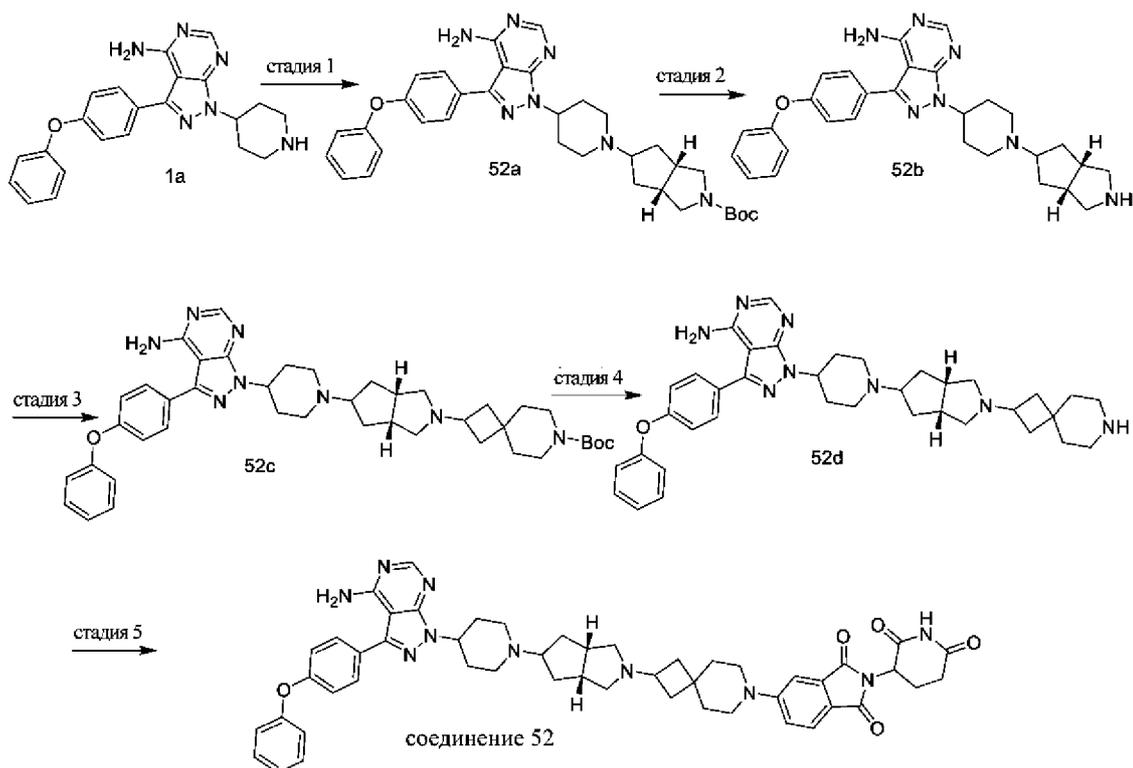
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,38 (s, 1H), 7,70 - 7,59 (m, 3H), 7,43 - 7,34 (m, 2H), 7,29 - 7,24 (m, 1H), 7,22 - 6,98 (m, 6H), 5,75 (br.s, 2H), 4,93 (dd, 1H), 4,84 - 4,71 (m, 1H), 3,48 - 3,26 (m, 4H), 3,09 - 2,98 (m, 2H), 2,93 - 2,80 (m, 2H), 2,79 - 2,65 (m, 3H), 2,50 - 2,17 (m, 5H), 2,17 - 1,91 (m, 10H), 1,90 - 1,48 (m, 12H).

LCMS масса/заряд = 889,5 [M+1]⁺.

Пример 52.

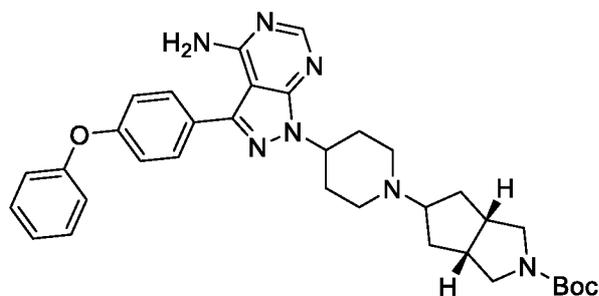
5-(2-((3aR,6aS)-5-(4-(4-Амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 52)





Стадия 1.

трет-Бутил-(3aR,6aS)-5-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пириимидин-1-ил)пиперидин-1-ил)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (52a)



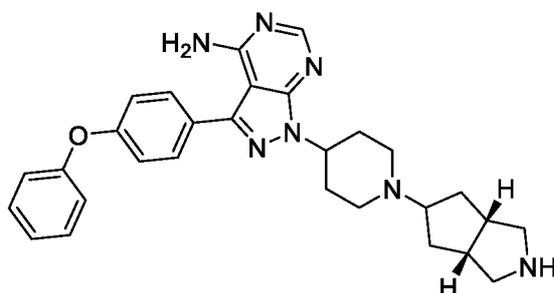
3-(4-Феноксифенил)-1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пириимидин-4-амин (1a) (см. *J. Med. Chem.* 2015, 58, 9625-9638 для получения информации о способе синтеза) (1,0 г, 2,59 ммоль) растворяли в 35 мл DCE и добавляли трет-бутил-(3aR,6aS)-5-оксогексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (1,17 г, 5,19 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин., затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (1,37 г, 6,46 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. К реакционному раствору медленно добавляли 30 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смешанный раствор экстрагировали дихлорметаном (30 мл × 3). Органическую фазу промывали с помощью 50 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном

давлении. Неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 20: 1) с получением трет-бутил-(3aR,6aS)-5-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (52a) (1,4 г, выход: 91%).

LCMS масса/заряд = 596,4 [M+1]⁺.

Стадия 2.

Трифторацетат 1-(1-((3aR,6aS)-октагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)пиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (52b)

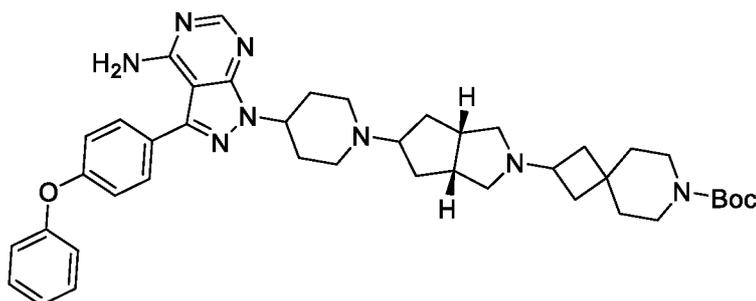


трет-Бутил-(3aR,6aS)-5-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (52a) (1,5 г, 2,52 ммоль) растворяли в 20 мл DCM и добавляли 8 мл трифторуксусной кислоты, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакции реакцию концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта трифторацетата 1-(1-((3aR,6aS)-октагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)пиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (52b) (1,6 г).

LCMS масса/заряд = 496,3 [M+1]⁺.

Стадия 3.

трет-Бутил-2-((3aR,6aS)-5-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (52c)

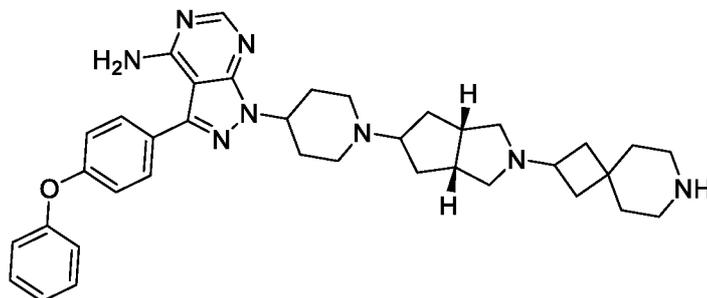


Вышеуказанный неочищенный продукт трифторацетат 1-(1-((3aR,6aS)-октагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)пиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (52b) (0,8 г) растворяли в 30 мл DCE и добавляли твердый бикарбонат натрия (386 мг, 4,60 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин., затем добавляли трет-бутил-2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (550 мг, 2,30 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин., затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (731 мг, 3,45 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. К реакционной системе медленно добавляли 60 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смешанный раствор экстрагировали с помощью DCM (80 мл × 3). Органическую фазу промывали с помощью 50 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 10:1) с получением трет-бутил-2-((3aR,6aS)-5-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (52c) (0,63 г, выход за две стадии рассчитывали исходя из соединения 52a: 70%).

LCMS масса/заряд = 719,5 [M+1]⁺.

Стадия 4.

Гидрохлорид 1-(1-((3aR,6aS)-2-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)октагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)пиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (52d)



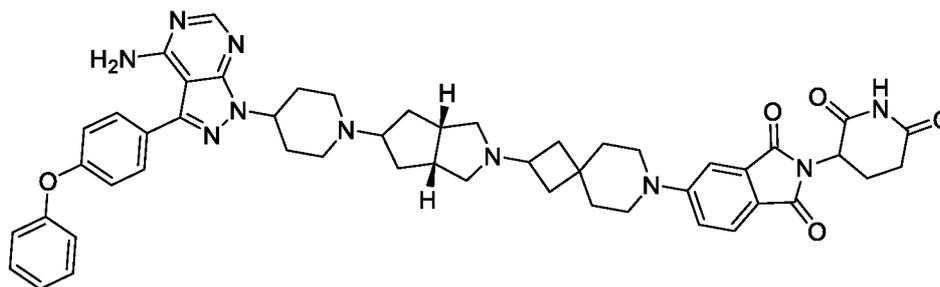
трет-Бутил-2-((3aR,6aS)-5-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (52c) (300 мг, 0,42 ммоль) растворяли в 5 мл метанола и добавляли 10 мл 2 моль/л раствора этилацетата хлороводорода, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную систему непосредственно концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта

гидрохлорида 1-(1-((3aR,6aS)-2-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)октагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)пиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (52d) (0,36 г).

LCMS масса/заряд = 619,4 [M+1]⁺.

5 Стадия 5.

5-(2-((3aR,6aS)-5-(4-(4-Амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 52)



10 Вышеуказанный неочищенный продукт гидрохлорид 1-(1-((3aR,6aS)-2-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)октагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)пиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (52d) (0,36 г) растворяли в 25 мл DMSO и добавляли твердый бикарбонат натрия (138 мг, 1,64 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин., затем добавляли 1,5 мл DIPEA и 2-(2,6-
15 диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (см. WO 2017197056 для получения информации о способе синтеза) (166 мг, 0,60 ммоль) и реакцию смесь перемешивали при 80°C в течение 5 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли 50 мл воды и фильтровали. Твердое вещество собирали, промывали водой и полученное растворяли в 50 мл дихлорметана, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт
20 отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 15: 1) с получением 5-(2-((3aR,6aS)-5-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-(2,6-
25 диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 52) (100 мг, выход за две стадии рассчитывали исходя из соединения 52с: 27%).

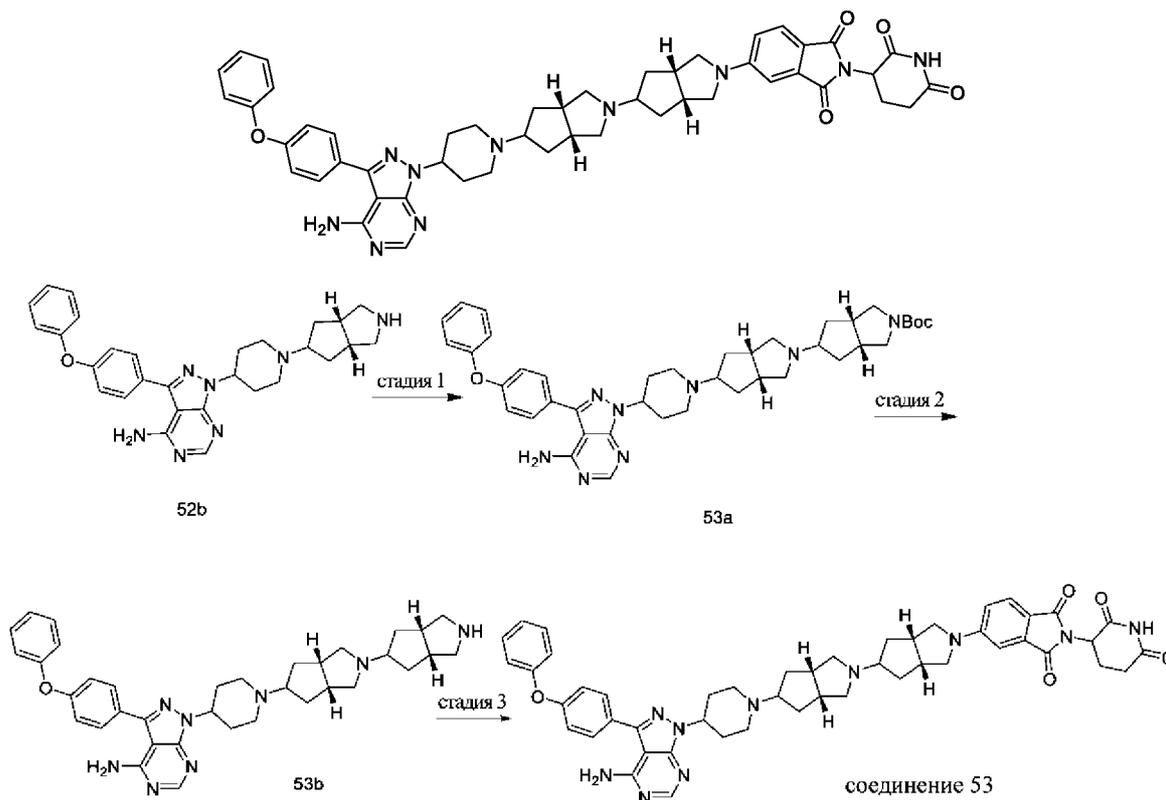
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,06 (br.s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,68 - 7,60 (m, 3H), 7,42 - 7,34 (m, 2H), 7,29 - 7,24 (m, 1H), 7,20 - 6,99 (m, 6H), 5,84 (br.s, 2H), 4,98 - 4,90 (m, 1H), 4,83 - 4,71 (m, 1H), 3,44 - 3,29 (m, 4H), 3,25 - 3,14 (m, 2H), 2,94 - 2,66 (m, 4H), 2,64 - 2,31 (m, 9H), 2,30 -

2,07 (m, 5H), 2,07 - 1,93 (m, 4H), 1,89 - 1,59 (m, 6H), 1,46 - 1,32 (m, 2H).

LCMS масса/заряд = 875,4 [M+1]⁺.

Пример 53.

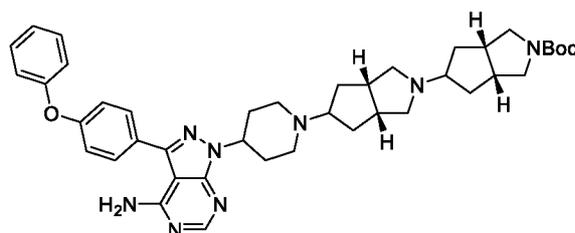
5 Трифторацетат 5-((3aR,3'aR,6aS,6'aS)-5-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-
 пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)додекагидро-1H-[2,5'-
 би(циклопента[с]пиррол)]-2'(1'H)-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона
 (соединение 53)



10

Стадия 1.

трет-Бутил-(3aR,3'aR,6aS,6'aS)-5-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-
 d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)додекагидро-1H-[2,5'-би(циклопента[с]пиррол)]-
 2'(1'H)-карбоксилат (53a)



15

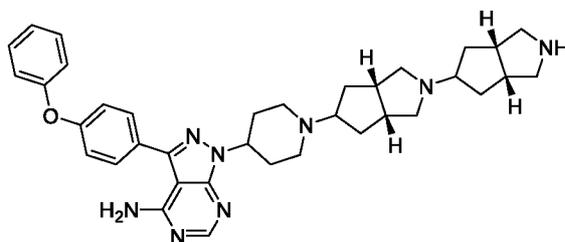
Вышеуказанный неочищенный продукт трифторацетат 1-(1-((3aR,6aS)-
 октагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)пиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-
 пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ина (52b) (0,5 г) растворяли в 30 мл DCE и добавляли

твёрдый бикарбонат натрия (386 мг, 4,60 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин., затем добавляли трет-бутил-(3aR,6aS)-5-оксогексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (0,45 г, 2,0 ммоль) и обеспечивали продолжение реакции при 40°C в течение 1 ч., затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (0,42 г, 2,0 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. К реакционной системе медленно добавляли 60 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смешанный раствор экстрагировали с помощью DCM (80 мл × 3). Органическую фазу промывали с помощью 50 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 10: 1) с получением трет-бутил-(3aR,3'aR,6aS,6'aS)-5-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)додекагидро-1H-[2,5'-би(циклопента[с]пиррол)]-2'(1'H)-карбоксилата (53a) (0,25 г, выход за две стадии рассчитывали исходя из соединения 52a: 45%).

LCMS масса/заряд = 705,5 [M+1]⁺.

Стадия 2.

Трифторацетат 3-(4-феноксифенил)-1-(1-((3aR,3'aR,6aS,6'aS)-тетрадекагидро-1H-[2,5'-би(циклопента[с]пиррол)]-5-ил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (53b)

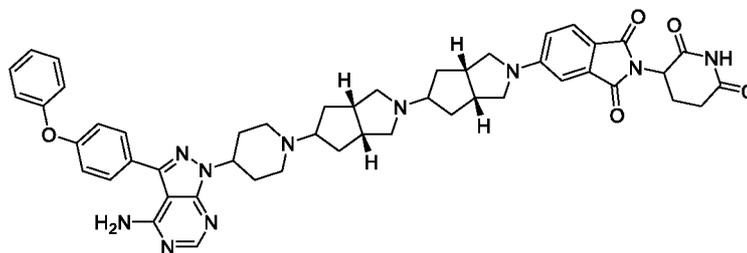


трет-Бутил-(3aR,3'aR,6aS,6'aS)-5-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)додекагидро-1H-[2,5'-би(циклопента[с]пиррол)]-2'(1'H)-карбоксилат (53a) (0,25 г, 0,35 ммоль) растворяли в 8 мл дихлорметана и добавляли 2 мл трифторуксусной кислоты, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную систему концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта трифторацетата 3-(4-феноксифенил)-1-(1-((3aR,3'aR,6aS,6'aS)-тетрадекагидро-1H-[2,5'-би(циклопента[с]пиррол)]-5-ил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (53b) (0,2 г).

LCMS масса/заряд = 605,4 [M+1]⁺.

Стадия 3.

Трифторацетат 5-((3aR,3'aR,6aS,6'aS)-5-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)додекагидро-1H-[2,5'-би(циклопента[с]пиррол)]-2'(1'H)-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 53)



5

Вышеуказанный неочищенный продукт трифторацетат 3-(4-феноксифенил)-1-(1-((3aR,3'aR,6aS,6'aS)-тетрадекагидро-1H-[2,5'-би(циклопента[с]пиррол)]-5-ил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (53b) (0,32 г) растворяли в 10 мл DMSO и добавляли твердый бикарбонат натрия (0,14 г, 1,67 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин., затем добавляли DIPEA (0,13 г, 1,0 ммоль) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (см. WO 2017197056 для получения информации о способе синтеза) (0,12 г, 0,43 ммоль) и реакцию проводили при 90°C в течение 4 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли 50 мл этилацетата и 50 мл воды. Органическую фазу отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 15: 1) с получением трифторацетата 5-((3aR,3'aR,6aS,6'aS)-5-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)додекагидро-1H-[2,5'-би(циклопента[с]пиррол)]-2'(1'H)-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 53) (50 мг).

15

20

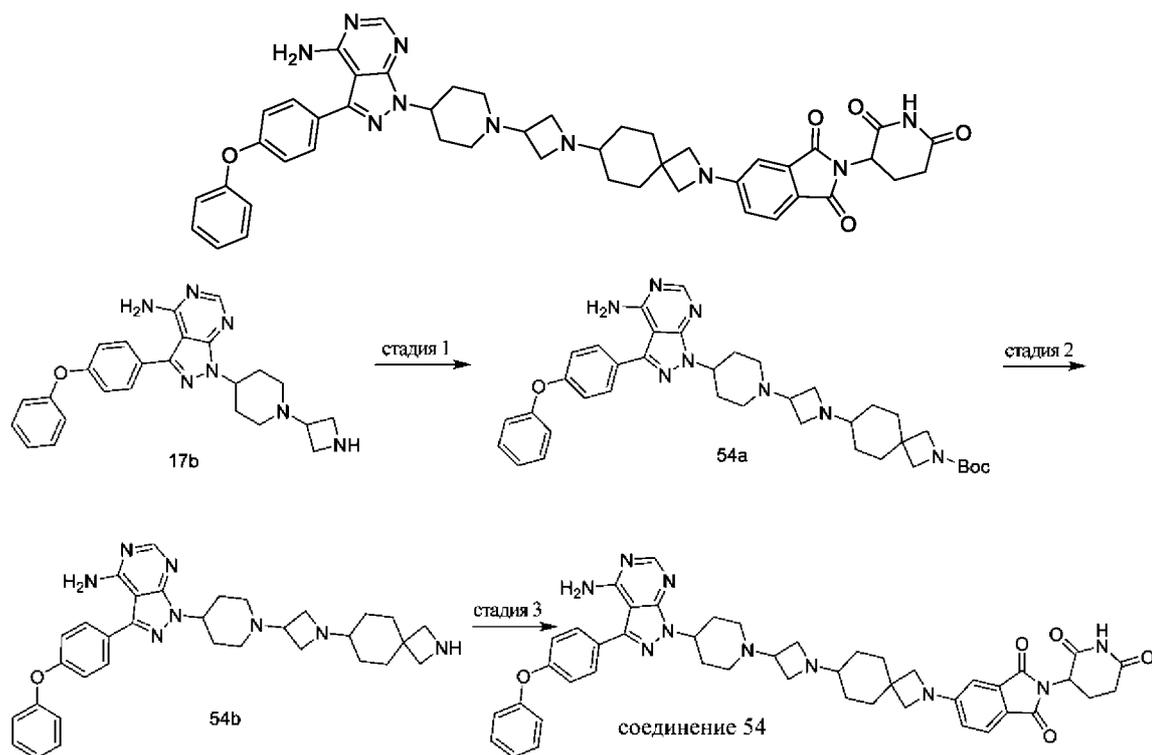
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,56 (br.s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,67 - 7,60 (m, 3H), 7,42 - 7,34 (m, 2H), 7,20 - 7,04 (m, 5H), 6,95 (d, 1H), 6,69 (dd, 1H), 5,56 (br.s, 2H), 4,92 (dd, 1H), 4,84 - 4,70 (m, 1H), 3,62 - 3,52 (m, 2H), 3,43 - 3,35 (m, 2H), 3,26 - 3,13 (m, 2H), 2,94 - 2,37 (m, 15H), 2,37 - 1,93 (m, 13H).

25

LCMS масса/заряд = 861,4 [M+1]⁺.

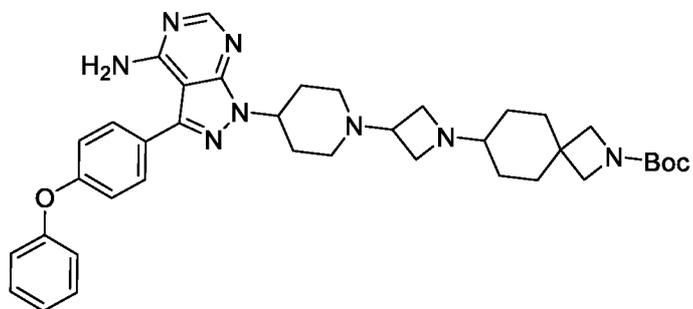
Пример 54.

5-(7-(3-(4-(4-Амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 54)



Стадия 1.

трет-Бутил-7-(3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат (54a)



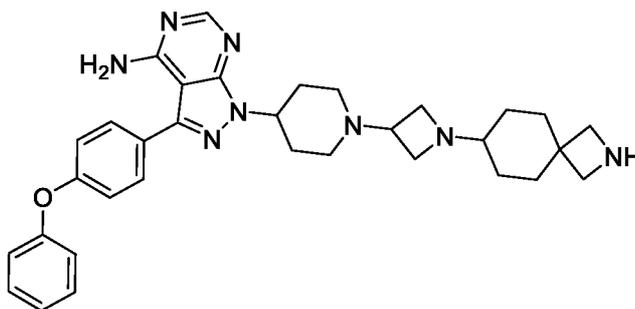
1-[1-(Азетидин-3-ил)-4-пиперидил]-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (17b) (1,0 г, 2,26 ммоль) растворяли в 30 мл DCE и добавляли трет-бутил-7-оксо-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат (0,82 г, 3,43 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин., затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (1,2 г, 5,66 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. К реакционной системе медленно добавляли 60 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смешанный раствор экстрагировали с помощью DCM (80 мл × 3). Органическую фазу промывали с помощью 50 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 10: 1) с получением трет-бутил-7-(3-(4-(4-амино-3-(4-

феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (54a) (1,2 г, выход: 80%).

LCMS масса/заряд = 665,3 [M+1]⁺.

Стадия 2.

5 Гидрохлорид 1-(1-(1-(2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)азетидин-3-ил)пиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (54b)

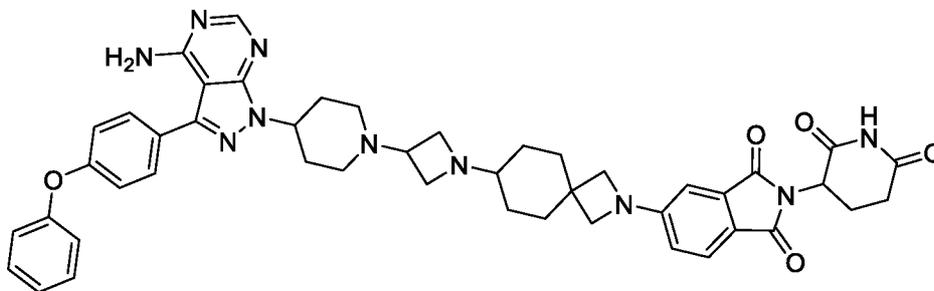


10 трет-Бутил-7-(3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат (54a) (300 мг, 0,45 ммоль) растворяли в 5 мл метанола и добавляли 10 мл 2 моль/л раствора этилацетата хлороводорода, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную систему непосредственно концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта гидрохлорида 1-(1-(1-(2-(азаспиро[3.5]нонан-7-ил)азетидин-3-ил)пиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (54b) (0,35 г).

LCMS масса/заряд = 565,4 [M+1]⁺.

Стадия 3.

20 5-(7-(3-(4-(4-Амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 54)



Вышеуказанный неочищенный продукт гидрохлорид 1-(1-(1-(2-(азаспиро[3.5]нонан-7-ил)азетидин-3-ил)пиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (54b) (0,35 г) растворяли в 25 мл DMSO и добавляли твердый бикарбонат натрия

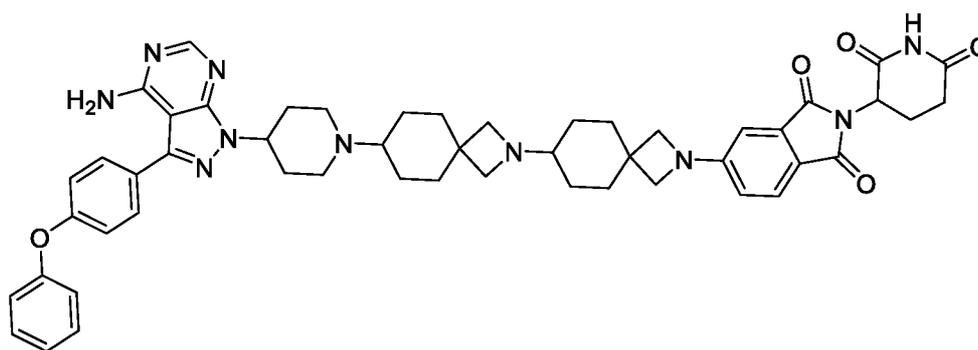
(152 мг, 1,81 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин., затем добавляли 1,5 мл DIPEA и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (см. WO 2017197056 для получения информации о способе синтеза) (186 мг, 0,67 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 5 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли 50 мл воды и фильтровали. Твердое вещество собирали, промывали водой и полученное растворяли в 50 мл дихлорметана, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 15: 1) с получением 5-(7-(3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 54) (95 мг, выход за две стадии рассчитывали исходя из соединения 54a: 26%).

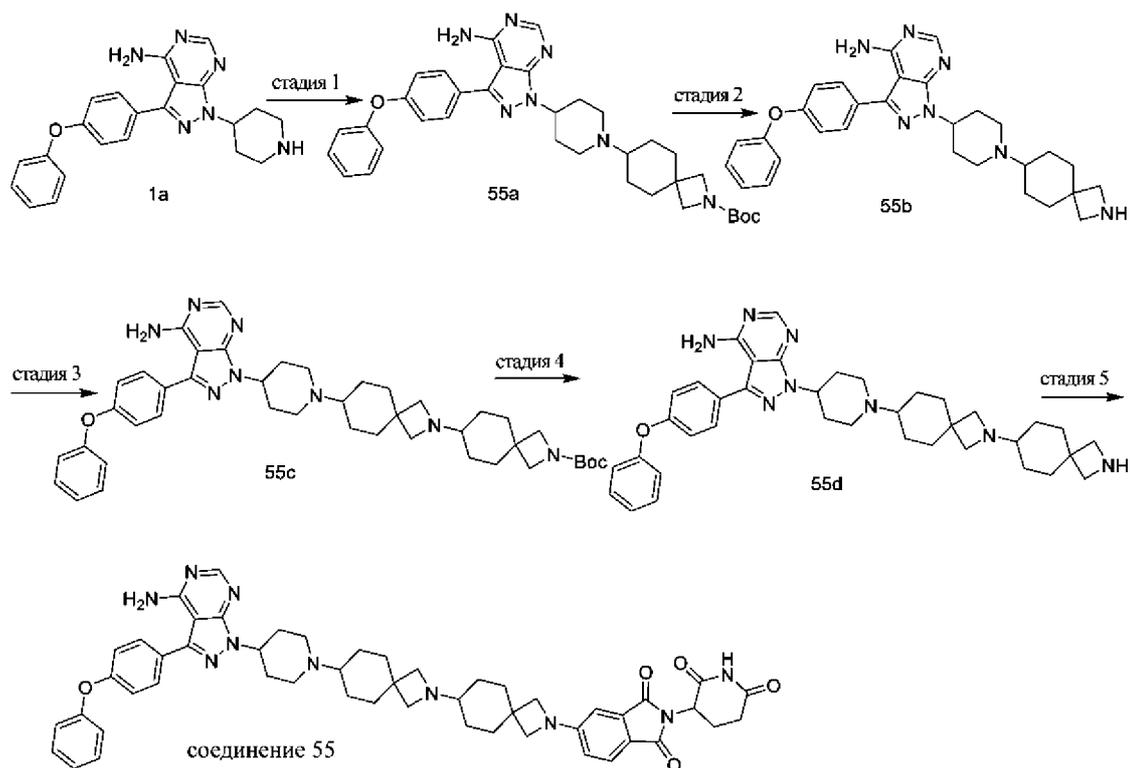
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,23 (br.s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,68 - 7,59 (m, 3H), 7,43 - 7,35 (m, 2H), 7,21 - 7,11 (m, 3H), 7,11 - 7,05 (m, 2H), 6,76 (d, 1H), 6,49 (dd, 1H), 5,64 (br.s, 2H), 4,93 (dd, 1H), 4,84 - 4,72 (m, 1H), 3,78 - 3,56 (m, 6H), 3,15 - 2,65 (m, 8H), 2,49 - 2,36 (m, 2H), 2,16 - 1,94 (m, 8H), 1,81 - 1,72 (m, 2H), 1,59 - 1,49 (m, 2H), 1,26 - 1,16 (m, 2H).

LCMS масса/заряд = 821,4 [M+1]⁺.

Пример 55.

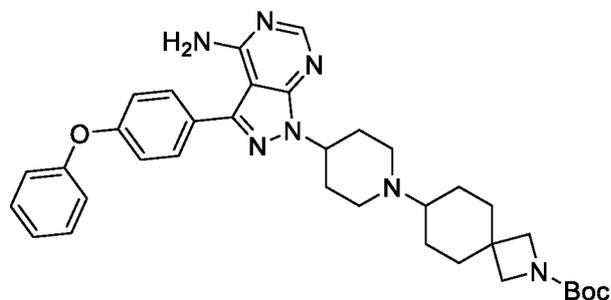
5-(7-(4-(4-Амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2,2'-диаза[2,7'-биспиро[3.5]нонан]-2'-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 55)





Стадия 1.

трет-Бутил-7-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат (55a)



5

3-(4-Феноксифенил)-1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (1a) (см. *J. Med. Chem.* 2015, 58, 9625-9638 для получения информации о способе синтеза) (1,0 г, 2,59 ммоль) растворяли в 35 мл DCE и добавляли трет-бутил-7-оксо-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат (0,93 г, 3,89 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин., затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (1,37 г, 6,46 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. К реакционному раствору медленно добавляли 30 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смешанный раствор экстрагировали с помощью DCM (30 мл × 3). Органическую фазу промывали с помощью 50 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 20:

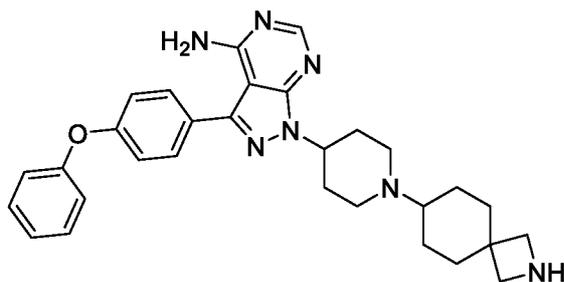
15

1) с получением трет-бутил-7-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (55a) (1,4 г, выход: 89%).

LCMS масса/заряд = 610,4 [M+1]⁺.

5 Стадия 2.

Гидрохлорид 1-(1-(2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (55b)

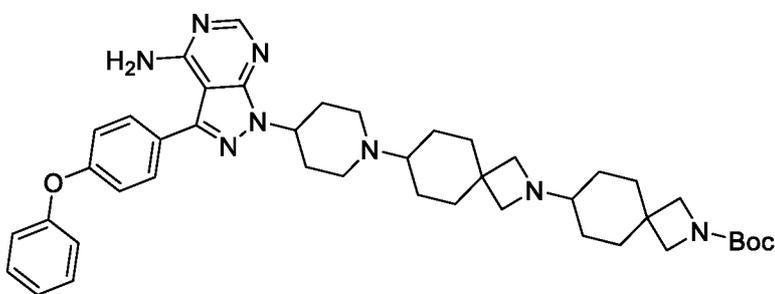


10 трет-Бутил-7-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат (55a) (1,4 г, 2,30 ммоль) растворяли в 5 мл метанола и добавляли 25 мл 2 моль/л раствора этилацетата хлороводорода, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакции систему непосредственно концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта гидрохлорида 1-(1-(2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (55b) (1,5 г).

LCMS масса/заряд = 510,3 [M+1]⁺.

Стадия 3.

20 трет-Бутил-7-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2,2'-диаза[2,7'-биспиро[3.5]нонан]-2'-карбоксилат (55c)



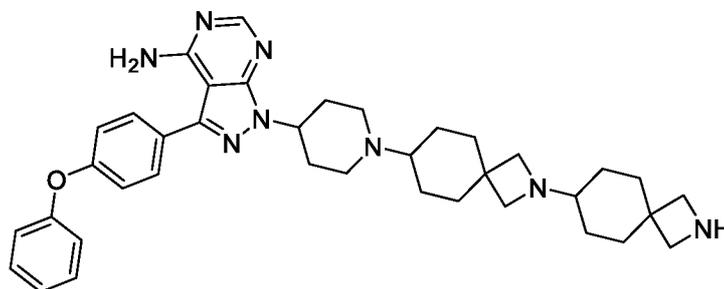
25 Вышеуказанный неочищенный продукт гидрохлорид 1-(1-(2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (55b) (0,8 г) растворяли в 40 мл DCE и добавляли твердый бикарбонат натрия (330 мг, 3,93 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин., добавляли трет-бутил-

7-оксо-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат (0,47 г, 1,96 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин., затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (0,70 г, 3,30 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. К реакционной системе медленно добавляли 60 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смешанный раствор экстрагировали с помощью DCM (80 мл × 3). Органическую фазу промывали с помощью 50 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 10: 1) с получением трет-бутил-7-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2,2'-диаза[2,7'-биспиро[3.5]нонан]-2'-карбоксилата (55с) (0,70 г, выход за две стадии рассчитывали исходя из соединения 55а: 78%).

LCMS масса/заряд = 733,3 [M+1]⁺.

Стадия 4.

15 Гидрохлорид 1-(1-(2,2'-диаза[2,7'-биспиро[3.5]нонан]-7-ил)пиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (55d)



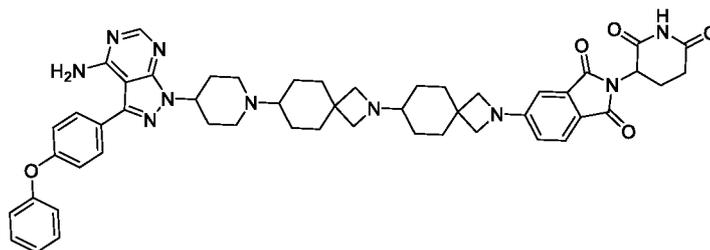
20 трет-Бутил-7-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2,2'-диаза[2,7'-биспиро[3.5]нонан]-2'-карбоксилат (55с) (300 мг, 0,41 ммоль) растворяли в 5 мл метанола и добавляли 15 мл 2 моль/л раствора этилацетата хлороводорода, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную систему непосредственно концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта гидрохлорида 1-(1-(2,2'-диаза[2,7'-биспиро[3.5]нонан]-7-ил)пиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (55d) (0,32 г).

LCMS масса/заряд = 633,5 [M+1]⁺.

Стадия 5.

5-(7-(4-(4-Амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2,2'-диаза[2,7'-биспиро[3.5]нонан]-2'-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-

ил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 55)



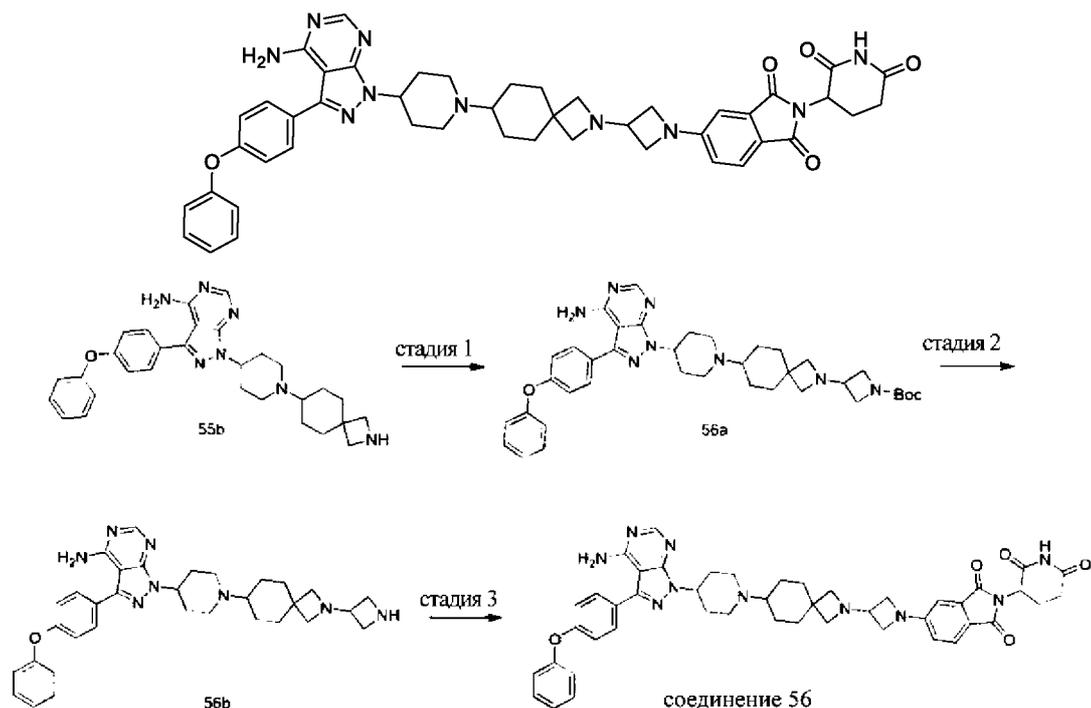
Вышеуказанный неочищенный продукт гидрохлорид 1-(1-(2,2'-диаза[2,7'-
 биспиро[3.5]нонан-7-ил]пиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-
 5 d]пиримидин-4-амин) (55d) (0,32 г) растворяли в 25 мл DMSO и добавляли твердый
 бикарбонат натрия (138 мг, 1,64 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в
 течение 10 мин., затем добавляли 1,5 мл DIPEA и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-
 фторизоиндолин-1,3-дион (см. WO 2017197056 для получения информации о способе
 синтеза) (166 мг, 0,60 ммоль) и реакцию перемешивали при 80°C в течение 5 ч.
 10 Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли 50 мл воды и
 фильтровали. Твердое вещество собирали, промывали водой и полученное растворяли в
 50 мл дихлорметана, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при
 пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством
 колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 15: 1) с
 15 получением 5-(7-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-
 ил)пиперидин-1-ил)-2,2'-диаза[2,7'-биспиро[3.5]нонан]-2'-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-
 ил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 55) (70 мг, выход за две стадии рассчитывали исходя
 из соединения 55с: 19%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,13 (br.s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,71 - 7,57 (m, 3H), 7,43 - 7,33
 20 (m, 2H), 7,22 - 7,02 (m, 5H), 6,76 (d, 1H), 6,49 (dd, 1H), 5,62 (br.s, 2H), 4,97 - 4,88 (m, 1H), 4,83
 - 4,68 (m, 1H), 3,76 - 3,60 (m, 4H), 3,40 - 2,60 (m, 9H), 2,50 - 2,26 (m, 5H), 2,19 - 1,92 (m, 8H),
 1,88 - 1,70 (m, 4H), 1,58 - 1,41 (m, 4H), 1,35 - 1,23 (m, 4H).

LCMS масса/заряд = 889,4 [M+1]⁺.

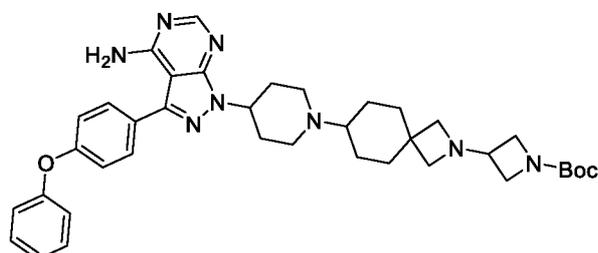
Пример 56.

25 5-(3-(7-(4-(4-Амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-
 ил)пиперидин-1-ил)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)азетидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-
 ил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 56)



Стадия 1.

трет-Бутил-3-(7-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)азетидин-1-карбоксилат (56а)



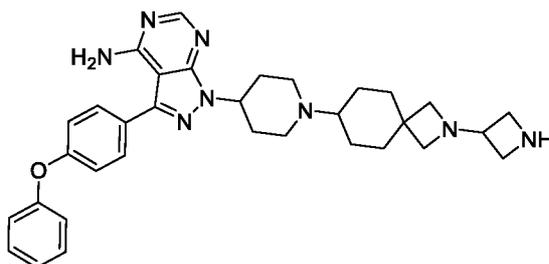
Гидрохлорид 1-(1-(2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (55b) (0,6 г) растворяли в 40 мл DCE и добавляли твердый бикарбонат натрия (247 мг, 2,94 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин., затем добавляли трет-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилат (337 мг, 1,97 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин., затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (0,52 г, 2,45 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. К реакционной системе медленно добавляли 60 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смешанный раствор экстрагировали с помощью DCM (80 мл × 3). Органическую фазу промывали с помощью 50 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 10: 1) с

получением трет-бутил-3-(7-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)азетидин-1-карбоксилата (56a) (0,44 г, выход за две стадии рассчитывали исходя из соединения 55a: 72%).

LCMS масса/заряд = 665,4 [M+1]⁺.

5 Стадия 2.

Гидрохлорид 1-(1-(2-(азетидин-3-ил)-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (56b)

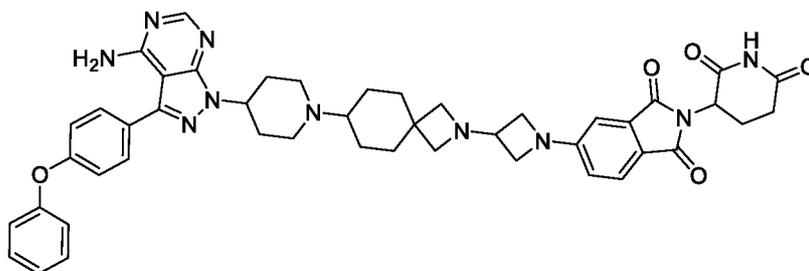


10 трет-Бутил-3-(7-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)азетидин-1-карбоксилат (56a) (250 мг, 0,38 ммоль) растворяли в 5 мл метанола и добавляли 15 мл 2 моль/л раствора этилацетата хлороводорода, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную систему непосредственно концентрировали при пониженном давлении с
15 получением неочищенного продукта гидрохлорида 1-(1-(2-(азетидин-3-ил)-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (56b) (0,28 г).

LCMS масса/заряд = 565,1 [M+1]⁺.

Стадия 5.

20 5-(3-(7-(4-(4-Амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)азетидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 56)



25 Гидрохлорид 1-(1-(2-(азетидин-3-ил)-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (56b) (0,28 г) растворяли в 15 мл DMSO и добавляли твердый бикарбонат натрия (127 мг, 1,51 ммоль), смесь перемешивали

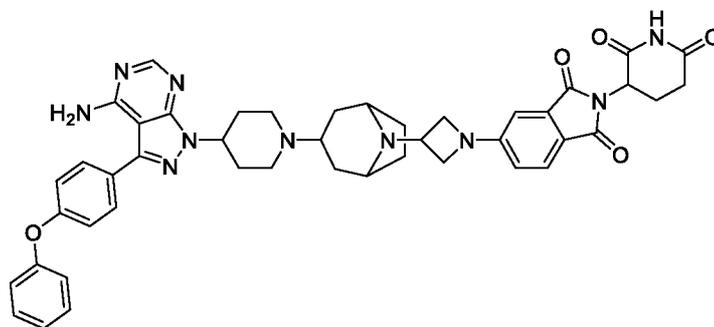
при комнатной температуре в течение 10 мин., затем добавляли 1,5 мл DIPEA и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (см. WO 2017197056 для получения информации о способе синтеза) (157 мг, 0,57 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 5 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли 50 мл воды и фильтровали. Твердое вещество собирали, промывали водой и полученное растворяли в 50 мл дихлорметана, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 15: 1) с получением 5-(3-(7-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)азетидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 56) (110 мг, выход за две стадии рассчитывали исходя из соединения 56а: 35%).

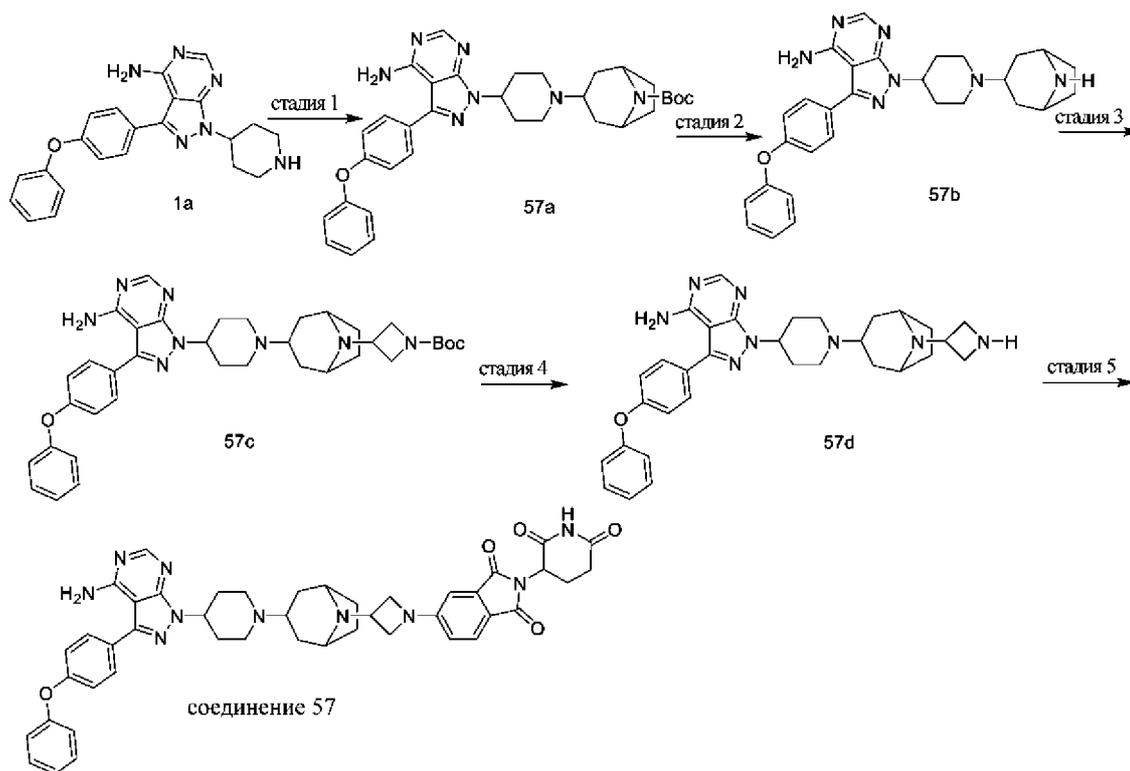
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,64 (br.s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,68 - 7,59 (m, 3H), 7,42 - 7,34 (m, 2H), 7,20 - 7,10 (m, 3H), 7,10 - 7,04 (m, 2H), 6,77 (d, 1H), 6,50 (dd, 1H), 5,75 (br.s, 2H), 4,92 (dd, 1H), 4,85 - 4,68 (m, 1H), 4,07 - 3,96 (m, 2H), 3,88 - 3,78 (m, 2H), 3,72 - 3,62 (m, 1H), 3,20 - 2,96 (m, 6H), 2,92 - 2,65 (m, 3H), 2,58 - 2,28 (m, 5H), 2,17 - 2,07 (m, 2H), 2,07 - 2,03 (m, 2H), 2,03 - 1,97 (m, 1H), 1,91 - 1,81 (m, 2H), 1,53 - 1,42 (m, 2H), 1,39 - 1,30 (m, 2H).

LCMS масса/заряд = 821,2 [M+1]⁺.

Пример 57.

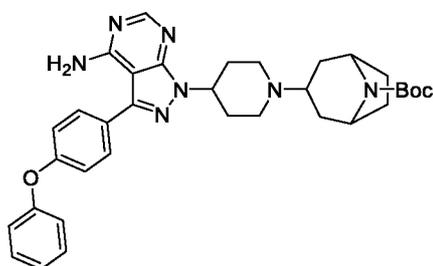
5-(3-(3-(4-(4-Амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)азетидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 57)





Стадия 1.

трет-Бутил-3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (57a)



5

10

15

3-(4-Феноксифенил)-1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (1a) (см. *J. Med. Chem.* 2015, 58, 9625-9638 для получения информации о способе синтеза) (5,0 г, 12,94 ммоль) растворяли в 85 мл DCE и добавляли трет-бутил-3-оксо-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (5,82 г, 25,83 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 2 ч. и затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (8,23 г, 38,83 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. К реакционному раствору медленно добавляли 100 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смешанный раствор экстрагировали с помощью DCM (120 мл × 3). Органическую фазу промывали с помощью 150 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли и очищали посредством

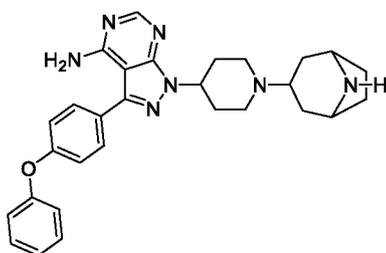
колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 20: 1) с получением трет-бутил-3-(4-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (57a) (0,4 г, выход: 5%).

5 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,36 (s, 1H), 7,68 - 7,61 (m, 2H), 7,42 - 7,35 (m, 2H), 7,21 - 7,05 (m, 5H), 5,53 (br.s, 2H), 4,85 - 4,65 (m, 1H), 4,40 - 4,15 (m, 2H), 3,18 - 2,99 (m, 2H), 2,98 - 2,82 (m, 1H), 2,48 - 2,30 (m, 4H), 2,11 - 1,91 (m, 4H), 1,83 - 1,59 (m, 6H), 1,47 (s, 9H).

LCMS масса/заряд = 596,4 $[\text{M}+1]^+$.

Стадия 2.

10 Гидрохлорид 1-(1-(8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (57b)

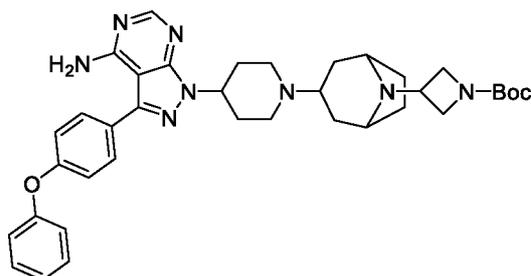


15 трет-Бутил-3-(4-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (57a) (0,38 г, 0,64 ммоль) растворяли в 5 мл метанола и добавляли 25 мл 2 моль/л раствора этилацетата хлороводорода, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакции систему непосредственно концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта гидрохлорида 1-(1-(8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (57b) (0,4 г).

LCMS масса/заряд = 496,3 $[\text{M}+1]^+$.

Стадия 3.

20 трет-Бутил-3-(3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)азетидин-1-карбоксилат (57c)

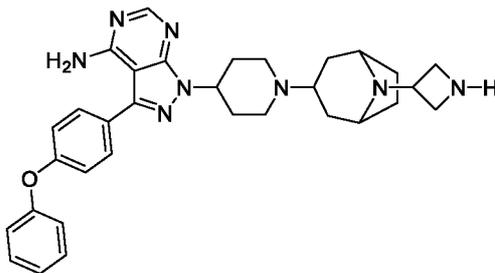


Вышеуказанный неочищенный продукт гидрохлорид 1-(1-(8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (57b) (0,17 г) растворяли в 20 мл DCE и добавляли твердый бикарбонат натрия (96 мг, 1,14 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин., затем добавляли N-Вос-азетидинон (96 мг, 0,56 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин., затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (0,18 г, 0,85 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. К реакционной системе медленно добавляли 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смешанный раствор экстрагировали с помощью DCM (50 мл × 3). Органическую фазу промывали с помощью 50 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 10: 1) с получением трет-бутил-3-(3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)азетидин-1-карбоксилата (57c) (0,16 г, выход за две стадии рассчитывали исходя из соединения 57a: 90%).

LCMS масса/заряд = 651,4 [M+1]⁺.

Стадия 4.

Гидрохлорид 1-(1-(8-(азетидин-3-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (57d)

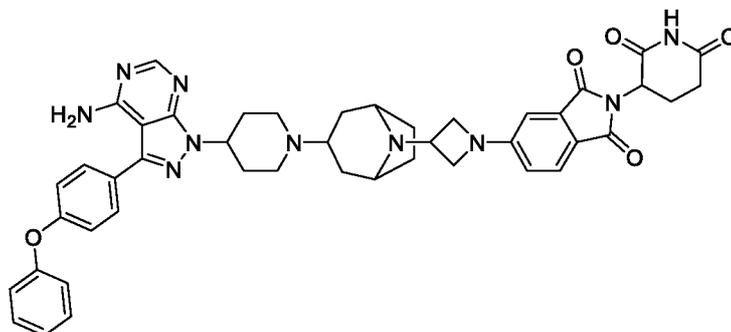


трет-Бутил-3-(3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)азетидин-1-карбоксилат (57c) (150 мг, 0,23 ммоль) растворяли в 5 мл метанола и добавляли 15 мл 2 моль/л раствора этилацетата хлороводорода, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную систему непосредственно концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта гидрохлорида 1-(1-(8-(азетидин-3-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (57d) (0,16 г).

LCMS масса/заряд = 551,3 [M+1]⁺.

Стадия 5.

5-((3-((3-((4-((4-Амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)азетидин-1-ил)-2-(2,6-
5 диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 57)



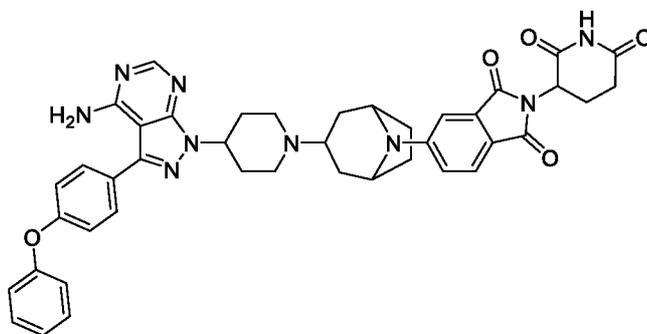
Вышеуказанный неочищенный продукт гидрохлорид 1-(1-(8-(азетидин-3-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (57d) (0,16 г) растворяли в 10 мл DMSO и добавляли твердый бикарбонат натрия (78 мг, 0,93 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин., затем добавляли 1,0 мл DIPEA и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (см. WO 2017197056 для получения информации о способе синтеза) (95 мг, 0,34 ммоль) и реакцию перемешивали при 80°C в течение 5 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли 50 мл воды и фильтровали. Твердое вещество собирали, промывали водой и полученное растворяли в 50 мл дихлорметана, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 15: 1) с получением 5-((3-((3-((4-((4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)азетидин-1-ил)-2-(2,6-
10 диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 57) (80 мг, выход за две стадии рассчитывали исходя из соединения 57с: 43%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,30 (br.s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,68 - 7,59 (m, 3H), 7,43 - 7,34 (m, 2H), 7,21 - 7,03 (m, 5H), 6,77 (d, 1H), 6,50 (dd, 1H), 5,68 (br.s, 2H), 4,92 (dd, 1H), 4,83 - 4,67 (m, 1H), 4,18 - 4,04 (m, 2H), 3,86 - 3,77 (m, 2H), 3,76 - 3,62 (m, 1H), 3,36 - 3,26 (m, 2H), 3,22 - 3,03 (m, 2H), 2,93 - 2,65 (m, 4H), 2,51 - 2,27 (m, 4H), 2,17 - 1,92 (m, 5H), 1,84 - 1,60 (m, 6H).

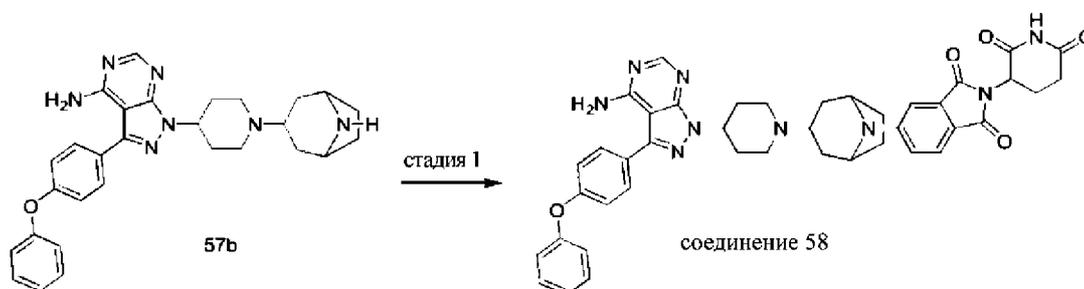
LCMS масса/заряд = 807,1 [M+1]⁺.

Пример 58.

5-(3-(4-(4-Амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 58)



5



Вышеуказанный неочищенный продукт гидрохлорид 1-(1-(8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (57b) (0,2 г) растворяли в 10 мл DMSO и добавляли твердый бикарбонат натрия (113 мг, 1,35 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин., затем добавляли 1,0 мл DIPEA и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (см. WO 2017197056 для получения информации о способе синтеза) (139 мг, 0,50 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 5 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли 20 мл воды и фильтровали. Твердое вещество собирали, промывали водой и полученное растворяли в 50 мл дихлорметана, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 15: 1) с получением 5-(3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 58) (110 мг, выход за две стадии рассчитывали исходя из соединения 57a: 46%).

20

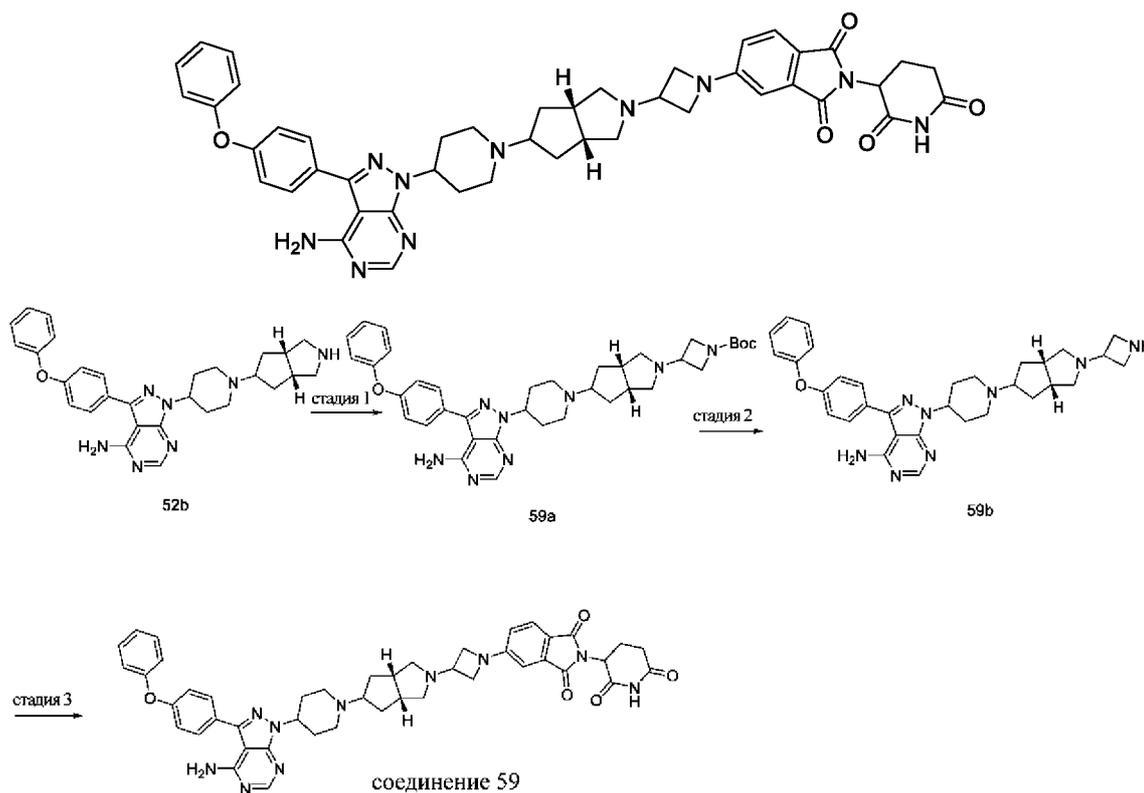
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,06 (br.s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,70 - 7,64 (m, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 2H), 7,41 - 7,33 (m, 2H), 7,19 - 7,03 (m, 6H), 6,92 (dd, 1H), 5,64 (br.s, 2H), 4,97 - 4,89 (m, 1H), 4,77 - 4,64 (m, 1H), 4,47 - 4,39 (m, 2H), 3,10 - 2,65 (m, 6H), 2,42 - 2,24 (m, 4H), 2,18 - 2,08

(m, 3H), 2,04 - 1,94 (m, 2H), 1,92 - 1,82 (m, 2H), 1,82 - 1,74 (m, 4H).

LCMS масса/заряд = 752,3 [M+1]⁺.

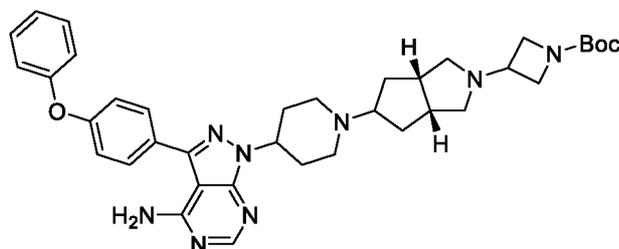
Пример 59.

5-((3aR,6aS)-5-(4-(4-Амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)азетидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 59)



Стадия 1.

10 трет-Бутил-3-((3aR,6aS)-5-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)азетидин-1-карбоксилат (59a)



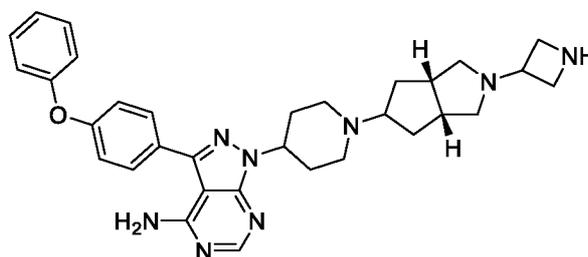
15 Вышеуказанный неочищенный продукт трифторацетат 1-(1-((3aR,6aS)-октагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)пиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (52b) (270 мг) растворяли в 6 мл DCE и при комнатной температуре последовательно добавляли 1-Вос-3-азетидион (188 мг, 1,10 ммоль), ледяную

уксусную кислоту (0,08 мл) и безводный сульфат натрия (400 мг), смесь перемешивали в течение 30 мин., добавляли затем триацетоксиборогидрид натрия (400 мг, 1,89 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. К реакционному раствору добавляли 50 мл воды, pH водной фазы регулировали до 10 с помощью 2 моль/л водного раствора гидроксида натрия и полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (30 мл × 3). Органическую фазу объединяли, промывали водой (20 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 10: 1-8: 1) с получением трет-бутил-3-((3aR,6aS)-5-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)азетидин-1-карбоксилата (59a) (265 мг, выход за две стадии рассчитывали исходя из соединения 52a: 96%).

LCMS масса/заряд = 651,4 [M+1]⁺.

Стадия 2.

1-((3aR,6aS)-2-(Азетидин-3-ил)октагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)пиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (59b)



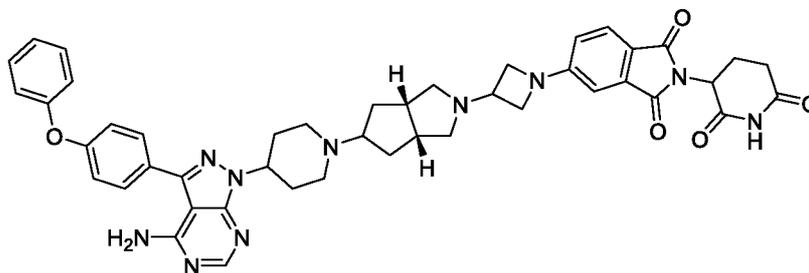
трет-Бутил-3-((3aR,6aS)-5-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)азетидин-1-карбоксилат (59a) (210 мг, 0,32 ммоль) растворяли в 2 мл дихлорметана и добавляли 1 мл трифторуксусной кислоты, смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение 2,5 ч. pH реакционного раствора регулировали до 10 с помощью 2 моль/л водный раствор гидроксида натрия и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (10 мл × 3). Органическую фазу объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта 1-((3aR,6aS)-2-(азетидин-3-ил)гексагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)пиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (59b) (165 мг).

LCMS масса/заряд = 551,4 [M+1]⁺.

Стадия 3.

5-(3-((3aR,6aS)-5-(4-(4-Амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-

ил)пиперидин-1-ил)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)азетидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 59)



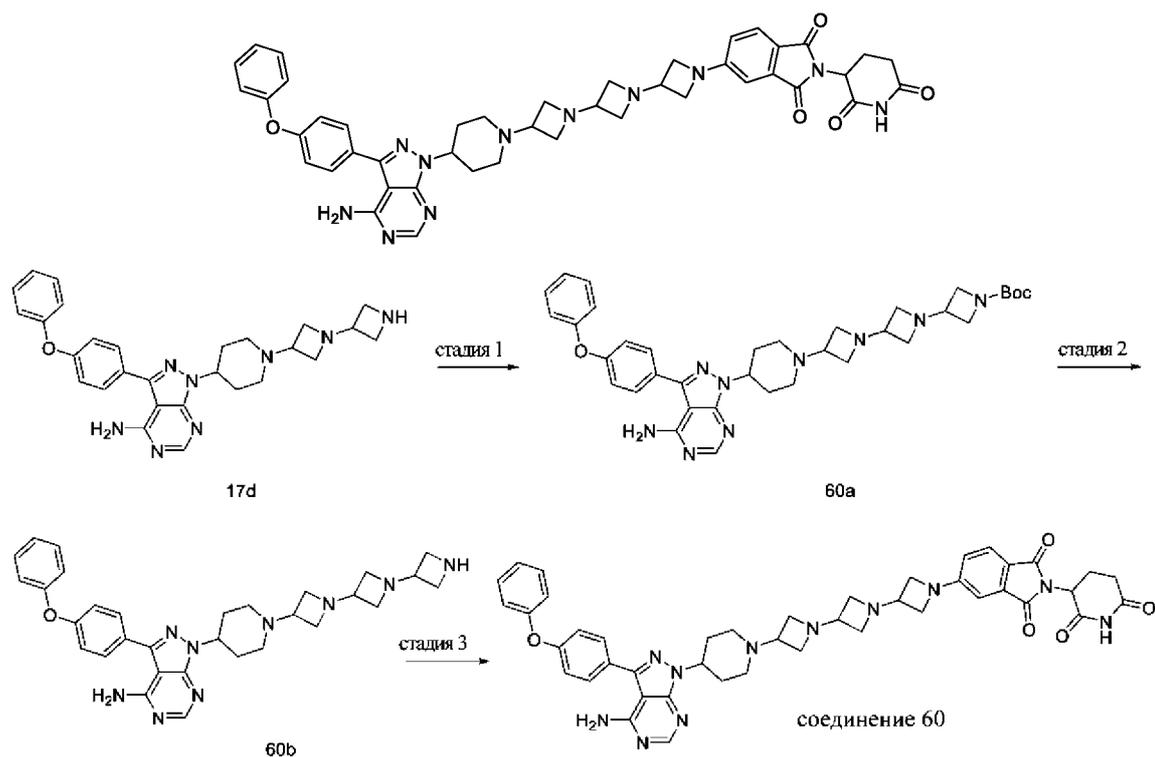
Вышеуказанный неочищенный продукт 1-(1-((3aR,6aS)-2-(азетидин-3-ил)гексагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)пиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (59b) (165 мг) растворяли в 5 мл DMSO и при комнатной температуре добавляли 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (см. WO 2017197056 для получения информации о способе синтеза) (82 мг, 0,30 ммоль) и диизопропилэтиламин (194 мг, 1,50 ммоль), смесь нагревали до 80°C и подвергали реакции в течение 4 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, затем выливали в 20 мл воды и водную фазу экстрагировали смешанным растворителем, представляющим собой дихлорметан/метанол (об./об.) = 10: 1 (30 мл × 3). Органическую фазу объединяли, промывали с помощью 50 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 15: 1-8: 1) с получением 5-(3-((3aR,6aS)-5-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-азетидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 59) (108 мг, выход за две стадии рассчитывали исходя из соединения 59a: 42%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,36 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,68 - 7,58 (m, 3H), 7,43 - 7,33 (m, 2H), 7,22 - 7,02 (m, 5H), 6,77 (d, 1H), 6,50 (dd, 1H), 5,43 (br.s, 2H), 4,93 (dd, 1H), 4,82 - 4,68 (m, 1H), 4,11 - 4,03 (m, 2H), 3,94 - 3,83 (m, 2H), 3,51 - 3,42 (m, 1H), 3,23 - 3,11 (m, 2H), 2,94 - 2,63 (m, 4H), 2,62 - 2,30 (m, 8H), 2,28 - 2,16 (m, 3H), 2,16 - 2,08 (m, 1H), 2,06 - 1,95 (m, 2H), 1,44 - 1,22 (m, 3H).

LCMS масса/заряд = 807,4 [M+1]⁺.

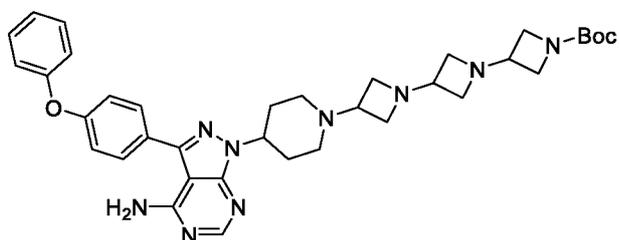
Пример 60.

5-(3-(4-(4-Амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-[1,3':1',3''-теразетидин]-1''-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 60)



Стадия 1.

5 трет-Бутил-3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-[1,3':1',3''-теразетидин]-1''-карбоксилат (60a)



10 1-[1-[1-(Азетидин-3-ил)азетидин-3-ил]-4-пиперидил]-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (17d) (496 мг, 1,00 ммоль) растворяли в 10 мл DCE и при комнатной температуре последовательно добавляли 1-Вос-3-азетидион (342 мг, 2,00 ммоль), ледяную уксусную кислоту (0,15 мл) и безводный сульфат натрия (800 мг), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин., затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (726 мг, 3,43 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. К реакционному раствору добавляли 50 мл воды, pH водной фазы регулировали до 10 с помощью 2 н. водного раствора гидроксида натрия и полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (30 мл × 3). Органическую фазу объединяли, промывали водой (20 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 10:

15

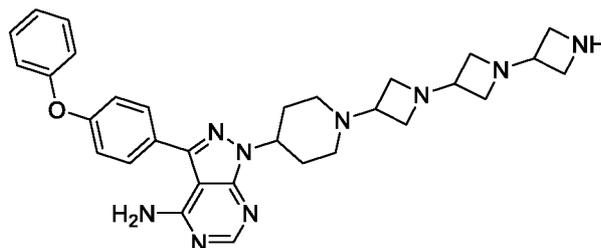
1-8: 1) с получением трет-бутил-3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-[1,3':1',3"-теразетидин]-1"-карбоксилата (60a) (521 мг, выход: 80%).

LCMS масса/заряд = 652,5 [M+1]⁺.

5

Стадия 2.

1-(1-([1,3':1',3"-Теразетидин]-3-ил)пиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (60b)



10

трет-Бутил-3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-[1,3':1',3"-теразетидин]-1"-карбоксилат (60a) (143 мг, 0,22 ммоль) растворяли в 4 мл дихлорметана и добавляли 2 мл трифторуксусной кислоты, смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение 1,5 ч. pH реакционного раствора регулировали до 10 с помощью 2 моль/л водного раствора гидроксида натрия и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (10 мл × 3). Органическую фазу объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта 1-(1-([1,3':1',3"-теразетидин]-3-ил)пиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (60b) (113 мг).

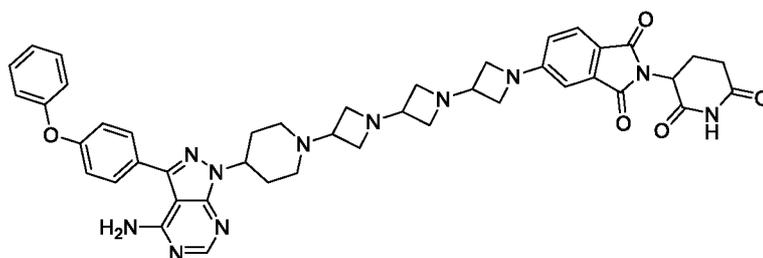
15

LCMS масса/заряд = 552,4 [M+1]⁺.

Стадия 3.

20

5-(3-(4-(4-Амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-[1,3':1',3"-теразетидин]-1"-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 60)



25

Вышеуказанный неочищенный продукт 1-(1-([1,3':1',3"-теразетидин]-3-ил)пиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (60b) (113 мг) растворяли в 5 мл DMSO и при комнатной температуре добавляли 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-

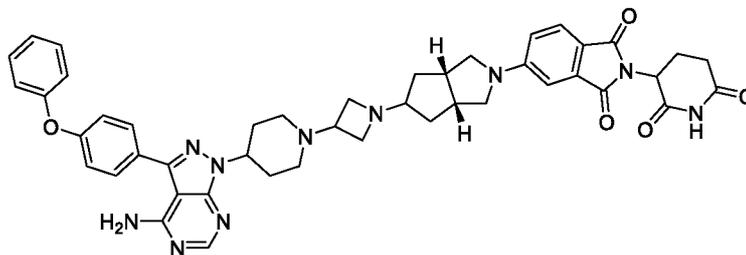
фторизоиндолин-1,3-дион (см. WO 2017197056 для получения информации о способе синтеза) (55 мг, 0,20 ммоль) и диизопропилэтиламин (129 мг, 1,00 ммоль), смесь нагревали до 80°C и подвергали реакции в течение 3,5 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, затем выливали в 20 мл воды и водную фазу экстрагировали смешанным растворителем, представляющим собой дихлорметан/метанол (об./об.) = 10: 1 (30 мл × 3). Органическую фазу объединяли, промывали с помощью 40 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 15: 1-8: 1) с получением 5-(3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-[1,3':1',3''-теразетидин]-1''-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 60) (99 мг, выход за две стадии рассчитывали исходя из соединения 60a: 56%).

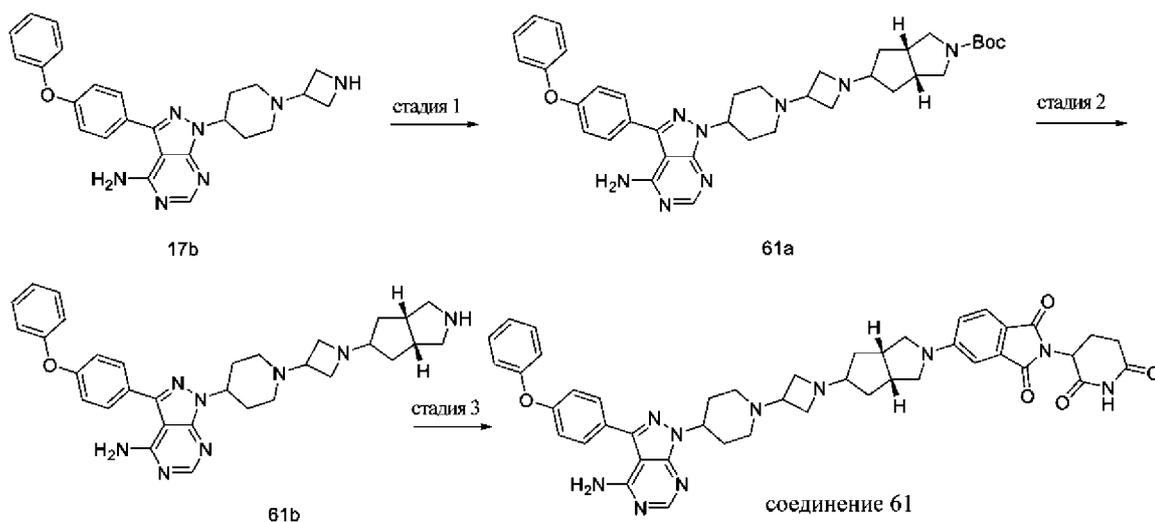
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,37 (s, 1H), 7,68 - 7,59 (m, 3H), 7,43 - 7,35 (m, 2H), 7,21 - 7,11 (m, 3H), 7,11 - 7,05 (m, 2H), 6,76 (d, 1H), 6,49 (dd, 1H), 5,72 (br.s, 2H), 4,96 - 4,87 (m, 1H), 4,84 - 4,70 (m, 1H), 4,08 - 3,96 (m, 2H), 3,88 - 3,78 (m, 2H), 3,69 - 3,60 (m, 1H), 3,60 - 3,51 (m, 2H), 3,44 - 3,32 (m, 3H), 3,18 - 2,96 (m, 5H), 2,96 - 2,64 (m, 5H), 2,50 - 2,33 (m, 2H), 2,16 - 1,97 (m, 5H).

LCMS масса/заряд = 808,4 [M+1]⁺.

Пример 61.

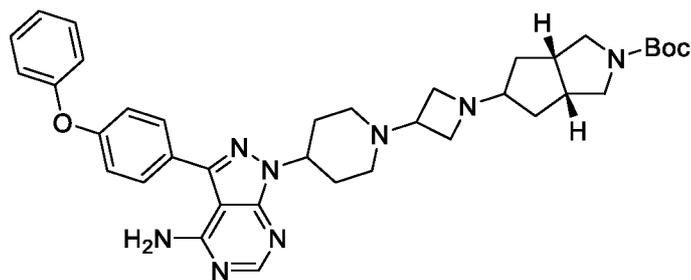
5-((3aR,6aS)-5-(3-(4-(4-Амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)азетидин-1-ил)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 61)





Стадия 1.

трет-Бутил-(3aR,6aS)-5-(3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)азетидин-1-ил)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (61a)

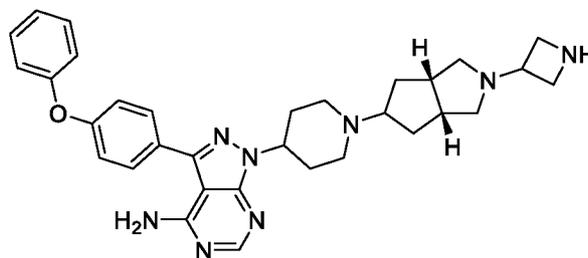


1-[1-(Азетидин-3-ил)-4-пиперидил]-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (17b) (650 мг, 1,47 ммоль) растворяли в 12 мл DCE и при комнатной температуре последовательно добавляли трет-бутил-(3aR,6aS)-5-оксо гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (451 мг, 2,00 ммоль), ледяную уксусную кислоту (0,14 мл) и безводный сульфат натрия (700 мг), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин., затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (636 мг, 3,00 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. К реакционному раствору добавляли 50 мл воды, рН водной фазы регулировали до 10 с помощью 2 моль/л водного раствора гидроксида натрия и полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (30 мл \times 3). Органическую фазу объединяли, промывали водой (20 мл \times 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 10: 1-8: 1) с получением трет-бутил-(3aR,6aS)-5-(3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)азетидин-1-ил)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (61a) (310 мг, выход: 32%).

LCMS масса/заряд = 651,4 [M+1]⁺.

Стадия 2.

1-(1-((3aR,6aS)-2-(Азетидин-3-ил)октагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)пиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (61b)



5

трет-Бутил-(3aR,6aS)-5-(3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)азетидин-1-ил)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (61a) (310 мг, 0,48 ммоль) растворяли в 3 мл дихлорметана и добавляли 2 мл трифторуксусной кислоты, смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение 2,5 ч. pH реакционного раствора регулировали до 10 с помощью 2 моль/л водного раствора гидроксида натрия и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (10 мл × 3). Органическую фазу объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта 1-(1-((3aR,6aS)-2-(азетидин-3-ил)октагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)пиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амина (61b) (255 мг).

10

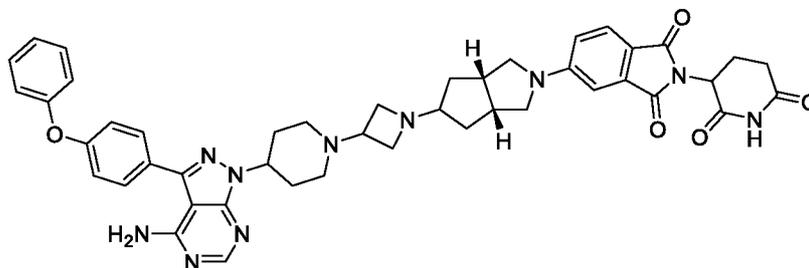
15

LCMS масса/заряд = 551,4 [M+1]⁺.

Стадия 3.

5-((3aR,6aS)-5-(3-(4-(4-Амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)азетидин-1-ил)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 61)

20



Вышеуказанный неочищенный продукт 1-(1-((3aR,6aS)-2-(азетидин-3-ил)октагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)пиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (61b) (200 мг) растворяли в 8 мл DMSO и при комнатной температуре добавляли 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (см. WO

25

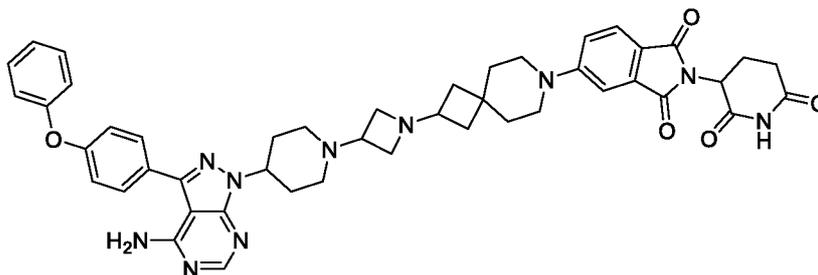
2017197056 для получения информации о способе синтеза) (99 мг, 0,36 ммоль) и диизопропилэтиламин (233 мг, 1,80 ммоль), смесь нагревали до 80°C и подвергали реакции в течение 4 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, затем выливали в 20 мл воды и водную фазу экстрагировали смешанным растворителем, представляющим собой дихлорметан/метанол (об./об.) = 10: 1 (30 мл × 3). Органическую фазу объединяли, промывали с помощью 50 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 15: 1-8: 1) с получением 5-((3aR,6aS)-5-(3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)азетидин-1-ил)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 61) (148 мг, выход за две стадии рассчитывали исходя из соединения 61a: 49%).

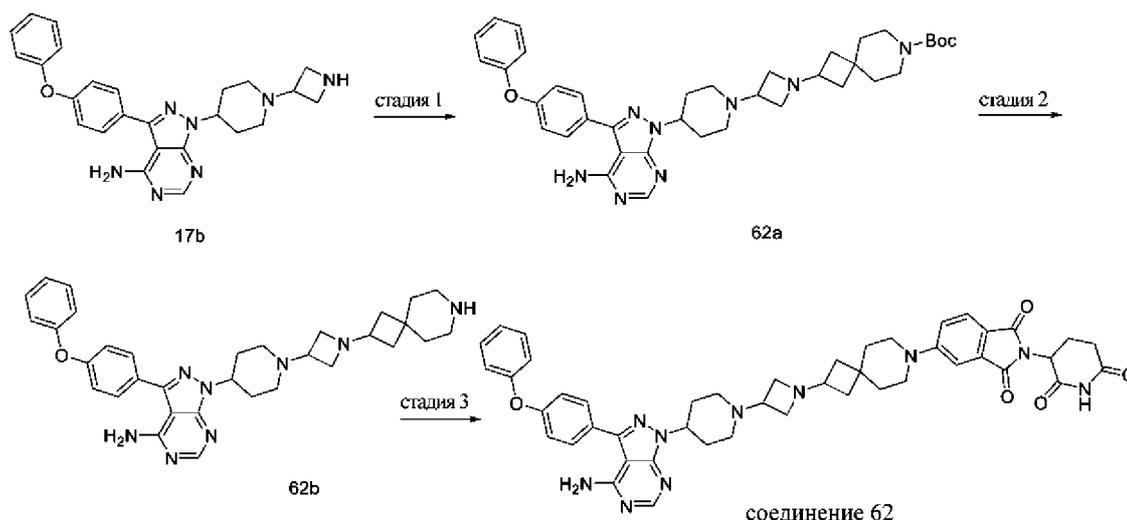
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,52 (br.s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,69 - 7,60 (m, 3H), 7,44 - 7,34 (m, 2H), 7,24 - 7,02 (m, 5H), 6,96 (d, 1H), 6,67 (dd, 1H), 5,48 (br.s, 2H), 4,92 (dd, 1H), 4,83 - 4,70 (m, 1H), 3,70 - 3,43 (m, 4H), 3,42 - 3,30 (m, 2H), 3,10 - 2,65 (m, 10H), 2,49 - 2,32 (m, 2H), 2,16 - 1,94 (m, 6H), 1,52 - 1,20 (m, 4H).

LCMS масса/заряд = 807,4 [M+1]⁺.

Пример 62.

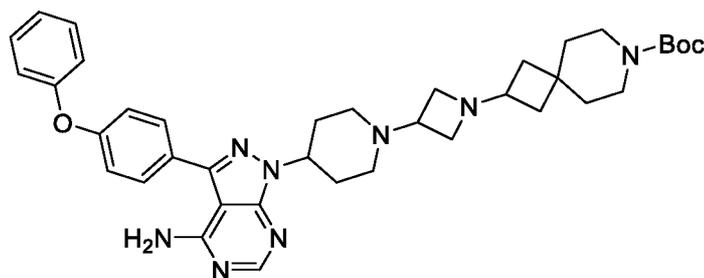
5-(2-(3-(4-(4-Амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)азетидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 62)





Стадия 1.

трет-Бутил-2-(3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)азетидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (62a)



5

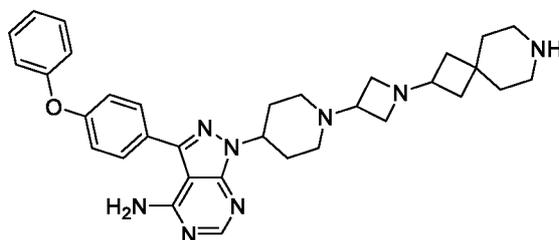
1-[1-(Азетидин-3-ил)-4-пиперидил]-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (17b) (650 мг, 1,47 ммоль) растворяли в 12 мл DCE и при комнатной температуре последовательно добавляли трет-бутил-2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (479 мг, 2,00 ммоль), ледяную уксусную кислоту (0,14 мл) и безводный сульфат натрия (700 мг), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин., затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (636 мг, 3,00 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. К реакционному раствору добавляли 50 мл воды, рН водной фазы регулировали до 10 с помощью 2 моль/л водного раствора гидроксида натрия и полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (30 мл × 3). Органическую фазу объединяли, промывали водой (20 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 10:1-8: 1) с получением трет-бутил-2-(3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)азетидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (62a) (404 мг, выход: 41%).

20

LCMS масса/заряд = 665,4 [M+1]⁺.

Стадия 2.

1-(1-(1-(7-Азаспиро[3.5]нонан-2-ил)азетидин-3-ил)пиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (62b)

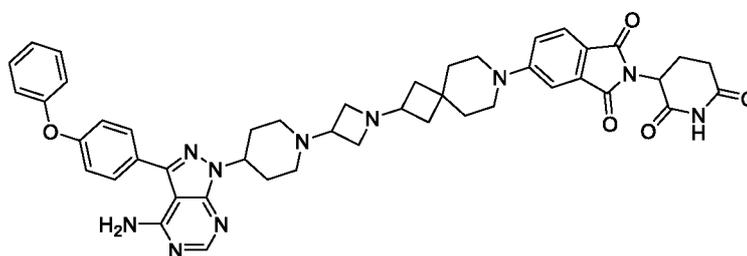


5 трет-Бутил-2-(3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)азетидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (62a) (200 мг, 0,30 ммоль) растворяли в 2 мл дихлорметана и добавляли 1 мл трифторуксусной кислоты, смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение 2 ч. pH реакционного
10 раствора регулировали до 10 с помощью 2 моль/л водного раствора гидроксида натрия и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (10 мл × 3). Органическую фазу объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта 1-(1-(1-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)азетидин-3-ил)пиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (62b) (161 мг).

15 LCMS масса/заряд = 565,4 [M+1]⁺.

Стадия 3.

5-(2-(3-(4-(4-Амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)азетидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 62)



20 Вышеуказанный неочищенный продукт 1-(1-(1-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)азетидин-3-ил)пиперидин-4-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин (62b) (161 мг) растворяли в 6 мл DMSO и при комнатной температуре добавляли 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (см. WO 2017197056 для получения информации о способе синтеза) (80 мг, 0,29 ммоль) и диизопропилэтиламин (188 мг, 1,45 ммоль), смесь нагревали до 80°C и подвергали реакции в течение 4 ч. Реакционный
25

раствор охлаждали до комнатной температуры, затем выливали в 20 мл воды и водную фазу экстрагировали смешанным растворителем, представляющим собой дихлорметан/метанол (об./об.) = 10: 1 (30 мл × 3). Органическую фазу объединяли, промывали с помощью 50 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт отделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 15: 1-8: 1) с получением 5-(2-(3-(4-(4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)азетидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 62) (128 мг, выход за две стадии рассчитывали исходя из соединения 62а: 52%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,34 (br.s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,70 - 7,60 (m, 3H), 7,43 - 7,33 (m, 2H), 7,27 - 7,24 (m, 1H), 7,20 - 6,99 (m, 6H), 5,82 (br.s, 2H), 5,00 - 4,89 (m, 1H), 4,85 - 4,71 (m, 1H), 3,67 - 3,51 (m, 2H), 3,46 - 3,21 (m, 5H), 3,16 - 2,66 (m, 8H), 2,50 - 2,33 (m, 2H), 2,20 - 1,92 (m, 7H), 1,87 - 1,61 (m, 6H).

LCMS масса/заряд = 821,4 [M+1]⁺.

Пример испытания

1. Эксперимент по изучению ингибирования клеточной пролиферации

Клетки SU-DHL-4, Mino и SU-DHL-6 в среде для культивирования, представляющей собой RPMI1640+10% FBS, культивировали в инкубаторе при 37°C в условиях 5% CO₂. Клетки высевали в 96-луночный планшет. В частности, клетки SU-DHL-4 высевали из расчета 20000/лунка, клетки Mino и SU-DHL-6 высевали из расчета 5000/лунка при 90 мкл/лунка. В каждую лунку добавляли 10 мкл соединений в разных концентрациях. Для каждой концентрации были предусмотрены лунки в 3 повторностях, и последний ряд, в который добавляли DMSO, применяли в качестве контрольной группы со средой-носителем. Культивирование продолжали в течение 72 часов при 37°C в условиях 5% CO₂. Через 72 часа в каждую лунку добавляли 100 мкл реагента для выявления (Cell Viability Assay, Promega, G7573) и культуры перемешивали до однородности в течение 2 минут и инкубировали при комнатной температуре в течение 10 минут. Значение сигнала флуоресценции измеряли с помощью считывающего устройства для микропланшетов (PHERAstar FSX). Значение IC₅₀ соединения в отношении ингибирования клеточной пролиферации рассчитывали с помощью программного обеспечения Origin 9.2, и показатель ингибирования при наиболее высокой концентрации соединения (макс. ингиб. %) рассчитывали по формуле (1).

Макс. ингиб., % = (1-T72 группы введения/T72 группы со средой-носителем) × 100

Формула (1).

Клетки OCI-LY10 и TMD-8 в среде для культивирования, представляющей собой RPMI1640+10% FBS, культивировали в инкубаторе при 37°C в условиях 5% CO₂. Клетки высевали в 96-луночный планшет. В частности, клетки OCI-LY10 высевали из расчета 10000/луночка и клетки TMD-8 высевали из расчета 8000/луночка при 90 мкл/луночка. Данные клетки культивировали при 37°C в условиях 5% CO₂ в течение ночи. На следующий день в каждую лунку добавляли 10 мкл соединений в разных концентрациях. Для каждой концентрации были предусмотрены лунки в 3 повторностях, и последний ряд, в который добавляли DMSO, применяли в качестве контрольной группы со средой-носителем. Культивирование продолжали в течение 72 часов при 37°C в условиях 5% CO₂. Через 72 часа в каждую лунку добавляли 50 мкл реагента для выявления (Cell Viability Assay, Promega, G7573) и культуры перемешивали до однородности в течение 2 минут и инкубировали при комнатной температуре в течение 10 минут. Значение сигнала флуоресценции измеряли с помощью считывающего устройства для планшетов Envision2104 (PerkinElmer). Показатель ингибирования рассчитывали с использованием формулы (2), где показатель RLU_{соединение} представлял собой считанное показание для группы, получавшей обработку лекарственным средством, показатель RLU_{контроль} представлял собой среднее значение для контрольной группы со средой-носителем, и показатель RLU_{холостой раствор} представлял собой среднее значение для лунок, не содержащих клетки. Значение IC₅₀ рассчитывали с помощью программного обеспечения GraphPad Prism.

$$IR (\%) = (1 - (RLU_{\text{соединение}} - RLU_{\text{холостой раствор}}) / (RLU_{\text{контроль}} - RLU_{\text{холостой раствор}})) * 100\%$$

формула (2)

Полученные значения IC₅₀ в отношении ингибирования пролиферации клеток Mino были показаны в таблице 1.

Таблица 1. Значение IC₅₀ в отношении ингибирования пролиферации клеток Mino

Номер серии	Номер соединения	IC ₅₀ (нМ)
1	P13I*	844
2	Соединение 2	633
3	Соединение 6	421
4	Соединение 8	309
5	Соединение 9	367
6	Соединение 10	405

7	Соединение 11	114
8	Соединение 12	183
9	Соединение 13	677
10	Соединение 17	20
11	Соединение 17-а	8,0
12	Соединение 17-б	7,2
13	Соединение 18-1	18
14	Соединение 19	48
15	Соединение 20-1	32
16	Соединение 23	295
17	Соединение 24	629
18	Соединение 25	282
19	Соединение 27	503
20	Соединение 32	188
21	Соединение 38	81
22	Соединение 39	41
23	Соединение 40	7,3
24	Соединение 41	10,3
25	Соединение 42	15
26	Соединение 43	10
27	Соединение 44	15
28	Соединение 45	9,6
29	Соединение 46-1	27
30	Соединение 49-1	113
31	Соединение 49-2	10
32	Соединение 50	112
33	Соединение 54	200
34	Соединение 59	501
35	Соединение 60	165
36	Соединение 61	100
37	Соединение 62	38

*Примечание: обозначает трифторацетат соединения.

Полученные значения макс. ингиб. в % в отношении ингибирования пролиферации клеток Mino показаны в таблице 1-1.

Таблица 1-1. Значение макс. ингиб. в % в отношении ингибирования пролиферации клеток

Номер серии	Номер соединения	Макс. ингиб. клеток Mino, %
1	Соединение 15	99,8
2	Соединение 16	99,7
3	Соединение 26	74,3
4	Соединение 29	71,2
5	Соединение 30	82,5
6	Соединение 31	78,3
7	Соединение 48	95,7
8	Соединение 51	99,7
9	Соединение 52	99,7
10	Соединение 53	99,6
11	Соединение 55	99,9
12	Соединение 56	99,9
13	Соединение 57	99,2
14	Соединение 58	95,3

Полученные значения IC_{50} в отношении ингибирования пролиферации клеток SU-DHL-4 показаны в таблице 2.

Таблица 2. Значение IC_{50} в отношении ингибирования клеток SU-DHL-4

Номер серии	Номер соединения	IC_{50} (нМ)
1	P13I*	1184
2	Соединение 2	41
3	Соединение 8	255
4	Соединение 9	295
5	Соединение 11	189
6	Соединение 12	56
7	Соединение 13	70
8	Соединение 14	60
9	Соединение 17	367
10	Соединение 17-a	481
11	Соединение 17-b	460
12	Соединение 18-1	20
13	Соединение 19-1	394
14	Соединение 32	330

15	Соединение 37	631
16	Соединение 38	469
17	Соединение 40	74
18	Соединение 41	329
19	Соединение 42	382
20	Соединение 43	330
21	Соединение 45	110

*Примечание: обозначает трифторацетат соединения.

Полученные значения макс. ингиб. в % в отношении ингибирования пролиферации клеток SU-DHL-4 показаны в таблице 2-1.

Таблица 2-1. Значение макс. ингиб. в % в отношении ингибирования пролиферации клеток SU-DHL-4

Номер серии	Номер соединения	Макс. ингиб. SU-DHL-4, %
1	Соединение 34-а	94,4
2	Соединение 34-б	99,2
3	Соединение 36-а	99,6
4	Соединение 36-б	99,8

Полученные значения IC_{50} в отношении ингибирования пролиферации клеток SU-DHL-6 показаны в таблице 2-2.

Таблица 2-2. Значение IC_{50} в отношении ингибирования клеток SU-DHL-6

Номер серии	Номер соединения	IC_{50} (нМ)
1	P13I*	1638
2	Соединение 2	26
3	Соединение 6	166
4	Соединение 8	399
5	Соединение 9	155
6	Соединение 10	77
7	Соединение 11	109
8	Соединение 12	106
9	Соединение 14	86
10	Соединение 17	744
11	Соединение 17-а	524
12	Соединение 17-б	662

13	Соединение 18-1	29
14	Соединение 19	782
15	Соединение 32	393
16	Соединение 38	888
17	Соединение 40	54
18	Соединение 41	670
19	Соединение 42	177
20	Соединение 43	407
21	Соединение 45	125

*Примечание: обозначает трифторацетат соединения.

Полученные значения IC_{50} в отношении ингибирования пролиферации клеток ОСI-LY10 показаны в таблице 2-3.

Таблица 2-3. Значение IC_{50} в отношении ингибирования клеток ОСI-LY10

Номер серии	Номер соединения	IC_{50} (нМ)
1	P13I*	29
2	Соединение 8	3
3	Соединение 17	5
4	Соединение 18-1	4
5	Соединение 19-1	23
6	Соединение 40	3
7	Соединение 42	3
8	Соединение 45	3

*Примечание: обозначает трифторацетат соединения.

5

Полученные значения IC_{50} в отношении ингибирования пролиферации клеток TMD-8 показаны в таблице 2-4.

Таблица 2-4. Значение IC_{50} в отношении ингибирования клеток TMD-8

Номер серии	Номер соединения	IC_{50} (нМ)
1	P13I*	104
2	Соединение 8	22
3	Соединение 17	22
4	Соединение 18-1	8
5	Соединение 19-1	14
6	Соединение 40	12

G1	3	Соединение по настоящему изобретению	5	1	5	Плазма крови	Внутривенно	5% DMSO + 5% солютол + 90% солевой раствор
G2	3	Соединение по настоящему изобретению	20	2	10	Плазма крови	Внутрижелудочно	0,5% МС

*Доза рассчитана по свободному основанию.

Отбор образцов: перед введением и после введения 0,1 мл крови отбирали из глазницы крыс в условиях анестезии изофлураном и помещали в пробирку для центрифугирования EDTAK2. Центрифугирование проводили при 5000 об./мин. и 4°C в течение 10 мин. и собирали плазму крови.

Моменты времени для сбора плазмы крови в группе G1: 0, 5 мин., 15 мин., 30 мин., 1 ч., 2 ч., 4 ч., 6 ч., 8 ч. и 24 ч.

Моменты времени для сбора плазмы крови в группе G2: 0, 15 мин., 30 мин., 1 ч., 2 ч., 4 ч., 6 ч., 8 ч. и 24 ч.

Перед проведением анализа и выявлением все образцы хранили при -80°C. Образцы подвергали количественному анализу посредством LC-MS/MS. Результаты показаны в таблице 4.

Таблица 4. Фармакокинетические параметры соединений в плазме крови крыс

Тестируемые соединения	Режим введения*	AUC _{0-t} (нг/мл·ч.)	F (%)
P13I**	i.g. (20 мг/кг)	0 [#]	0 [#]
Соединение 1	i.g. (20 мг/кг)	479 ± 197	Н. д.
Соединение 2	i.g. (20 мг/кг)	18,6 ± 2,8	Н. д.
Соединение 3	i.g. (20 мг/кг)	211 ± 46	Н. д.
Соединение 4	i.g. (20 мг/кг)	36,0 ± 10	Н. д.
Соединение 5	i.g. (20 мг/кг)	81,7 ± 68	Н. д.
Соединение 6	i.g. (20 мг/кг)	328 ± 41	Н. д.

Соединение 7	i.g. (20 мг/кг)	105 ± 54	Н. д.
Соединение 8	i.g. (20 мг/кг)	634 ± 238	11,8 ± 4,4
Соединение 9	i.g. (20 мг/кг)	8,93 ± 4,3	Н. д.
Соединение 17	i.g. (20 мг/кг)	2344 ± 274	6,57 ± 0,77
Соединение 18-1	i.g. (20 мг/кг)	218 ± 68	Н. д.
Соединение 19-1	i.g. (20 мг/кг)	1263 ± 117	Н. д.
Соединение 20-1	i.g. (20 мг/кг)	891 ± 164	Н. д.
Соединение 21	i.g. (20 мг/кг)	3205 ± 973	12,4 ± 3,8
Соединение 32	i.g. (20 мг/кг)	322 ± 64	Н. д.
Соединение 37	i.g. (20 мг/кг)	473 ± 105	Н. д.
Соединение 49-2	i.g. (20 мг/кг)	475 ± 237	4,14 ± 2,1

*Примечание: i.g. (внутрижелудочное) введение соединений.

**Примечание: обозначает трифторацетат соединения.

#Примечание: концентрация в каждой точке выявления была ниже, чем нижняя граница количественного определения, на 0,5 нг/мл.

5 Вывод: соединения, синтезированные с применением методики по настоящему изобретению, обладали определенной биологической доступностью при пероральном введении у крыс.

3. Эксперимент по изучению фармакокинетики на примере мышей

10 **Цель:** в ходе данного эксперимента мышам ICR вводили внутривенно и внутрижелудочно разовую дозу каждого тестируемого соединения, измеряли показатели концентрации тестируемого соединения в плазме крови мышей и оценивали фармакокинетические характеристики и биологическую доступность тестируемого соединения у мышей.

15 **Подопытные животные:** самцы мышей ICR, 20–25 г, в возрасте 6–8 недель, 24 мыши/соединение. Подопытных животных приобретали в CHENGDU DOSSY EXPERIMENTAL ANIMALS CO., LTD.

20 **Способ проведения эксперимента:** в день проведения эксперимента 24 мыши ICR группировали произвольным образом в зависимости от их массы тела. Животных лишали пищи при сохранении доступа к воде в течение 12–14 часов за один день до введения тестируемого соединения и кормили через 4 часа после введения. Информация о введении показана в таблице 5.

Таблица 5

Группа	Число мышей	Информация о введении						
		Тестируемое соединение	Доза вводимого средства* (мг/кг)	Концентрация вводимого средства (мг/мл)	Объем вводимого средства (мл/кг)	Собранные образцы	Режим введения	Среденоситель
G1	9	Соединение по настоящему изобретению	5	1	5	Плазма крови	Внутривенно	5% DMSO + 5% солютол + 90% солевой раствор
G2	15	Соединение Соединение	10	1	10	Плазма крови	Перорально (внутрижелудочно)	0,5% МС

*Доза рассчитана по свободному основанию.

Отбор образцов: перед введением и после введения 0,06 мл крови отбирали из глазницы мышей в условиях анестезии изофлураном и помещали в пробирку для центрифугирования EDTA_K₂. Центрифугирование проводили при 5000 об./мин. и 4°C в течение 10 мин. и собирали плазму крови.

Моменты времени для сбора плазмы крови в группе G1: 0, 5 мин., 15 мин., 30 мин., 1 ч., 2 ч., 4 ч., 6 ч., 8 ч. и 24 ч.

Моменты времени для сбора плазмы крови в группе G2: 0, 15 мин., 30 мин., 1 ч., 2 ч., 4 ч., 6 ч., 8 ч. и 24 ч.

Перед проведением анализа и выявлением все образцы хранили при -80°C. Образцы подвергали количественному анализу посредством LC-MS/MS. Результаты показаны в таблице 6.

Таблица 6. Фармакокинетические параметры тестируемых соединений у мышей

Тестируемые соединения	Режим введения*	AUC _{0-t} (нг/мл·ч.)	F (%)
Соединение 17	i.g. (10 мг/кг)	2426	10,8

*Примечание: i.g. (внутрижелудочное) введение соединений.

Вывод: соединения, синтезированные с использованием методики по настоящему изобретению, обладали определенной биологической доступностью при пероральном введении у мышей.

4. Эксперимент по изучению фармакокинетики на примере крыс

Цель: в ходе данного эксперимента крысам SD вводили внутривенно и внутрижелудочно разовую дозу каждого тестируемого соединения, измеряли показатели концентрации тестируемого соединения в плазме крови крыс и оценивали фармакокинетические характеристики и биологическую доступность тестируемого соединения у крыс.

Подопытные животные: Самцы крыс SD, 200–250 г, в возрасте 6–8 недель, 6 крыс/соединение. Подопытных животных приобретали в CHENGDU DOSSY EXPERIMENTAL ANIMALS CO., LTD.

Способ проведения эксперимента: в день проведения эксперимента 6 крыс SD группировали произвольным образом в зависимости от их массы тела. Животных лишали пищи при сохранении доступа к воде в течение 12–14 часов за один день до введения тестируемого соединения и кормили через 4 часа после введения. Информация о введении показана в таблице 7.

Таблица 7

Группа	Число крыс	Информация о введении						
		Тестируемое соединение	Доза вводимого средства* (мг/кг)	Концентрация вводимого средства (мг/мл)	Объем вводимого средства (мл/кг)	Собранные образцы	Режим введения	Среденоситель
G1	3	Соединение	5	1	5	Плазма крови	Внутривенно	5% DMSO + 5%

		Соединение						солютол + 90% солевой раствор
G2	3	Соединение Соединение	20	2	10	Плазма крови	Перорально (внутри желудочно)	5% DMSO + 5% солютол + 30% PEG-400 + 60% (20%SBE-β-CD)

*Доза рассчитана по свободному основанию.

Отбор образцов: перед введением и после введения 0,1 мл крови отбирали из глазницы крыс в условиях анестезии изофлураном и помещали в пробирку для центрифугирования EDTAK2. Центрифугирование проводили при 5000 об./мин. и 4°C в течение 10 мин. и собирали плазму крови.

Моменты времени для сбора плазмы крови в группе G1: 0, 5 мин., 15 мин., 30 мин., 1 ч., 2 ч., 4 ч., 6 ч., 8 ч. и 24 ч.

Моменты времени для сбора плазмы крови в группе G2: 0, 15 мин., 30 мин., 1 ч., 2 ч., 4 ч., 6 ч., 8 ч. и 24 ч.

Перед проведением анализа и выявлением все образцы хранили при -80°C. Образцы подвергали количественному анализу посредством LC-MS/MS. Результаты показаны в таблице 8.

Таблица 8. Фармакокинетические параметры соединений в плазме крови крыс

Тестируемые соединения	Режим введения*	AUC _{0-t} (нг/мл·ч.)	F (%)
P13I**	i.g. (20 мг/кг)	0 [#]	0 [#]
Соединение 38	i.g. (20 мг/кг)	7257 ± 2863	13,3 ± 5,2
Соединение 39	i.g. (20 мг/кг)	2831 ± 474	9,1 ± 1,5
Соединение 40	i.g. (20 мг/кг)	5419 ± 1263	17,4 ± 4,0
Соединение 41	i.g. (20 мг/кг)	7906 ± 1099	10,8 ± 1,5
Соединение 42	i.g. (20 мг/кг)	1195 ± 327	9,14 ± 2,5
Соединение 43	i.g. (20 мг/кг)	4495 ± 886	11,0 ± 2,2

Соединение 44	i.g. (20 мг/кг)	877 ± 98	5,73 ± 0,64
Соединение 45	i.g. (20 мг/кг)	3437 ± 1491	19,7 ± 8,5

*Примечание: i.g. (внутрижелудочный) путь введения соединений.

**Примечание: свободная форма.

#Примечание: концентрация в каждой точке выявления была ниже, чем нижняя граница количественного определения, на 0,5 нг/мл.

5 Вывод: соединения, синтезированные с применением методики по настоящему изобретению, обладали определенной биологической доступностью при пероральном введении у крыс.

5. Выявление разрушения ВТК в клетках Mino

10 Клеточную линию лимфомы из клеток мантийной зоны человека Mino приобретали в АТСС и культивировали при следующих условиях: в RPMI-1640 + 15% FBS + 1% двойного антитела, в инкубаторе при 37°C в условиях 5% CO₂. Клетки высевали в 6-луночный планшет из расчета 5 × 10⁵ клеток/луночка. После высевания добавляли соединения в разных концентрациях и культивировали в инкубаторе при 37°C в условиях 5% CO₂ в течение 48 часов. После культивирования клетки собирали и добавляли буфер для лизиса RIPA

15 (Weyotime, номер по каталогу P0013B). Клетки подвергали лизису на льду в течение 15 минут и центрифугировали при 12000 об./мин. и 4°C в течение 10 минут. Собирали надосадочную жидкость в качестве образца белка, определяли количество белка с помощью набора BCA (Weyotime, номер по каталогу P0009) и затем белок разбавляли до 0,25 мг/мл. Уровни экспрессии ВТК (CST, номер по каталогу 8547S) и внутреннего стандарта в виде β-

20 актина (CST, номер по каталогу 3700S) определяли с помощью полностью автоматизированного анализатора для проведения количественного вестерн-блоттинга (Proteinsimple) и набора (Proteinsimple, номер по каталогу SM-W004). Уровень экспрессии ВТК относительно внутреннего стандарта рассчитывали с помощью программного обеспечения Compass, и значение DC₅₀ рассчитывали с помощью программного

25 обеспечения Origen9.2 по формуле (3). В частности, значение ВТК групп введения обозначало уровень экспрессии ВТК в группах, получавших соединение в разных дозах, и значение ВТК группы со средой-носителем обозначало уровень экспрессии ВТК в контрольной группе со средой-носителем. Результаты показаны в таблице 9.

30
$$\text{ВТК, \%} = \frac{\text{ВТК группы введения}}{\text{ВТК группы со средой-носителем}} \times 100$$
 формула (3)

Таблица 9. Значение DC₅₀ для разрушения ВТК в клетках Mino

Номер серии	Номер соединения	DC ₅₀ (нМ)
1	Соединение 8-1	22,9
2	Соединение 17	10,9

Вывод: соединения, синтезированные с применением методики по настоящему изобретению, обладали значительным разрушающим действием в отношении ВТК в клетках Mino.

6. Выявление разрушения белка ВТК в селезенке мышей

5 Самок мышей ICR в возрасте 6–8 недель приобретали в BEIJING VITAL RIVER LABORATORY ANIMAL TECHNOLOGY CO., LTD и эксперимент начинали после их адаптации в течение 3 дней. После внутрижелудочного введения разных доз соединения в течение 3 дней подряд собирали селезенку мышей, собирали клетки селезенки и добавляли буфер для лизиса RIPA (Beuyotime, номер по каталогу P0013B). Клетки подвергали лизису на льду в течение 15 минут и центрифугировали при 12000 об./мин. и 4°C в течение 10 минут. Собирали надосадочную жидкость в качестве образца белка, определяли количество белка с помощью набора BCA (Beuyotime, номер по каталогу P0009) и затем белок разбавляли до 0,25 мг/мл. Уровни экспрессии ВТК (CST, номер по каталогу 8547S) и внутреннего стандарта в виде β-актина (CST, номер по каталогу 3700S) определяли с помощью полностью автоматизированного анализатора для проведения количественного вестерн-блоттинга (Proteinsimple). Уровень экспрессии ВТК относительно внутреннего стандарта рассчитывали с помощью программного обеспечения Compass, и значение DD₅₀ рассчитывали с помощью программного обеспечения Origen9.2 по формуле (4). В частности, значение ВТК_{группа введения} обозначало уровень экспрессии ВТК в группах, получавших соединение в разных дозах, и значение ВТК_{группа со средой-носителем} обозначало уровень экспрессии ВТК в контрольной группе со средой-носителем. Результаты показаны в таблице 10.

$$\text{ВТК, \%} = \text{ВТК}_{\text{группа введения}} / \text{ВТК}_{\text{группа со средой-носителем}} \times 100 \quad \text{формула (4)}$$

Таблица 10. Значение DD₅₀ соединений в отношении разрушения белка ВТК в селезенке мышей

Номер серии	Номер соединения	DD ₅₀ (мг/кг)
1	Соединение 8-1	3,8
2	Соединение 17	3,8
3	Соединение 17-а	19,8

4	Соединение 17-b	2,2
5	Соединение 18-1	1,9
6	Соединение 40	2,1
7	Соединение 42	1,9
8	Соединение 45	1,4

Вывод: соединения, синтезированные с использованием методики по настоящему изобретению, обладали значительным разрушающим действием в отношении белка ВТК в селезенке мышей.

7. Выявление киназы *in vitro*

5 С применением киназ ВТК wt (Carna, № 08-180 по каталогу) и ВТК C481S (Carna, № 08-547 по каталогу) получали 2,5× раствор киназы и с применением субстратов FAM-P2 (GL Biochem, № 112394 по каталогу) и АТФ ((Sigma, № A7699-1G по каталогу) получали 2,5× раствор субстрата соответственно. В 384-луночный планшет добавляли 5 мкл соединений в разных концентрациях и добавляли 10 мкл 2,5× раствора киназы, культуры инкубировали при комнатной температуре в течение 10 минут. Добавляли 10 мкл 2,5× раствора субстрата и смесь инкубировали при 28°C в течение подходящего периода времени. Реакцию останавливали посредством добавления 30 мкл останавливающего раствора и проводили выявление с помощью устройства Caliper EZ reader2. Значение IC₅₀ рассчитывали с помощью надстройки программного обеспечения Excel XLFit версии 5.4.0.8.

10 Формула для расчета показателя ингибирования показана в формуле (5), где "макс." обозначает показание, полученное для контроля DMSO, "мин." обозначает показание, полученное для отрицательного контроля, и "превращение" обозначает показание, полученное для соединения.

Показатель ингибирования, % = (макс. – превращение)/(макс. – мин.)*100 формула (5)

20 Результаты показаны в таблице 11.

Таблица 11. Значение IC₅₀ в отношении ингибирования киназы ВТК wt/C481S

Номер серии	Номер соединения	IC ₅₀ ВТК C481S (нМ)	IC ₅₀ ВТК wt (нМ)
1	Соединение 17	8	6,3

Вывод: соединения, синтезированные с применением методики по настоящему изобретению, обладали значительным ингибирующим эффектом в отношении киназы ВТКwt/C481S.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное общей формулой (I), или его стереоизомер, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл,

B-L-K (I),

где L выбран из -Ak1-Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-Cy3-Ak4-Cy4-Ak5-;

каждый из Ak1, Ak2, Ak3, Ak4 и Ak5 независимо выбран из CH₂, O или связи;

каждый из Cy1, Cy2, Cy3 и Cy4 независимо выбран из 3–12-членного гетероциклического кольца, 3–12-членного циклоалкила, 6–10-членного арила или связи, при этом гетероциклическое кольцо, циклоалкил или арил необязательно дополнительно замещены 0–4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, оксо, C_{1–4}-алкила или C_{1–4}-алкокси, и гетероциклическое кольцо содержит 1–4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

все из Cy1, Cy2, Cy3 и Cy4 не могут представлять собой связь;

если Ak1, Ak2, Ak3, Ak4 или Ak5 представляют собой O, они не могут быть непосредственно присоединены к B;

если Ak1, Ak2, Ak3, Ak4 или Ak5 не представляют собой связь, они не могут быть непосредственно присоединены друг к другу;

если 3 из Cy1, Cy2, Cy3 и Cy4 представляют собой связь, по меньшей мере один из Ak1, Ak2, Ak3, Ak4 и Ak5 выбран из CH₂ и присоединен к B;

если 4 или более из Ak1, Cy1, Ak2, Cy2, Ak3, Cy3, Ak4, Cy4 и Ak5 не представляют собой связь, по меньшей мере один из Cy1, Cy2, Cy3 и Cy4 не представляет собой пиперидил, пиперазинил, пиримидинил или пиридил;

B выбран из B1-W1-B2-B3-B4-;

B1 выбран из 6-членного гетероарильного кольца или фенила, при этом гетероарильное кольцо или фенил необязательно дополнительно замещены 0–4 R^{b1}, и гетероарильное кольцо содержит 1–4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

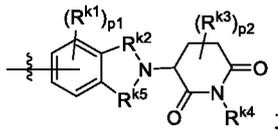
W1 выбран из -O-, -S-, -NH-, -NHCO- или -CONH-;

B2 выбран из 6-членного гетероарильного кольца или фенила, при этом гетероарильное кольцо или фенил необязательно дополнительно замещены 0–4 R^{b2}, и гетероарильное кольцо содержит 1–4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

V3 выбран из 8–10-членного конденсированного гетероциклического кольца, при этом конденсированное гетероциклическое кольцо необязательно дополнительно замещено 0–4 R^{b3} и конденсированное гетероциклическое кольцо содержит 1–4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

V4 выбран из 5–6-членного насыщенного гетероциклического кольца, при этом насыщенное гетероциклическое кольцо необязательно дополнительно замещено 0–4 R^{b4} и насыщенное гетероциклическое кольцо содержит 1–2 гетероатома, выбранные из O, S или N;

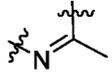
каждый из R^{b1} , R^{b2} , R^{b3} или R^{b4} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, $CONH_2$, C_{1-4} алкила или C_{1-4} алкокси, при этом алкил и алкокси необязательно дополнительно замещены 0–4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, $CONH_2$, C_{1-4} алкила или C_{1-4} алкокси;



K выбран из

R^{k2} выбран из CH_2 , C=O, S=O или SO_2 ;

каждый из R^{k1} , R^{k3} или R^{k4} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, COOH, C_{1-4} алкила или C_{1-4} алкокси;

R^{k5} выбран из C=O или ; и каждый из $p1$ или $p2$ независимо выбран из 0, 1, 2, 3 или 4.

2. Соединение по п. 1 или его стереоизомер, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл, где

каждый из $Su1$, $Su2$, $Su3$ и $Su4$ независимо выбран из связи, 4–7-членного моногетероциклического кольца, 5–10-членного конденсированного гетероциклического кольца, 6–12-членного спирогетероциклического кольца, 7–10-членного гетероциклического кольца с мостиковой связью, 4–7-членного моноциклоалкила, 5–10-членного конденсированного циклоалкила, 6–12-членного спироциклоалкила, 7–10-членного циклоалкила с мостиковой связью или 6–10-членного арила, при этом арил, циклоалкил, моногетероциклическое кольцо, конденсированное гетероциклическое кольцо, спирогетероциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо с мостиковой связью необязательно дополнительно замещены 0–4 заместителями, выбранными из H,

F, Cl, Br, I, OH, NH₂, оксо, C₁₋₄алкила или C₁₋₄алкокси, и моногетероциклическое кольцо, конденсированное гетероциклическое кольцо, спирогетероциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо с мостиковой связью содержит 1–4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

B1 выбран из фенила или пиридила, при этом фенил или пиридил необязательно дополнительно замещен 0–4 R^{b1}, и гетероарильное кольцо содержит 1–4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

W1 выбран из -O-, -NHCO- или -CONH-;

B2 выбран из фенила или пиридила, при этом фенил или пиридил необязательно дополнительно замещен 0–4 R^{b2}, и гетероарильное кольцо содержит 1–4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

B3 выбран из замещенного или незамещенного имидазопиримидина, пиазолопиримидина, имидазопиразина, пиазолопиразина, имидазотетрагидропиримидина или пиазолотетрагидропиримидина, которые, если являются замещенными, необязательно дополнительно замещены 0–4 R^{b3}, и конденсированное гетероциклическое кольцо содержит 1–4 гетероатома, выбранные из O, S или N; и

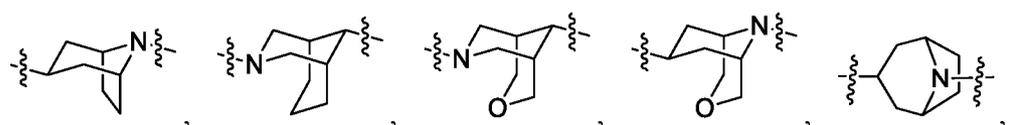
B4 выбран из замещенного или незамещенного азацклопентила, пиперидина или пиперазина, при этом азацклопентил, пиперидин или пиперазин необязательно дополнительно замещен 0–4 R^{b4}, и насыщенное гетероциклическое кольцо содержит 1–2 гетероатома, выбранные из O, S или N.

3. Соединение по п. 2 или его стереоизомер, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл, где

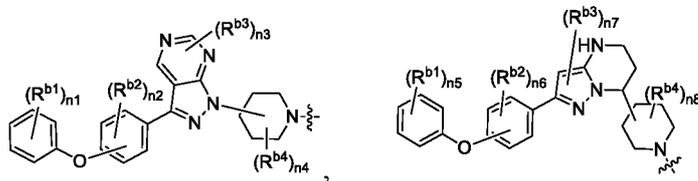
каждый из Cy1, Cy2, Cy3 и Cy4 независимо выбран из одной из следующих замещенных или незамещенных групп: связи, фенила, нафтила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклобутила, конденсированного с циклобутилом, циклобутила, конденсированного с циклопентилом, циклобутила, конденсированного с циклогексилом, циклопентила, конденсированного с циклопентилом, циклопентила, конденсированного с циклогексилом, циклогексила, конденсированного с циклогексилом, циклопропила, конденсированного с циклобутилом, циклопропила, конденсированного с циклопентилом, циклопропила, конденсированного с циклогексилом, циклобутила, соединенного спиросвязью с циклобутилом, циклобутила,

соединенного спиросвязью с циклопентилом, циклобутила, соединенного спиросвязью с циклогексиллом, циклопентила, соединенного спиросвязью с циклопентилом, циклопентила, соединенного спиросвязью с циклогексиллом, циклогексила, соединенного спиросвязью с циклогексиллом, циклопропила, соединенного спиросвязью с циклобутилом, циклопропила, соединенного спиросвязью с циклопентилом, циклопропила, соединенного спиросвязью с циклогексиллом, азетидинила, азацклопентила, пиперидила, морфолина, пиперазина, пиррола, пиразола, имидазола, тиазола, пиридила, пиридазина, пиримидинила, пиразинила, триазола, тетразола, циклопропила, конденсированного с азетидинилом, циклопропила, конденсированного с азацклопентилом, циклопропила, конденсированного с азацклогексиллом, циклопропила, конденсированного с пиперидилом, циклобутила, конденсированного с азетидинилом, циклобутила, конденсированного с азацклопентилом, циклобутила, конденсированного с азацклогексиллом, циклобутила, конденсированного с пиперидилом, циклопентила, конденсированного с азетидинилом, циклопентила, конденсированного с азацклопентилом, циклопентила, конденсированного с азацклогексиллом, циклопентила, конденсированного с пиперидилом, циклогексила, конденсированного с азетидинилом, циклогексила, конденсированного с азацклопентилом, циклогексила, конденсированного с пиперидилом, азетидинила, конденсированного с азетидинилом, азетидинила, конденсированного с азацклопентилом, азетидинила, конденсированного с азацклогексиллом, азетидинила, конденсированного с пиперидилом, азацклопентила, конденсированного с азетидинилом, азацклопентила, конденсированного с азацклопентилом, азацклопентила, конденсированного с азацклогексиллом, азацклопентила, конденсированного с пиперидилом, азацклогексила, конденсированного с азетидинилом, азацклогексила, конденсированного с азацклопентилом, азацклогексила, конденсированного с азацклогексиллом, азацклогексила, конденсированного с пиперидилом, циклобутила, соединенного спиросвязью с азетидинилом, циклобутила, соединенного спиросвязью с азацклопентилом, циклобутила, соединенного спиросвязью с азацклогексиллом, циклопентила, соединенного спиросвязью с азетидинилом, циклопентила, соединенного спиросвязью с азацклопентилом, циклопентила, соединенного спиросвязью с азацклогексиллом, циклогексила, соединенного спиросвязью с азетидинилом,

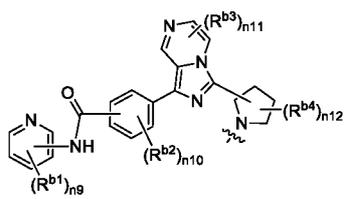
циклогексила, соединенного спиросвязью с азабициклопентилом, циклогексила, соединенного спиросвязью с азабициклогексилем, азетидинила, соединенного спиросвязью с азетидинилом, азетидинила, соединенного спиросвязью с азабициклопентилом, азетидинила, соединенного спиросвязью с азабициклогексилем, азабициклопентила, соединенного спиросвязью с азетидинилом, азабициклопентила, соединенного спиросвязью с азабициклопентилом, азабициклопентила, соединенного спиросвязью с азетидинилом, азабициклопентила, соединенного спиросвязью с азабициклогексилем, азабициклогексила, соединенного спиросвязью с азетидинилом, азабициклогексила, соединенного спиросвязью с азабициклопентилом, азабициклогексила, соединенного спиросвязью с азабициклогексилем, циклобутила, соединенного спиросвязью с пиперидилом, циклопентила, соединенного спиросвязью с пиперидилом, циклогексила, соединенного спиросвязью с пиперидилом, азетидинила, соединенного спиросвязью с пиперидилом, азабициклопентила, соединенного спиросвязью с пиперидилом, азабициклогексила, соединенного спиросвязью с

пиперидилом, , которые, если являются замещенными, необязательно дополнительно замещены 0–4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, оксо, C_{1–4}алкила или C_{1–4}алкокси;

В выбран из



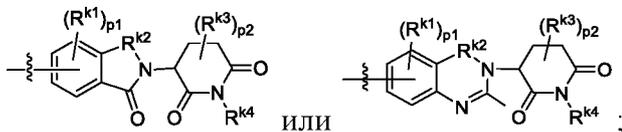
или

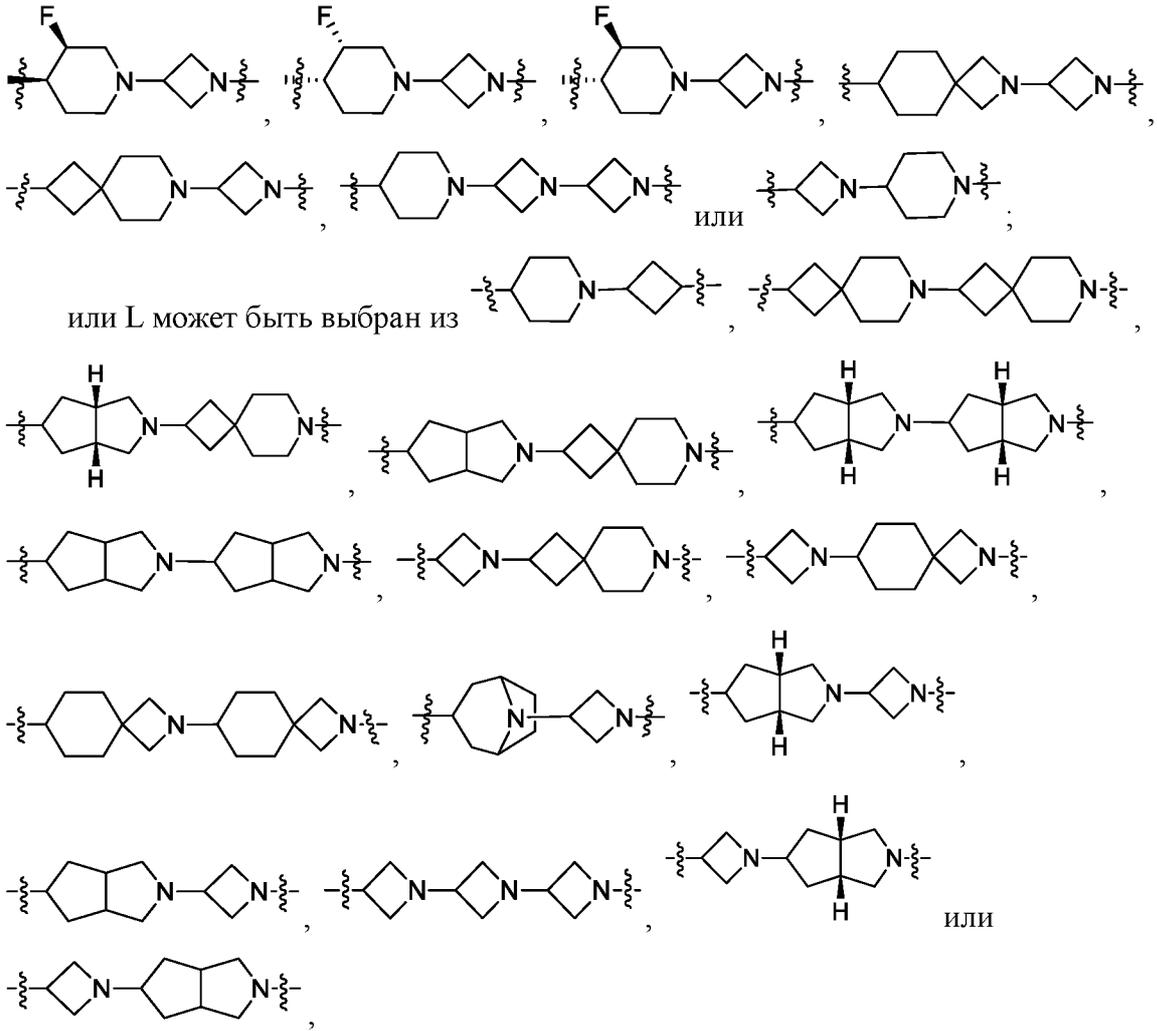


каждый из R^{b1}, R^{b2}, R^{b3} или R^{b4} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, CONH₂, метила или метокси, при этом метил или метокси необязательно дополнительно замещен 0–4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br или I;

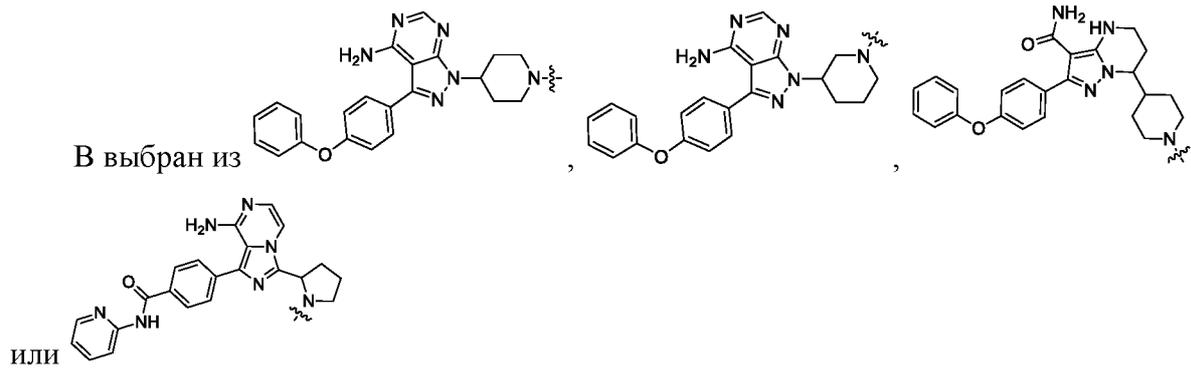
каждый из n₁, n₂, n₃, n₄, n₅, n₆, n₇, n₈, n₉, n₁₀, n₁₁ и n₁₂ независимо выбран из 0, 1, 2, 3 или 4;

К выбран из

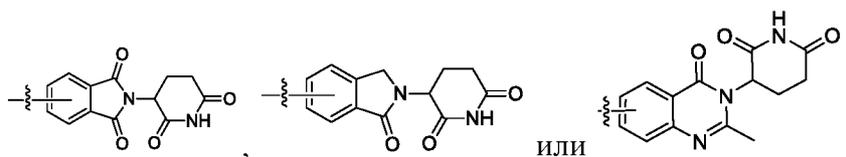
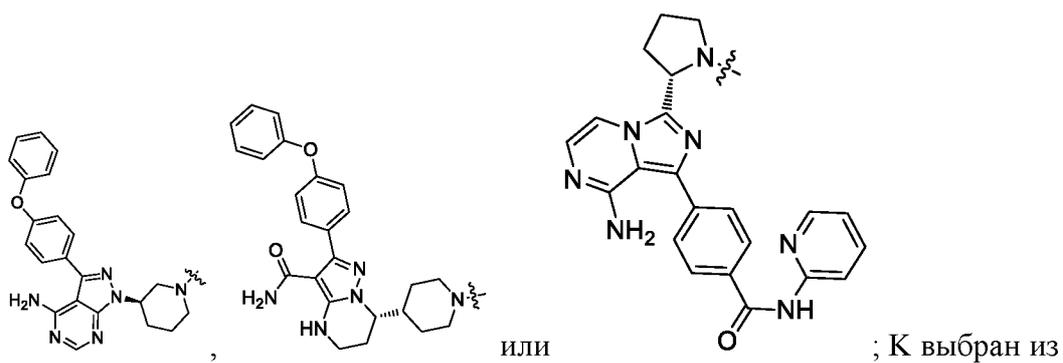
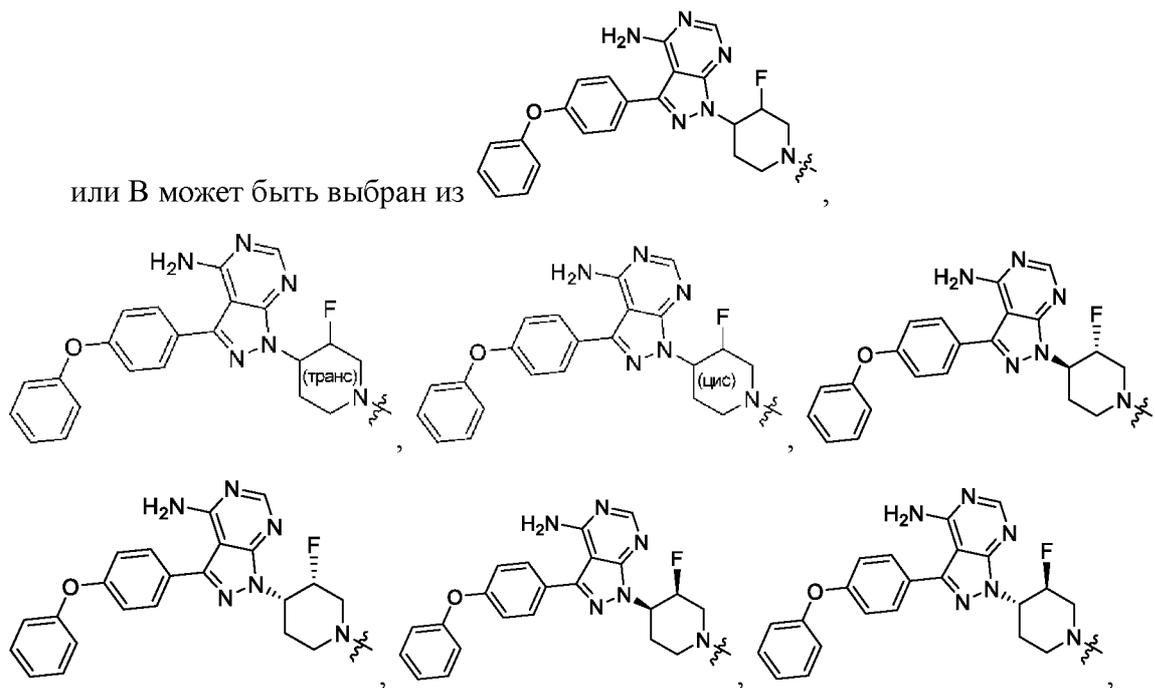




L присоединен к В с левой стороны и присоединен к К с правой стороны;

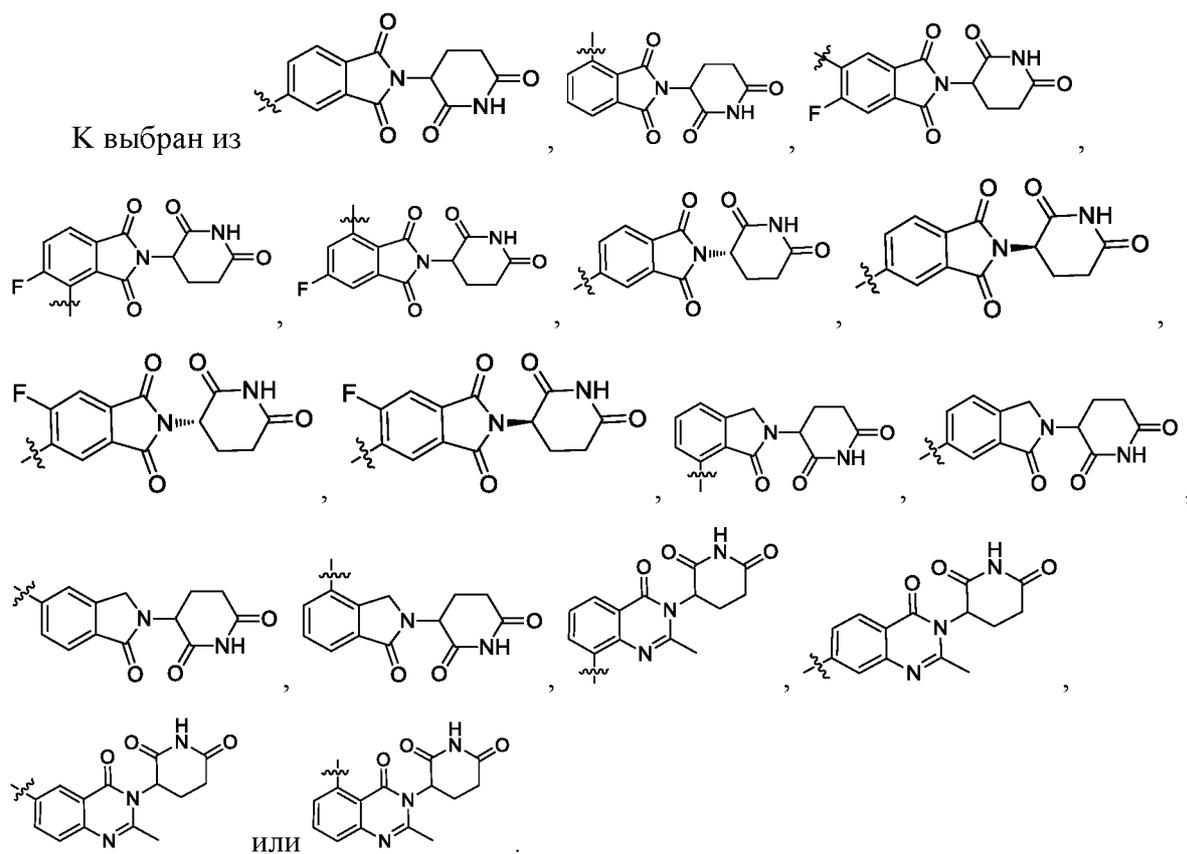


или В может быть выбран из

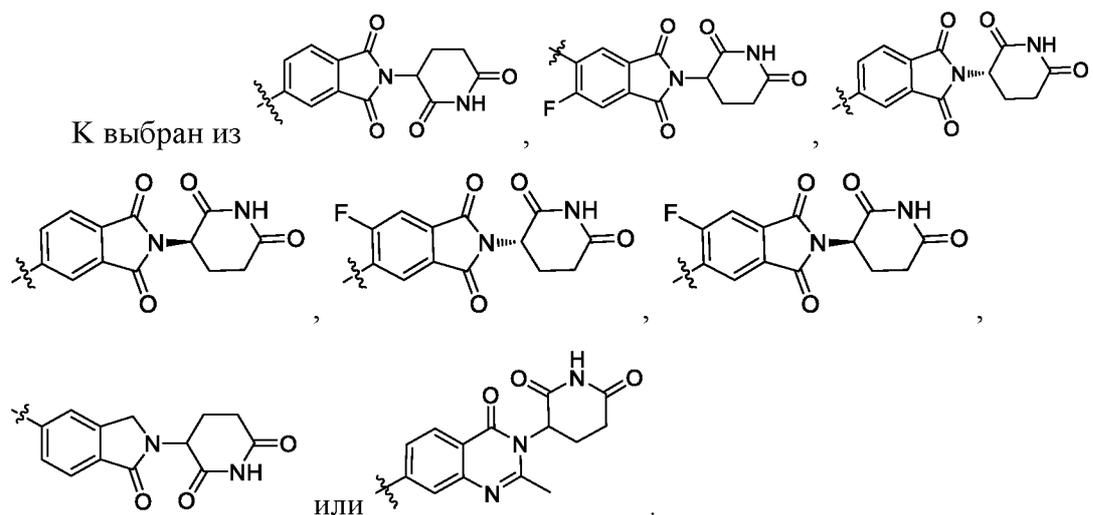


или К может быть выбран из

5. Соединение по п. 4 или его стереоизомер, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл, где

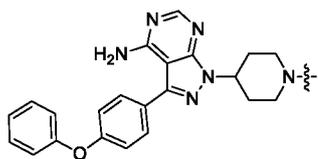


6. Соединение по п. 4 или его стереоизомер, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл, где

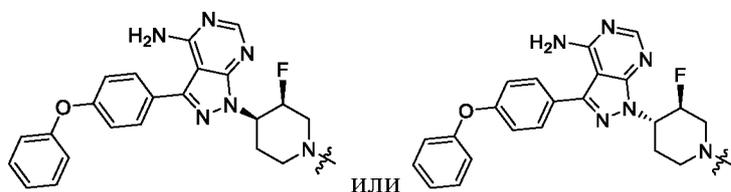
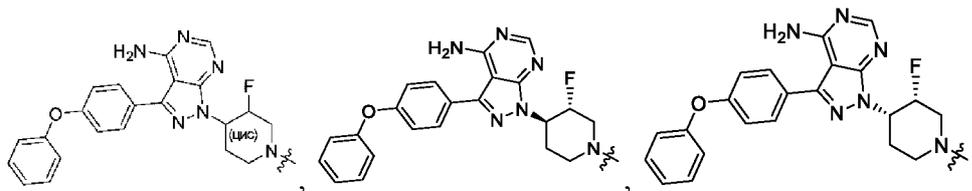
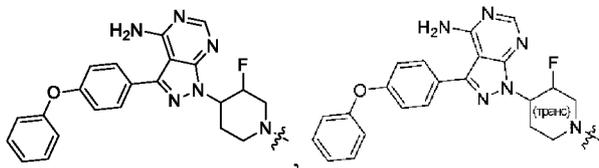


7. Соединение по п. 4 или его стереоизомер, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл, где

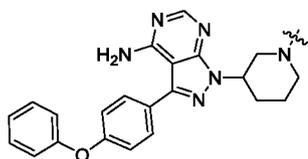
В выбран из



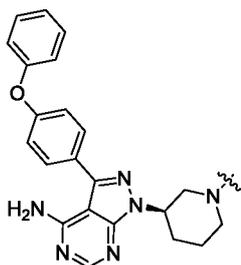
или В может быть выбран из



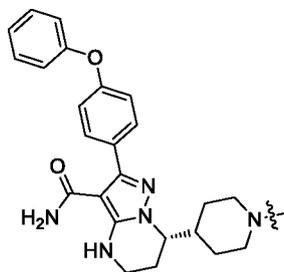
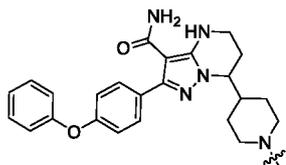
8. Соединение по п. 4 или его стереоизомер, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл, где В выбран из



или В может быть выбран из



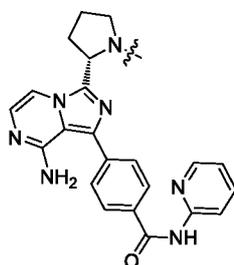
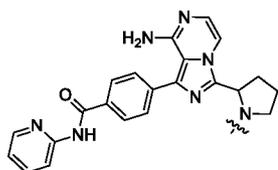
9. Соединение по п. 4 или его стереоизомер, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл, где В выбран из



или В может быть выбран из

10. Соединение по п. 4 или его стереоизомер, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл, где

В выбран из

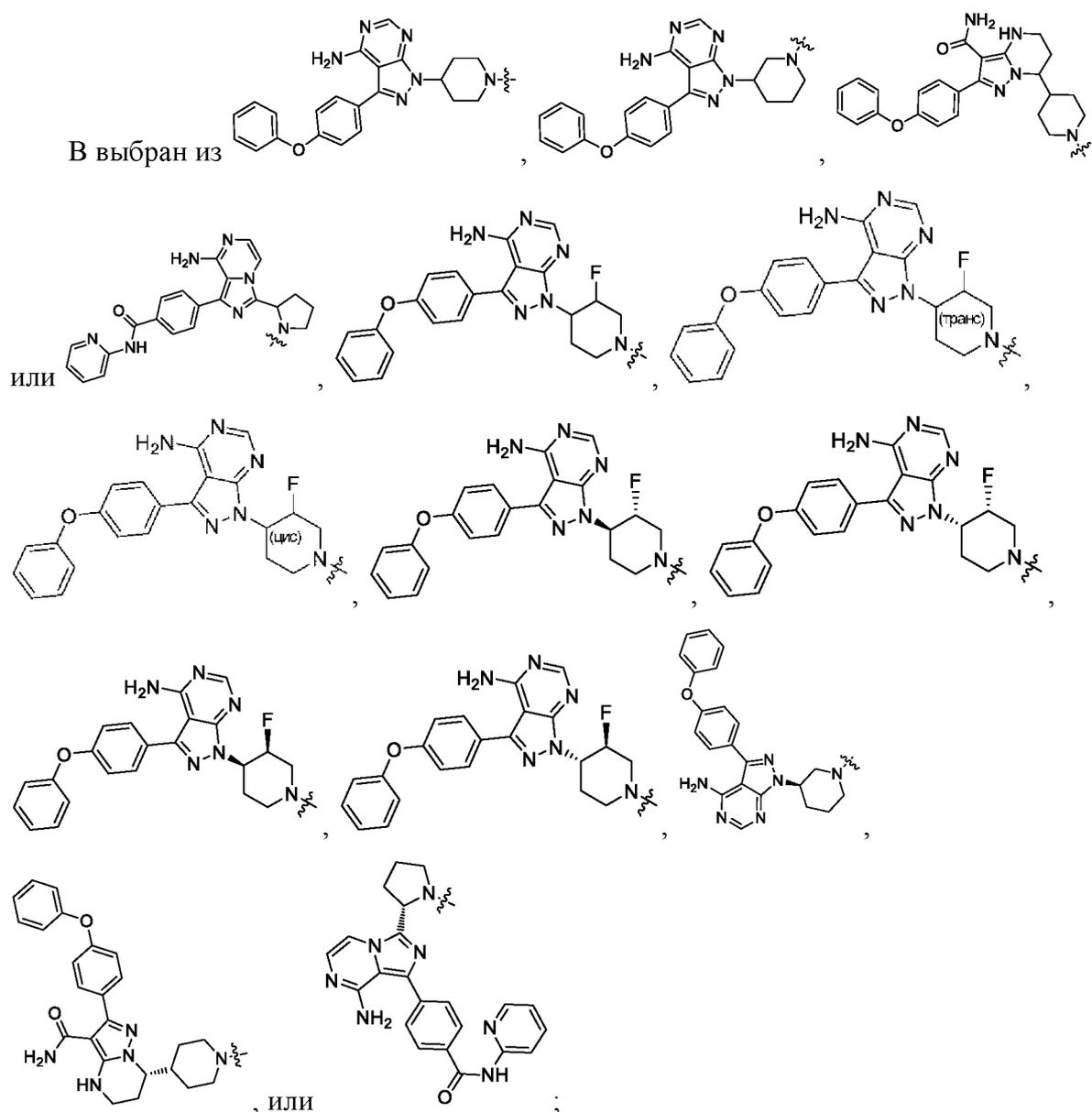


или В может быть выбран из

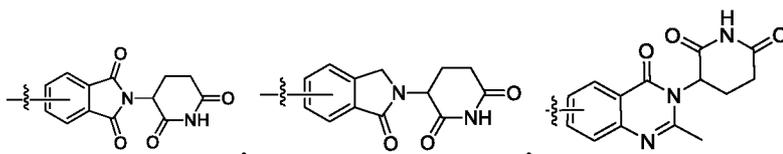
11. Соединение по п. 2 или его стереоизомер, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл, где соединение выбрано из соединения, представленного общей формулой (Ia) или (Ib),

V-Cy1-Cy2-K (Ia),

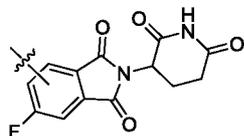
V-Cy1-Cy2-Cy3-K (Ib),



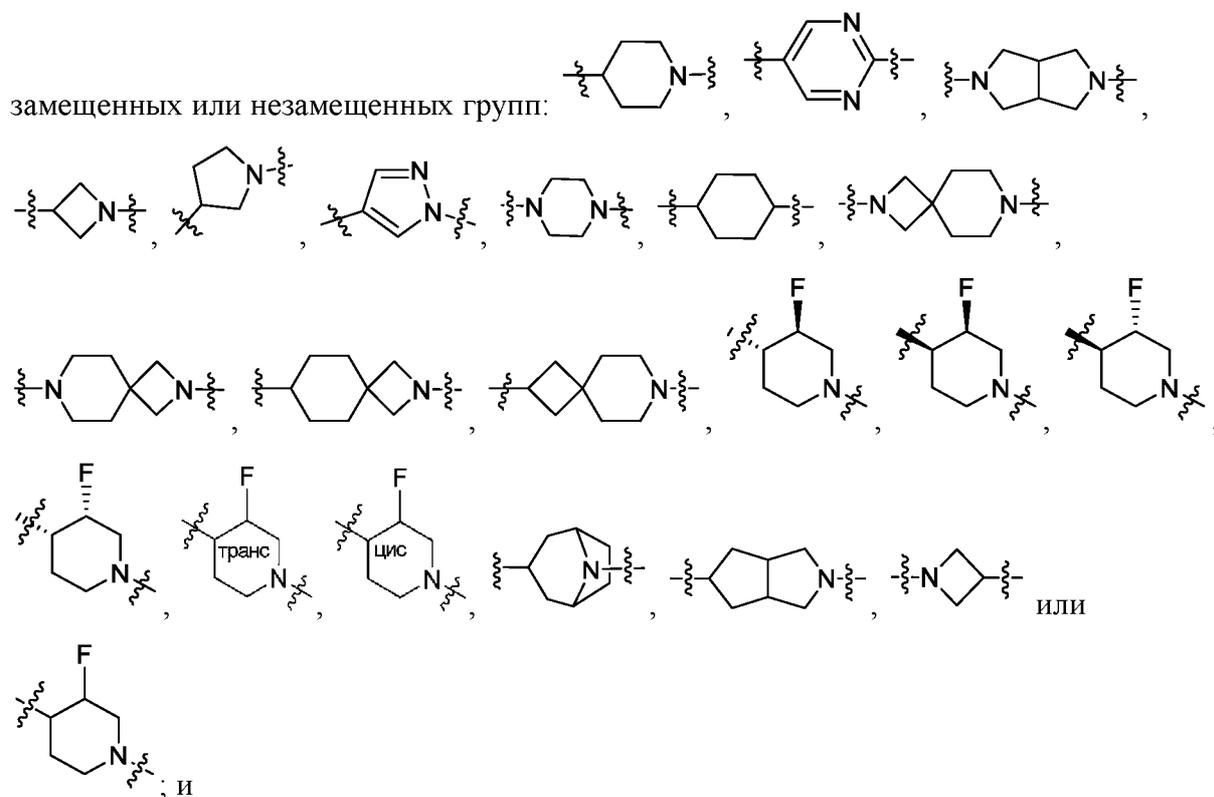
К выбран из



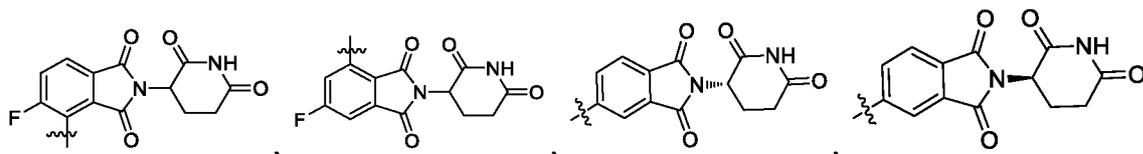
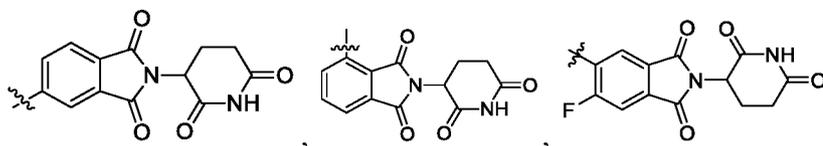
или

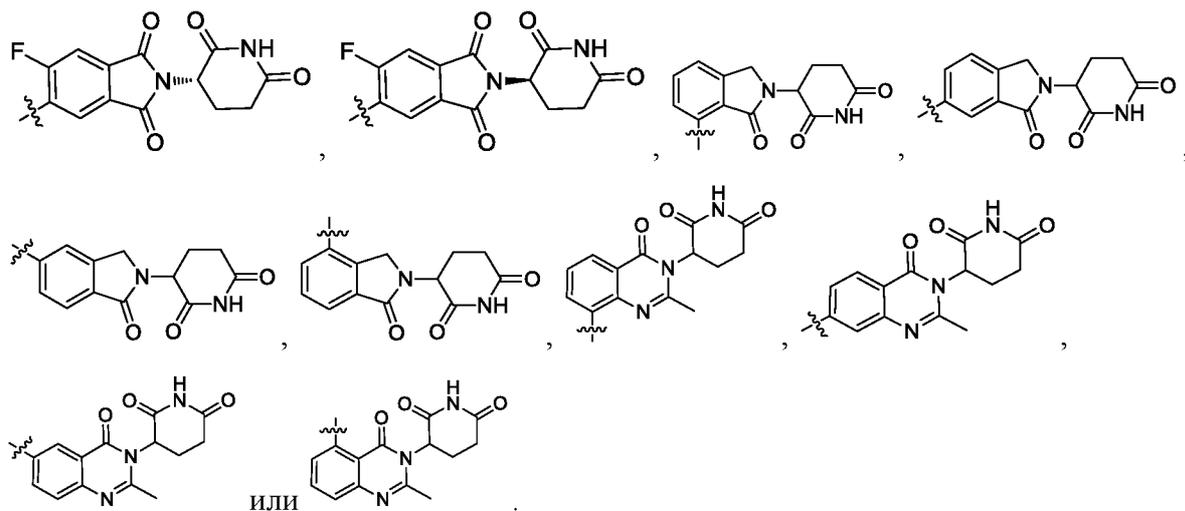


12. Соединение по п. 11 или его стереоизомер, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл, где каждый из Су1, Су2, и Су3 независимо выбран из одной из следующих

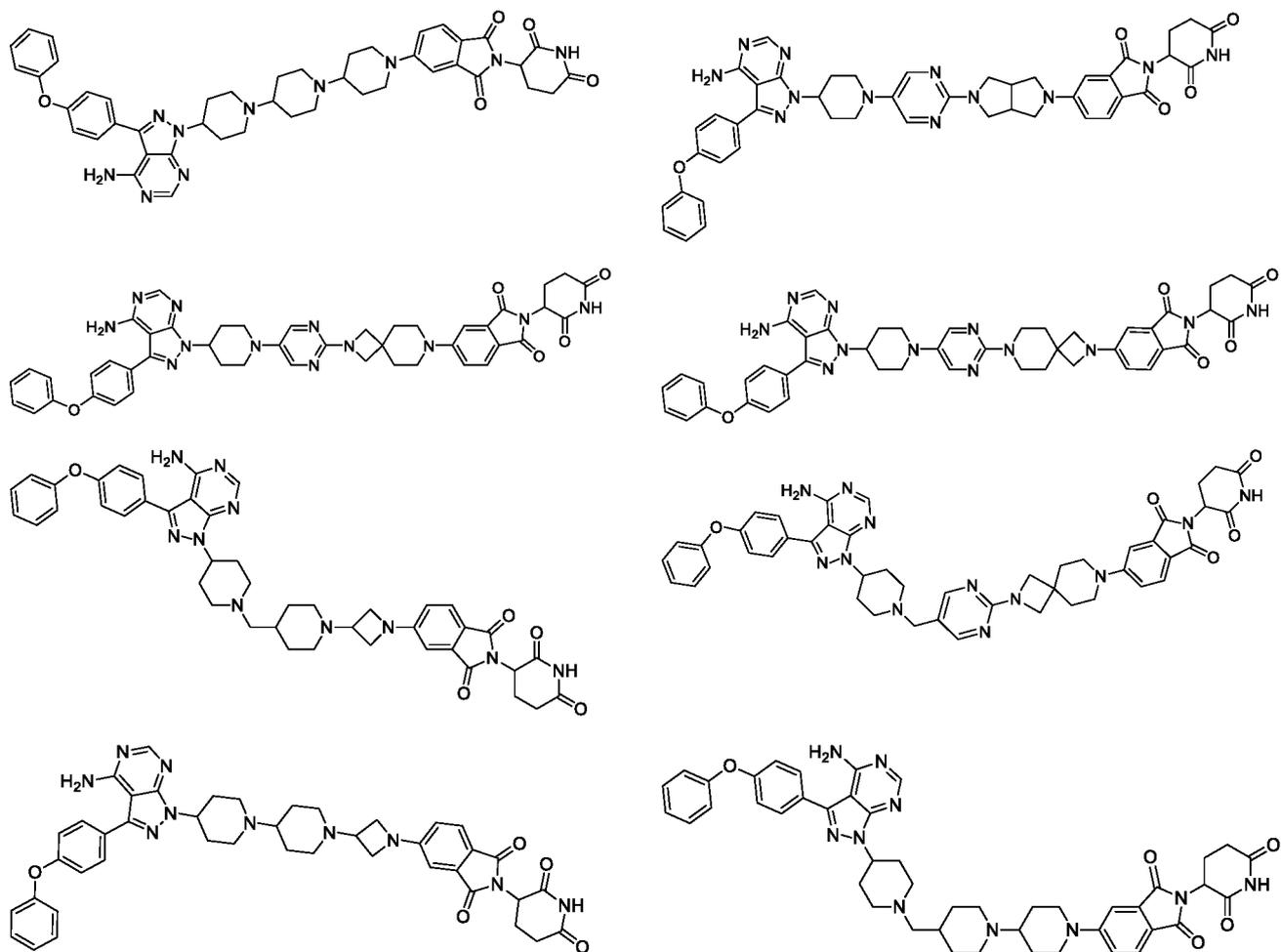


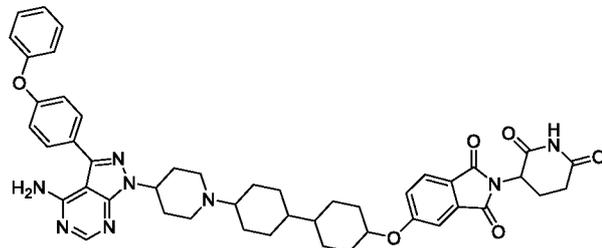
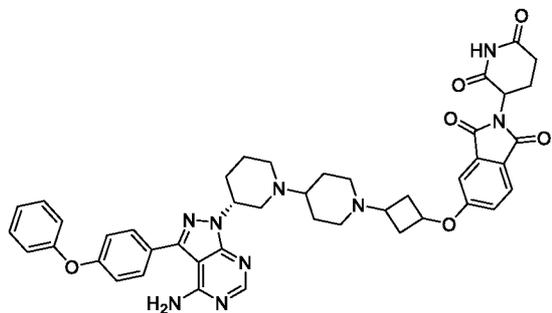
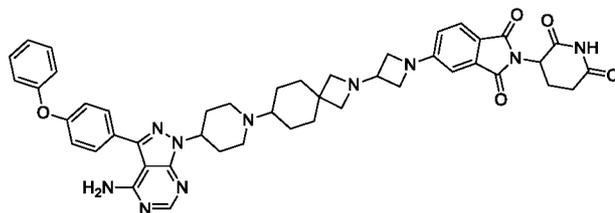
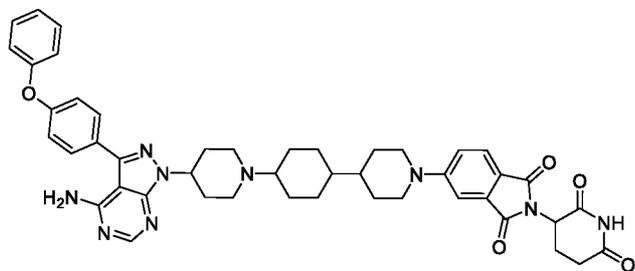
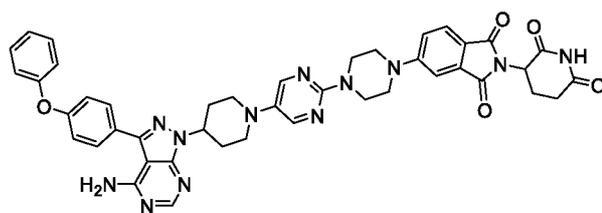
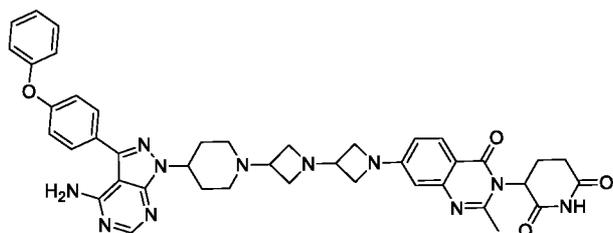
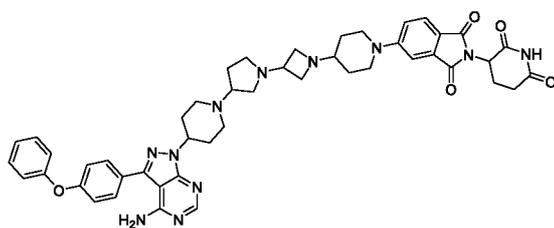
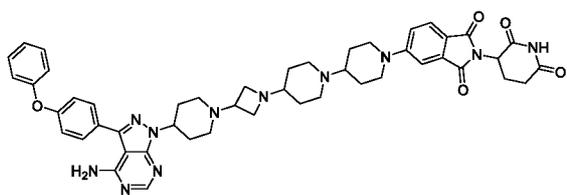
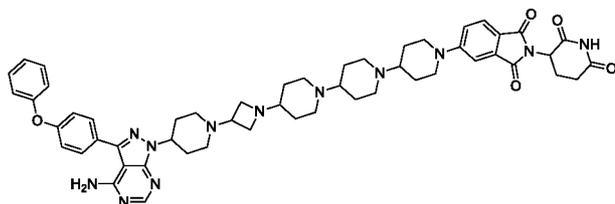
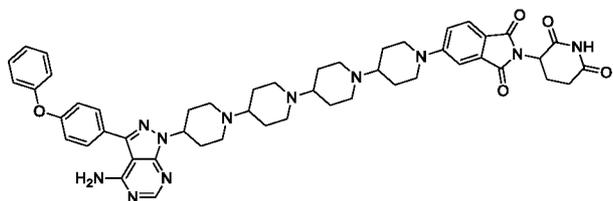
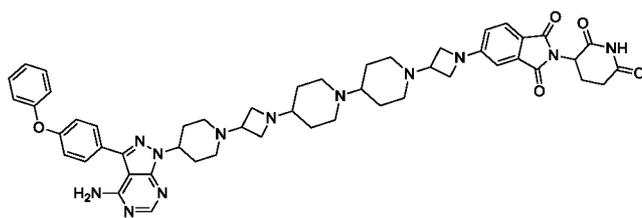
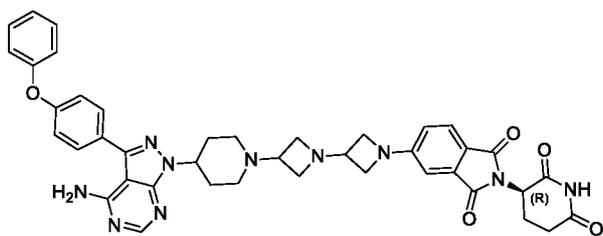
К выбран из

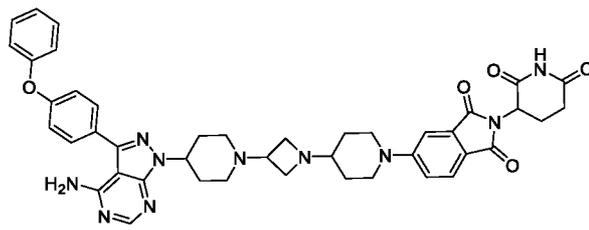
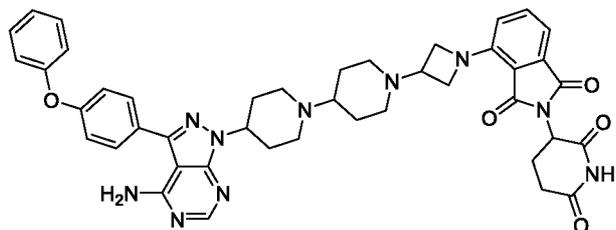
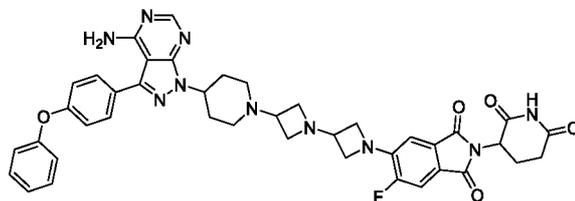
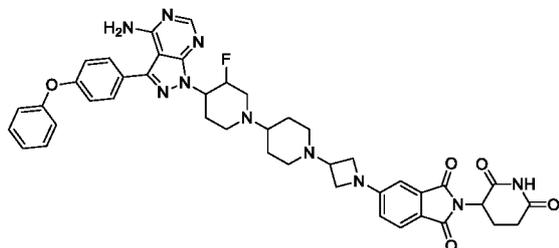
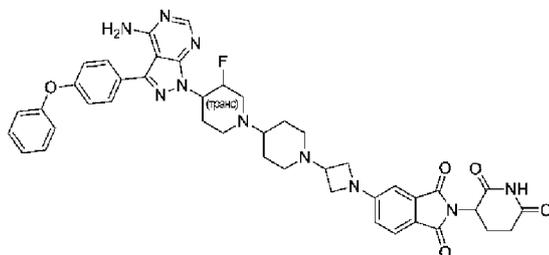
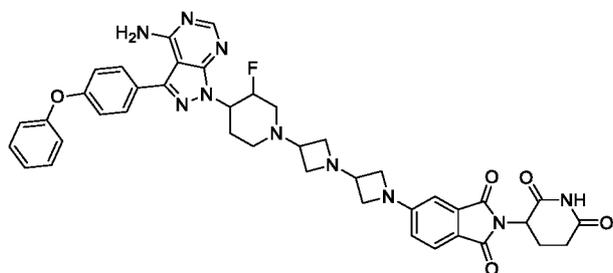
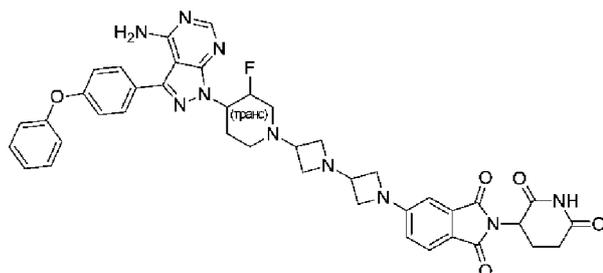
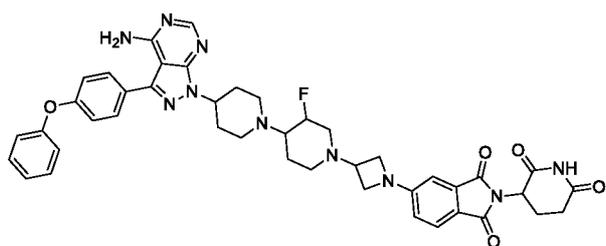
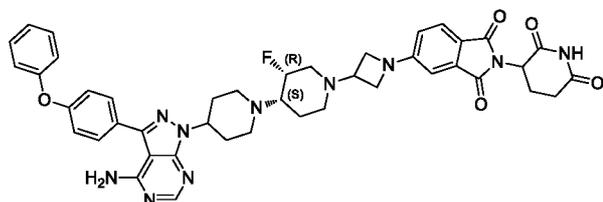
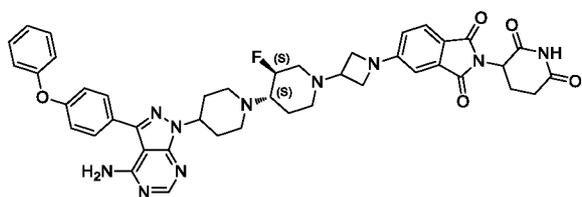
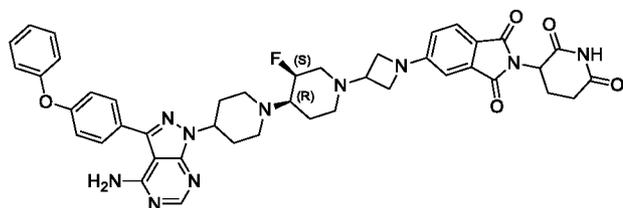
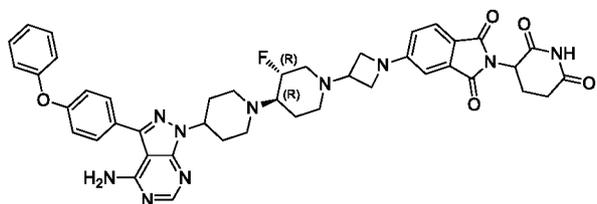
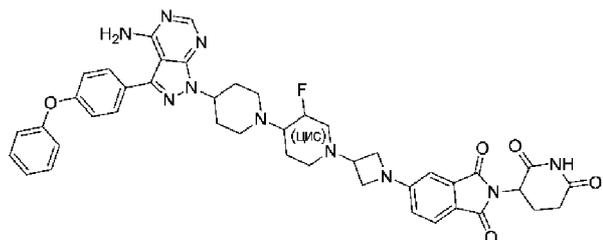
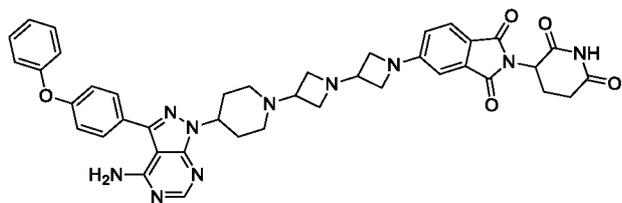


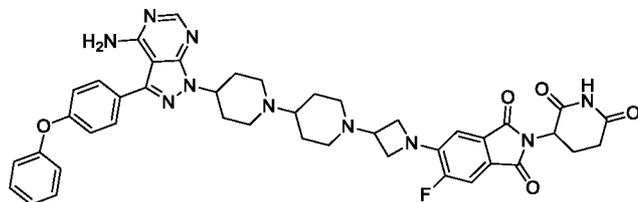
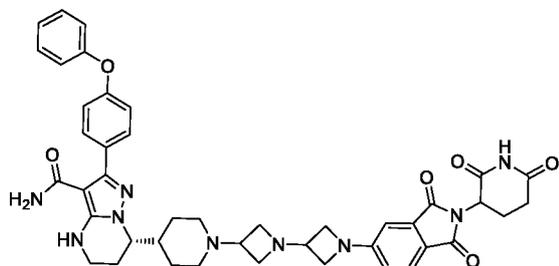
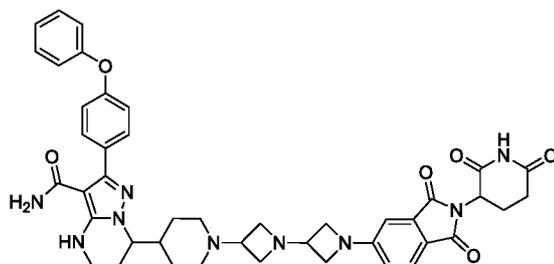
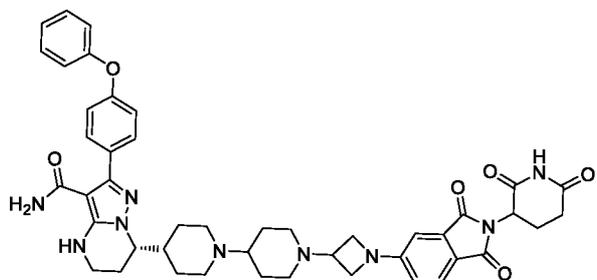
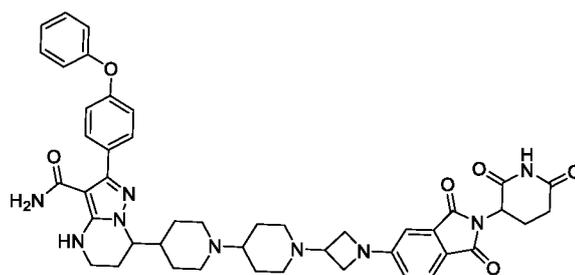
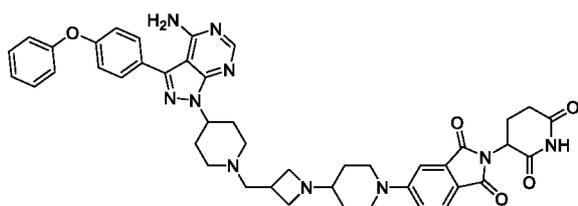
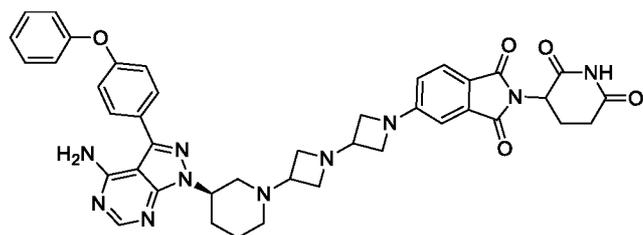
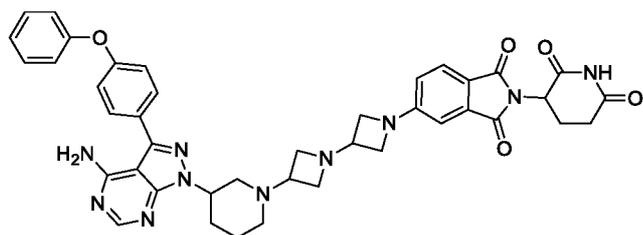
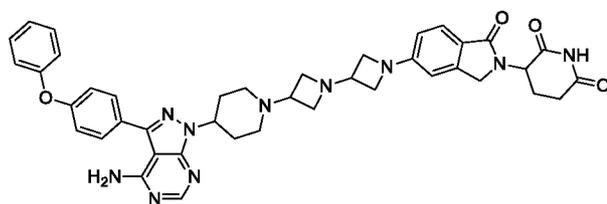
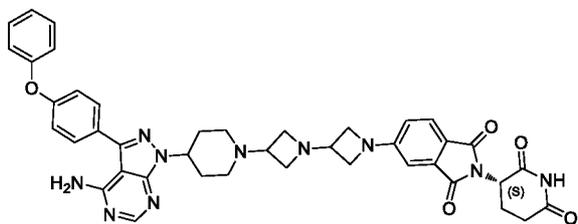
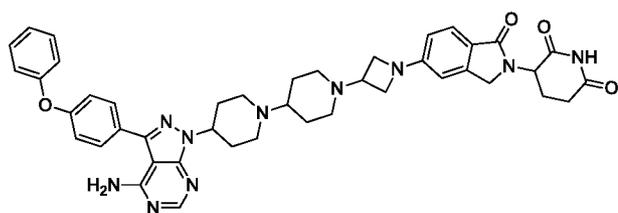
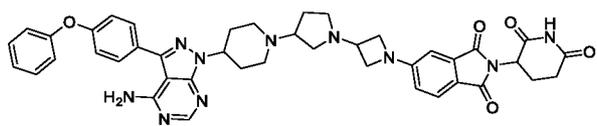


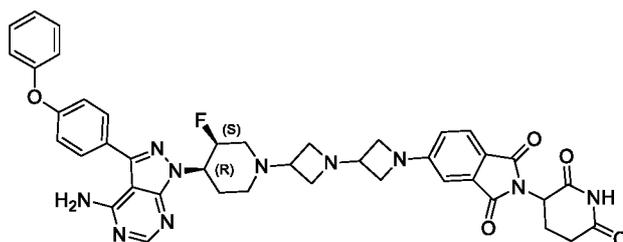
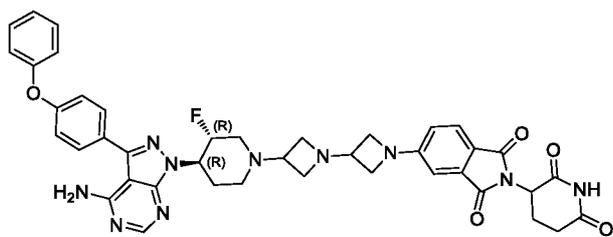
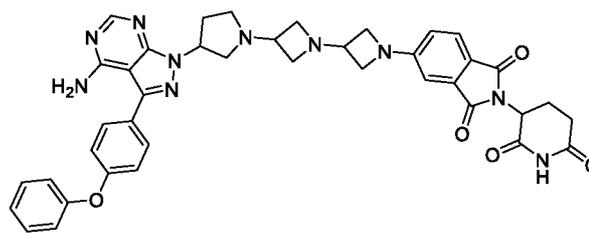
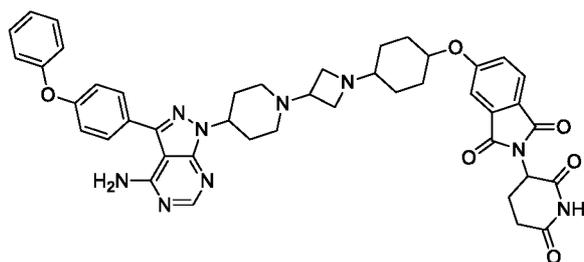
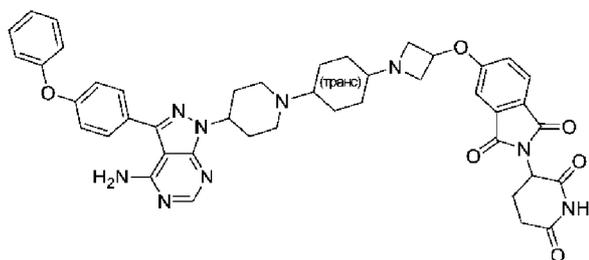
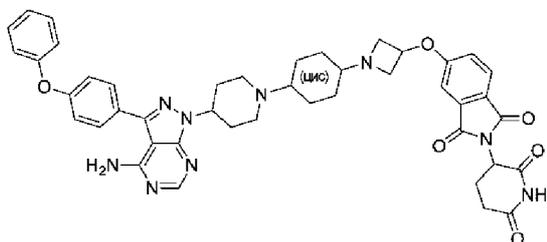
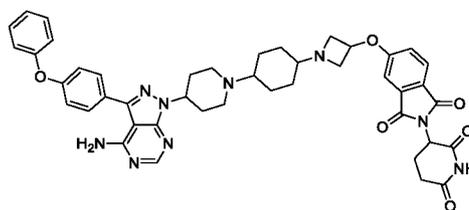
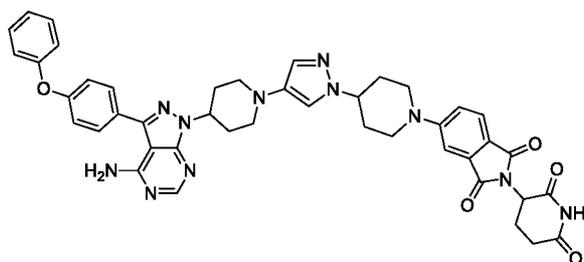
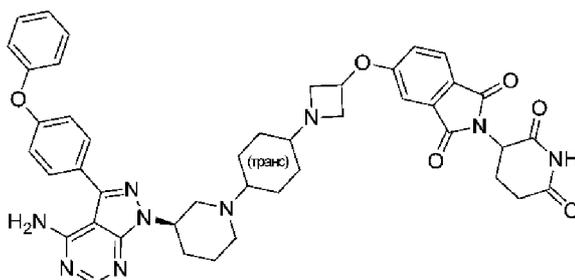
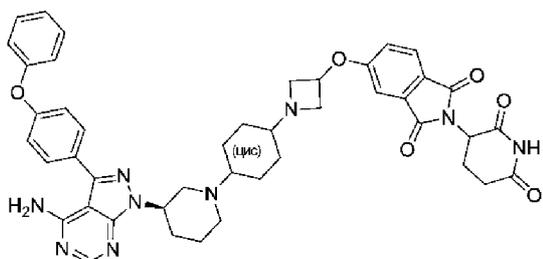
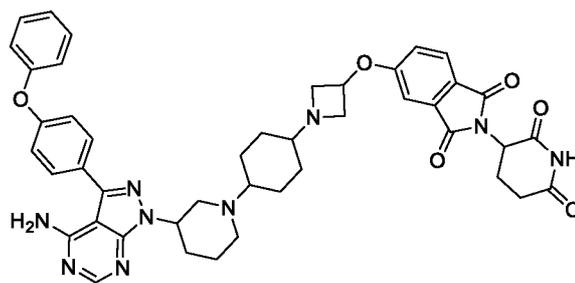
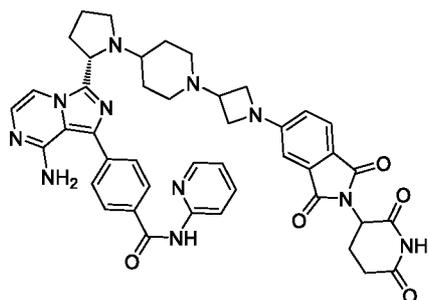
13. Соединение или его стереоизомер, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл, где соединение характеризуется структурой, выбранной из одной из:

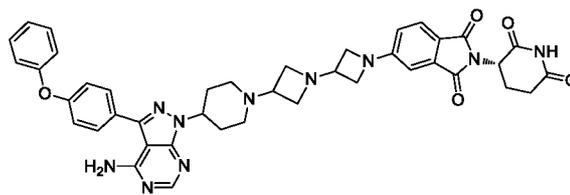
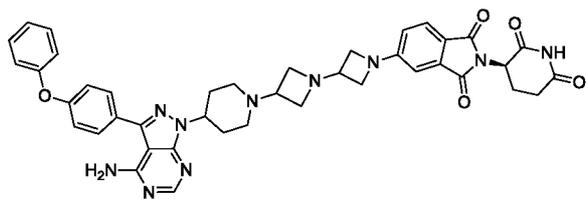
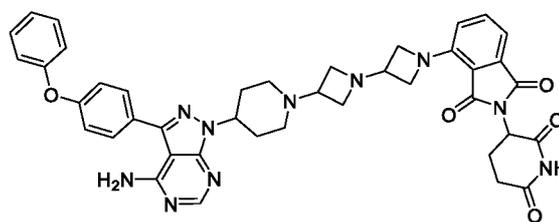
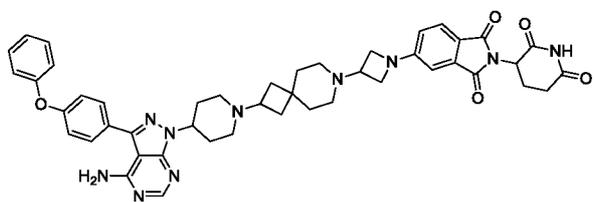
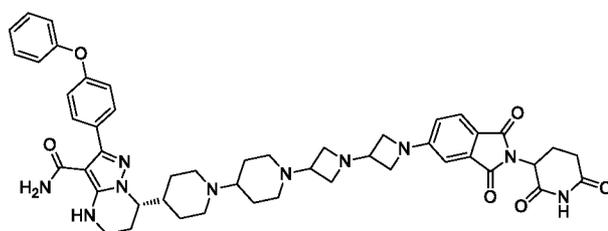
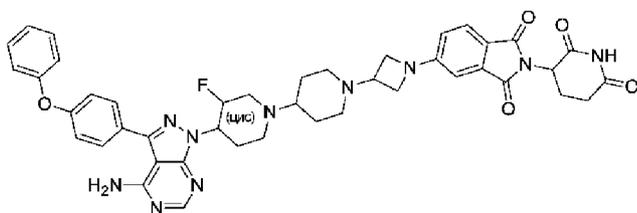
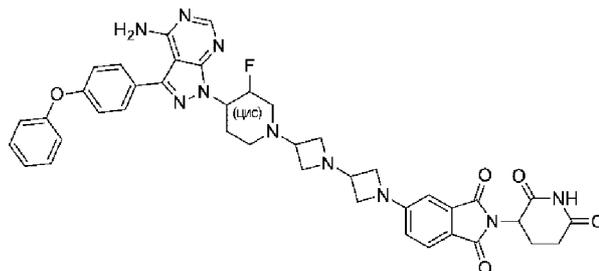
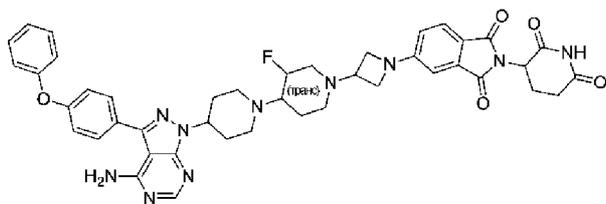
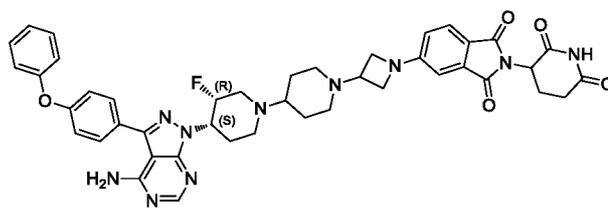
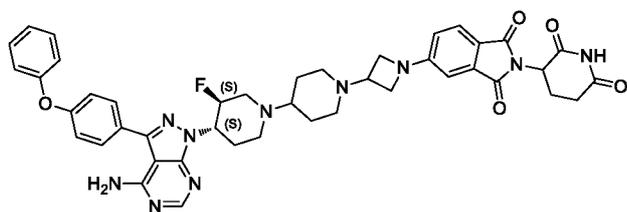
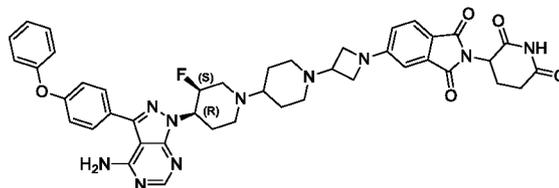
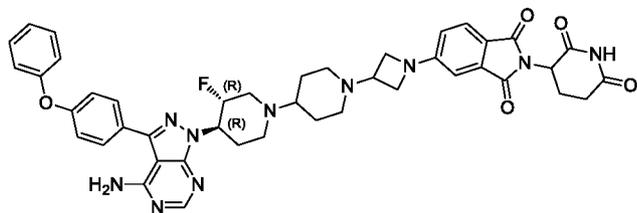
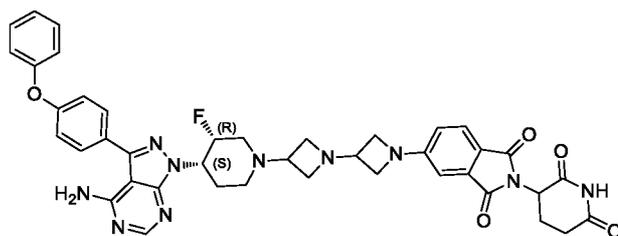
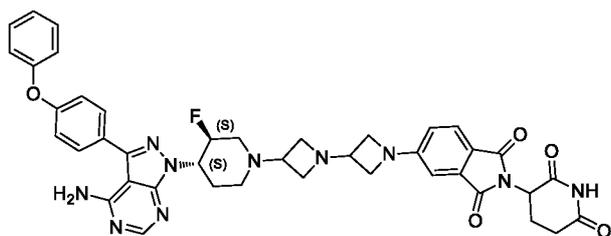


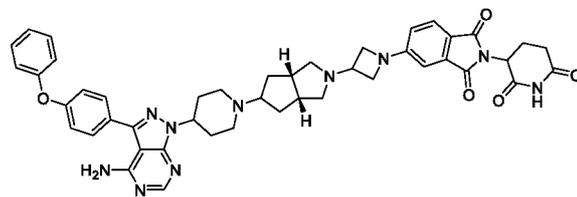
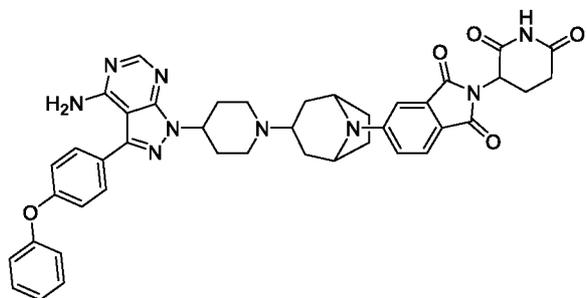
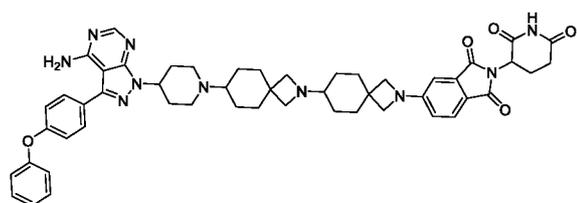
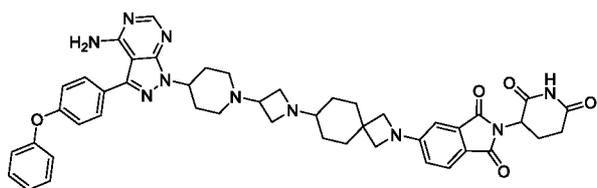
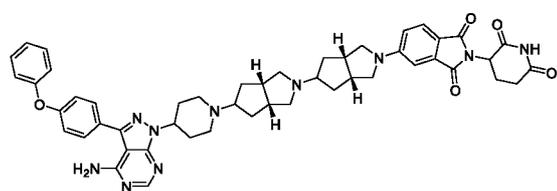
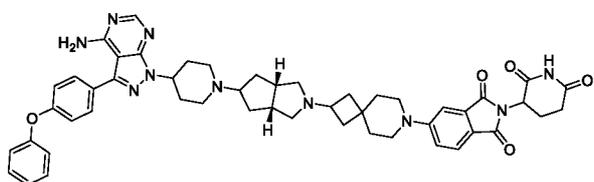
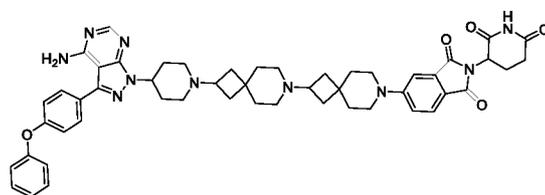
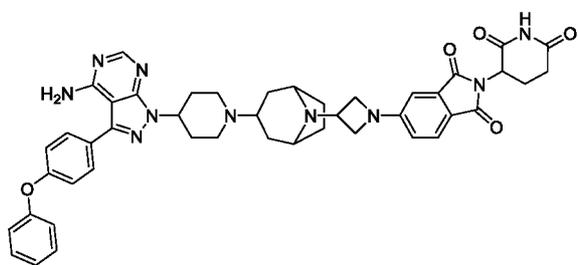
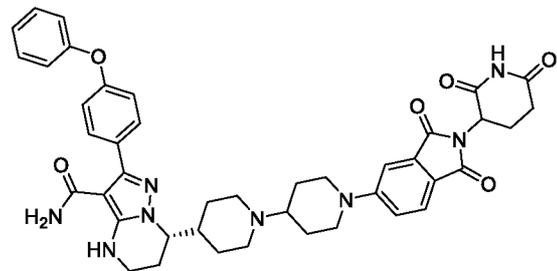
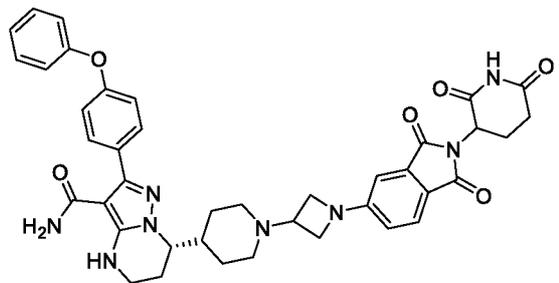
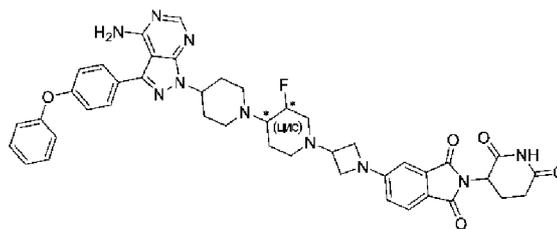
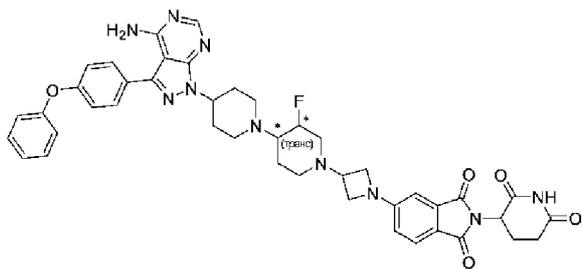


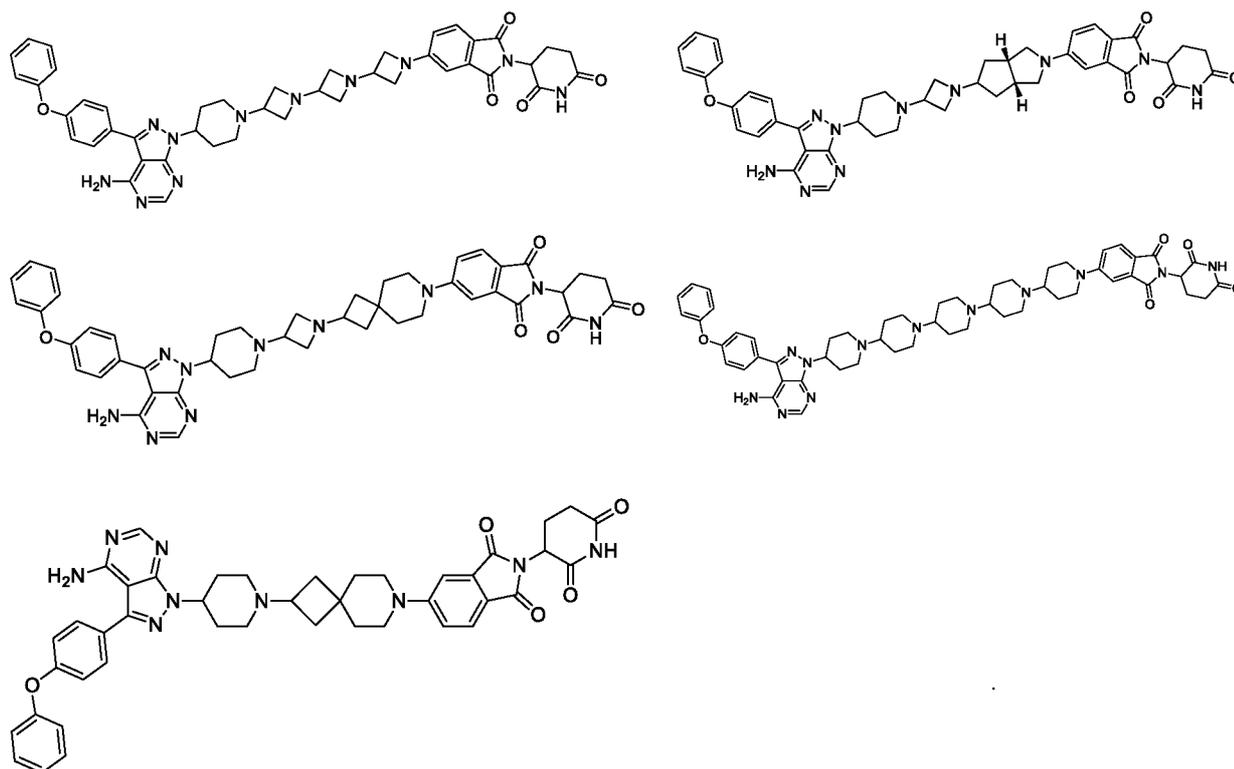












14. Соединение по любому из пп. 1–13 или его стереоизомер, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл, где соль выбрана из трифторацетата.

15. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1–14 или его стереоизомер, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемую соль или сокристалл и фармацевтически приемлемый носитель.

16. Применение соединения по любому из пп. 1–14 или его стереоизомера, сольвата, пролекарства на его основе, его метаболита, фармацевтически приемлемой соли или сокристалла в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболеваний, связанных с активностью или уровнем экспрессии ВТК.

17. Применение соединения по любому из пп. 1–14 или его стереоизомера, сольвата, пролекарства на его основе, его метаболита, фармацевтически приемлемой соли или сокристалла в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболеваний, связанных с ингибированием или разрушением ВТК.

18. Применение по любому из пп. 16–17, где заболевание выбрано из опухолей или аутоиммунных заболеваний.

19. Применение по п. 18, где опухоль выбрана из неходжкинской лимфомы, хронического лимфоцитарного лейкоза, лимфомы из клеток мантийной зоны или В-клеточной лимфомы, и аутоиммунное заболевание выбрано из ревматоидного артрита или псориаза.